



HAL
open science

Intégration de la mesure d'impédance dans un système de stimulation électrique implantable multi-applications : proposition d'une nouvelle stratégie de stimulation

Florent Dupont

► To cite this version:

Florent Dupont. Intégration de la mesure d'impédance dans un système de stimulation électrique implantable multi-applications : proposition d'une nouvelle stratégie de stimulation. Micro et nanotechnologies/Microélectronique. Université de Grenoble, 2014. Français. NNT : 2014GRENT027 . tel-01290466

HAL Id: tel-01290466

<https://theses.hal.science/tel-01290466>

Submitted on 18 Mar 2016

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Nano Electronique et Nano Technologies**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Florent DUPONT

Thèse dirigée par **Marc BELLEVILLE** et
co-encadrée par **Cyril CONDEMINE**, **Jean-François BECHE** et
Pascale PHAM

préparée au sein du **Laboratoire CEA LETI**
dans **l'École Doctorale Electronique, Electrotechnique,**
Automatique et Traitement du Signal

Intégration de la mesure d'impédance dans un système de stimulation électrique implantable multi-applications : proposition d'une nouvelle stratégie de stimulation

Thèse soutenue publiquement le **19 Juin 2014**,
devant le jury composé de :

Skandar BASROUR

Professeur à l'Université Joseph Fourier, Grenoble, Président

Sylvie RENAUD

Professeur à l'Institut Polytechnique de Bordeaux, Rapporteur

Eric McADAMS

Professeur à l'INSA Lyon, Rapporteur

Ian O'CONNOR

Professeur, Ecole Centrale de Lyon, Membre

Frédéric CHAVANE

Chargé de Recherche, INT, Marseille, Membre

Marc BELLEVILLE

Directeur de Recherche au CEA LETI, Membre

Cyril CONDEMINE

Ingénieur Chercheur, CEA LETI, Membre

Jean-François BECHE

Ingénieur Chercheur, CEA LETI, Membre



Table des matières :

Remerciements.....	1
Introduction Générale.....	5
CONTEXTE	5
APPLICATIONS.....	6
LES PROBLEMATIQUES ET AXES DE RECHERCHE.....	7
PLAN DU MANUSCRIT	9
PARTIE 1 : Contexte.....	11
Chapitre 1: Introduction à la stimulation électrique.....	15
1.1 Historique	16
1.2 Bases de l'électrophysiologie.....	17
1.2.1 Excitabilité des tissus vivants	17
1.2.2 Le cas du neurone.....	18
1.2.3 La courbe amplitude-durée.....	19
1.2.4 Modèle électrique de la membrane.....	20
1.2.5 Accoutumance du seuil de déclenchement	21
1.3 Synthèse.....	22
Chapitre 2: Impédance du système électrodes-milieu environnant : phénomènes sous-jacents et représentation.....	23
2.1 Introduction.....	24
2.2 Modélisation de l'impédance par des circuits électriques équivalents	25
2.2.1 Interface.....	25
2.2.1.1 Les courants capacitifs.....	25
2.2.1.2 Les courants faradiques	27
2.2.2 Milieu environnant	31
2.2.2.1 Le liquide extracellulaire	31
2.2.2.2 Les membranes cellulaires	31
2.2.3 Modèle retenu pour les expériences.....	32

2.3	Représentation graphique de l'impédance.....	33
2.3.1	Généralités	33
2.3.2	Représentation dans le plan complexe.....	34
2.3.3	Représentation dans un diagramme de Bode.....	34
2.3.4	Exemples de représentations de circuits simples	35
2.4	Précautions dans l'utilisation des circuits électriques équivalents	36
2.5	Synthèse.....	36
Chapitre 3: Problématiques liées à l'utilisation de systèmes autonomes implantés.....		37
3.1	Influence de l'impédance sur la délivrance des stimuli	38
3.1.1	Stimulation contrôlée en tension	38
3.1.2	Stimulation contrôlée en courant.....	40
3.2	Les contraintes liées aux systèmes autonomes implantés.....	43
3.2.1	Action de l'organisme sur l'implant	43
3.2.2	Action de l'implant sur l'organisme	43
3.2.3	Quantité d'énergie embarquée limitée.....	46
3.2.4	Opérationnalité de l'implant.....	47
3.3	Variabilité de l'impédance du SEME	49
3.3.1	Variation en fonction de l'électrode.....	49
3.3.2	Variation en fonction du temps.....	52
3.3.3	Variation en fonction du niveau de tension/courant.....	53
3.4	Synthèse.....	54
Conclusion de la première partie.....		55
PARTIE 2 : Etude expérimentale et en simulation de l'impédance du système électrode-milieu environnement.....		57
Chapitre 4: Techniques de mesure d'impédance et potentiostats		61
4.1	Techniques de mesure d'impédance.....	62
4.1.1	Les ponts de mesure d'impédance.....	62
4.1.2	Le pont auto-équilibré	62
4.1.3	La méthode courant/tension.....	63

4.1.4	La détection synchrone	64
4.1.5	Le potentiostat	65
4.2	Synthèse.....	66
Chapitre 5: Simulation numérique et banc de mesure d'impédance		67
5.1	Les électrodes mises en œuvre.....	68
5.2	Banc de mesure et extraction des paramètres des circuits électriques équivalents.....	70
5.2.1	Les éléments du banc.....	70
5.2.1.1	Solution saline	70
5.2.1.2	L'interface multiplexeuse	70
5.2.1.3	Les potentiostats.....	70
5.2.1.4	L'interface EC-Lab®.....	71
5.2.2	L'identification des paramètres d'un circuit électrique équivalent	72
5.2.3	Caractérisation des parasites du banc de mesure	75
5.3	Modélisations et simulations numériques.....	77
5.3.1	Méthodologie basée sur un couplage MATLAB COMSOL Multiphysics.....	77
5.3.2	Les hypothèses dans le modèle	78
5.3.3	Equation de l'électrocinétique utilisée dans COMSOL	80
5.3.4	Les conditions aux limites.....	81
5.4	Synthèse.....	83
Chapitre 6: Expériences en milieu salin.....		85
6.1	Validation du modèle numérique avec l'électrode Medtronic 3389	86
6.1.1	Protocole	86
6.1.2	Résultats de mesure et simulation	86
6.1.3	Interprétation.....	87
6.2	Comparaison simulation et expérimentation pour la MEA RETINE	88
6.2.1	Protocole	88
6.2.2	Résultats de mesure et simulation	88
6.2.3	Interprétation.....	89

6.2.4	Validation du circuit électrique équivalent retenu	90
6.3	Synthèse.....	92
Chapitre 7:	Expériences en milieu in vivo.....	93
7.1	banc de mesure et protocole expérimental.....	94
7.2	Comparaison des résultats obtenus en milieu salin et en milieu in vivo	95
7.2.1	Comparaison sur l'ensemble des mesures réalisées à l'INT.....	95
7.2.1.1	Protocole	95
7.2.1.2	Résultats.....	95
7.2.1.3	Discussions.....	96
7.2.2	Comparaison de deux mesures.....	97
7.2.2.1	Protocole	97
7.2.2.2	Résultats.....	97
7.2.2.3	Interprétations.....	98
7.3	Mise en évidence de la problématique en milieu in vivo.....	99
7.3.1	Filtrage des stimuli contrôlés en tension.....	99
7.3.2	Saturation de l'étage de sortie du stimulateur	100
7.4	Synthèse.....	101
	Conclusion de la deuxième partie.....	102
	PARTIE 3 : Proposition d'une nouvelle stratégie de stimulation et perspectives d'intégration..	105
Chapitre 8:	Etat de l'art des formes d'onde utilisées en stimulation électrique	107
8.1	Travaux expérimentaux.....	108
8.1.1	Evolution de la stimulation conventionnelle.....	108
8.1.2	Perspectives d'optimisation de la stimulation électrique	110
8.2	Travaux en simulation.....	113
8.3	Synthèse.....	116
Chapitre 9:	Proposition d'une nouvelle stratégie de stimulation	117
9.1	Introduction.....	118
9.2	Stratégie d'adaptation de la stimulation électrique en régime linéaire	119

9.3	Architecture fonctionnelle	122
9.3.1	Architecture fonctionnelle du système de stimulation mis en œuvre	122
9.3.2	Spectroscopie d'impédance.....	123
9.3.3	Identification sur circuit électrique équivalent	123
9.3.4	Calcul de la fonction de transfert inverse et du signal à générer.....	123
9.3.5	Génération du signal adapté	124
9.4	Exemples d'application de la méthode d'adaptation pour un cas linéaire	125
9.4.1	Adaptation de la stimulation	125
9.4.2	Première approche du gain en énergie par stimulation contrôlée.....	127
9.4.3	Conclusion sur le cas linéaire	129
9.5	Prise en compte du comportement non-linéaire de l'impédance.....	130
9.5.1	Mise en évidence des non-linéarités et de la distorsion du signal.....	130
9.5.1.1	Protocole de mesure	130
9.5.1.2	Résultats de mesure en milieu salin	130
9.5.2	Méthode proposée	132
9.5.2.1	Principe.....	132
9.5.2.2	Limitation de la bande fréquentielle d'étude	133
9.5.3	Exemple d'application de la méthode proposée.....	135
9.5.3.1	Extraction des valeurs des éléments du CEE.....	135
9.5.3.2	Application de la méthode	137
9.5.3.3	Discussion.....	138
9.6	Synthèse.....	139
Chapitre 10: Adaptation de la stimulation : Preuves de concept et tests fonctionnels.....		141
10.1	Introduction.....	142
10.2	Tests sur circuits électriques équivalents.....	143
10.2.1	Banc de test.....	143
10.2.2	Données expérimentales	143
10.2.3	Résultats.....	145

10.2.4	Synthèse	146
10.3	Tests en milieu salin	147
10.3.1	Banc de test et protocole de manipulation.....	147
10.3.2	Résultats sur l'électrode Medtronic 3389.....	148
10.3.2.1	Données expérimentales	149
10.3.2.2	Adaptation à faible niveau de tension	149
10.3.2.3	Adaptation à fort niveau de tension.....	151
10.3.2.4	Synthèse sur l'adaptation en milieu salin avec l'électrode Medtronic.....	152
10.3.3	Résultats sur la MEA RETINE.....	154
10.3.3.1	Données expérimentales	154
10.3.3.2	Etude de l'adaptation en milieu salin.....	155
10.3.4	Synthèse des tests en milieu salin.....	158
10.4	Tests en milieu <i>in vivo</i>	159
10.4.1	Preuve de concept en milieu <i>in vivo</i>	159
10.4.1.1	Banc de test et protocole expérimental	159
10.4.1.2	Données expérimentales <i>in-vivo</i>	160
10.4.1.3	Etude de l'adaptation en milieu <i>in vivo</i>	163
10.4.2	Tests Fonctionnels	165
10.4.2.1	Banc de test et protocole de stimulation.....	165
10.4.2.2	Adaptation du pattern de stimulation	166
10.4.2.3	Les acquisitions corticales	167
10.5	Synthèse.....	170
Chapitre 11:	Perspectives d'intégration d'une stimulation électrique multi-application	171
11.1	Introduction.....	172
11.2	Caractéristiques des principales applications	173
11.2.1	La stimulation cardiaque.....	173
11.2.1.1	Données commerciales.....	173
11.2.1.2	Données académiques.....	173

11.2.2	La stimulation cochléaire	174
11.2.2.1	Données commerciales.....	174
11.2.2.2	Données académiques.....	174
11.2.3	La neurostimulation.....	175
11.2.3.1	Données commerciales.....	175
11.2.3.2	Données académiques.....	176
11.2.4	La stimulation cérébrale	176
11.2.4.1	Données commerciales.....	176
11.2.4.2	Données académiques.....	177
11.2.5	La stimulation rétinienne.....	177
11.2.5.1	Données commerciales.....	177
11.2.5.2	Données académiques.....	178
11.2.6	Synthèse	179
11.2.6.1	Surfaces d'électrodes implantées.....	179
11.2.6.2	Résolutions de générateurs de signaux	179
11.3	Architecture haut niveau	181
11.3.1	Le contrôleur externe.....	182
11.3.2	Les fonctions embarquées	183
11.3.2.1	Le contrôleur interne.....	183
11.3.2.2	Le bloc de génération de signaux.....	183
11.3.2.3	Le bloc de mesure d'impédance.....	183
11.4	Le générateur de signaux.....	184
11.4.1	Choix d'implémentation.....	184
11.4.2	Dimensionnement.....	184
11.4.2.1	Gamme dynamique et résolution	185
11.4.2.2	Fréquence de fonctionnement.....	185
11.5	Le module de mesure d'impédance.....	186
11.5.1	Choix d'implémentation.....	186

11.5.2	Dimensionnement des blocs	187
11.5.2.1	Définition des gammes d'impédance et de fréquence.....	187
11.5.2.2	Estimation des résolutions minimales de l'ADC et du TDC	188
11.6	Protocole de mesure et conséquence sur le dimensionnement.....	193
11.6.1	Principe.....	193
11.6.2	Conséquence sur la résolution du DAC	194
11.6.3	Calcul du nombre de points requis sur le spectre d'impédance	194
11.7	Synthèse des spécifications	196
11.8	Implémentation et évaluation des performances	198
11.8.1	Performances de l'architecture	199
11.8.1.1	Mesure d'impédance.....	199
11.8.1.2	Stimulation.....	200
11.9	Conclusion	202
Conclusion générale et perspectives.....		203
Conclusion.....		203
Perspectives.....		205
Perspectives sur la méthode		205
Perspectives sur l'intégration.....		207
Glossaire.....		209
Liste des Figures		211
Liste des tableaux.....		219
Bibliographie personnelle		221
Références bibliographiques.....		223
Annexes		233
Annexe n°1 : Négliger le caractère diélectrique de l'eau dans les modèles.....		235
Annexe n°2 : Calcul de la fonction de transfert pour un circuit Q//R-R//C.....		236
Annexe n°3 : Caractéristiques des convertisseurs.....		237
Annexe n°4 : Modèle numérique multi-applications.....		238

Annexe n°5 : Etapes intermédiaires pour l'estimation des résolutions de l'ADC et du TDC. ...	243
Annexe n°6 : Calcul des erreurs relatives de $ Z $ et φ en fonction des erreurs relatives de R et C pour un circuit RC série.	248
Annexe n°7 : Algorithme de minimisation, Descente du gradient.....	250

REMERCIEMENTS

En préambule à ce manuscrit, je souhaite exprimer ma reconnaissance et mes remerciements aux personnes qui m'ont soutenu et aidé durant les années consacrées à la réalisation de ce travail.

En premier lieu, je tiens à remercier Cyril Condemine et Régis Guillemaud pour m'avoir accueilli dans leurs laboratoires au sein du CEA-LETI.

Je remercie Skandar Basrour pour avoir accepté de présider mon jury de thèse ainsi que Sylvie Renaud et Eric McAdams pour avoir rapporté le présent mémoire et m'avoir ouvert des pistes d'amélioration. Un grand merci également à Ian O'Connor et à Frédéric Chavane pour avoir accepté d'être membre de ce jury.

Je souhaite remercier Marc Belleville pour avoir dirigé ces travaux de thèse. Merci pour sa disponibilité, ses conseils avisés ainsi que pour son soutien sans relâche tout au long de la thèse.

Je tiens également à remercier mes encadrants du CEA-LETI. Merci à nouveau à Cyril Condemine pour sa sympathie, son enthousiasme autant scientifique que tennistique et pour la création d'un tel climat de confiance et d'excitation scientifique au sein du laboratoire. Un grand merci à Jean-François Bêche pour sa constante rigueur scientifique et son honnêteté dans nos échanges, pour m'avoir poussé à atteindre l'excellence dans les tâches entreprises et pour avoir agrémenté le tout d'une bonne dose d'humour. Enfin, merci à Pascale Pham pour son énergie communicatrice, son franc-parler et son implication sans faille tant dans la résolution des équations aux dérivées partielles que dans le suivi du code de la route. Merci à vous trois.

J'adresse mes remerciements à nos collaborateurs de l'Institut des Neurosciences de la Timone. Merci encore à Frédéric Chavane pour son accueil et ses conseils lors de nos expériences *in vivo*. Je remercie chaleureusement Sébastien Roux et Frédéric Matonti pour leur disponibilité ainsi que pour le temps et l'énergie consacrés à ces expériences et au dépouillement des résultats. Merci de m'avoir fait découvrir le monde des neurosciences appliquées.

Je tiens à remercier les membres du LE2TH. Les amis thésards, DRT, stagiaires : JF, Aurélien, Pierrot, Guillaume, Romain, Momo, Paco et les permanents (ou chercheurs de café) : Stéphanie, Franck, Jérôme, Fred, François. Je remercie également les membres du LE2S en commençant par les « jeunes » : Abbas, Alexandre, Yvon, Gaëlle, Pascal, Remy, Aurélien, Raphaëlle, Florent, Michaël, Raphaël, Thomas et les « un peu moins jeunes » : Sadok, Stéphane, Alain, Laurent, Pierre, Michel, Sabine, Guillaume et j'en oublie c'est certain. Une mention spéciale à Sadok Gharbi et Fabien Sauter pour m'avoir intégré sur le projet RETINE et m'avoir permis par la même occasion d'avoir accès aux matrices d'électrodes. Merci également à tous mes amis extérieurs au CEA ou au monde scientifique (Grenoblois, Lyonnais ou Parisiens) pour leur soutien infaillible. Un merci spécial à Marie, Sophie et Jon qui m'ont fait le grand plaisir de parcourir de nombreux kilomètres afin d'assister à la soutenance.

Finalement, je remercie ma famille pour son affection ainsi que pour l'intérêt et le soutien dont elle a fait preuve tout au long de cette aventure.

« Il n'existe pas de sujet peu intéressant, il n'y a que des personnes peu intéressées »

Gilbert Keith Chesterton

« La nature est remplie d'une infinité de raisons dont l'expérience n'a jamais vu la trace »

Léonard de Vinci

INTRODUCTION GENERALE

Cette introduction présente le contexte dans lequel cette thèse s'inscrit, le domaine d'application, les problématiques et les axes de recherche que ces travaux adressent ainsi que le plan du manuscrit.

CONTEXTE

Le contexte de cette thèse est celui de l'ingénierie biomédicale visant le développement de stimulateurs électriques pour la réhabilitation fonctionnelle. Les objectifs des travaux présentés dans ce mémoire sont la recherche d'une nouvelle stratégie de stimulation électrique et, le développement corollaire d'une architecture innovante pour les dispositifs électroniques actifs, implantables et autonomes. A long terme, ces travaux doivent déboucher sur un équipement de stimulation implantable, versatile et multi-application, pour des activités de recherche expérimentale.

L'ingénierie biomédicale pour la réhabilitation fonctionnelle met en application les sciences de l'ingénieur pour développer, adapter, tester, et distribuer des solutions techniques aux problèmes rencontrés par des personnes souffrant d'handicaps fonctionnels. Les dysfonctionnements adressés par ces solutions peuvent concerner des centres moteurs (muscles striés, non striés et le cœur), sensoriels (rétine, cochlée) ou cognitifs (cortex, cerveau profond) du corps humain, endommagés à la suite d'une blessure ou d'une maladie.

La méthode sur laquelle se concentre cette étude est la stimulation électrique et plus précisément, la stimulation électrique implantée. Cette technique est basée sur l'application intracorporelle de courants électriques dans le but de suppléer une fonction biologique dérégulée. La mise en œuvre de la stimulation électrique fonctionnelle est basée sur l'implantation d'un circuit électronique actif, alimenté par une batterie, et son interfaçage avec les tissus vivants au moyen d'une électrode conductrice. Les électrodes permettent de délivrer les signaux électriques mis en forme dans le circuit et dimensionnés pour avoir une action spécifique sur les cibles de la stimulation. Etant donné la grande variété d'applications, des électrodes spécifiques (géométrie, matériau, nombre de points de stimulation) et des signaux électriques spécifiques (nature, amplitude, durée, forme) sont nécessaires pour chaque type de dysfonctionnement.

APPLICATIONS

Les cinq applications principales de la stimulation électrique implantée sont la stimulation cardiaque, la stimulation cochléaire, la neurostimulation fonctionnelle, la stimulation cérébrale et la stimulation rétinienne.

L'implantation d'un stimulateur cardiaque permet contrôler un rythme cardiaque trop rapide (tachycardie), d'accélérer un rythme cardiaque trop faible (arythmie) ou de contrôler la qualité de la contraction et de la synchronisation de différentes zones du cœur (fibrillation et thérapie de resynchronisation) [1]. Les derniers modèles de ces dispositifs électroniques permettent également de surveiller et d'enregistrer l'activité électrique du cœur, le rythme cardiaque ainsi que la température ou la pression du sang [2]. Un pacemaker est composé du stimulateur lui-même couplé à une ou plusieurs sondes. Ces sondes sont de longues tiges flexibles isolées électriquement. Le long du câble, des contacts métalliques cylindriques sont utilisés pour la défibrillation. Au bout du câble se trouve l'électrode qui sert à la mesure et à la stimulation électrique. La surface des électrodes pour la stimulation cardiaque est de plusieurs mm^2 [3], [4].

La cochlée est une partie de l'oreille interne qui permet la transduction des ondes sonores en ondes électriques interprétables par le cerveau. Pour les patients atteints de surdité partielle ou totale, une stimulation électrique de la cochlée permet en général d'adresser le problème. Le son est traité numériquement et transmis par l'implant à la cochlée au moyen d'une électrode de type pointe ou d'une matrice de microélectrodes qui stimulent directement le nerf auditif et ses ramifications. La surface des contacts peut varier entre une centaine de μm^2 et quelques mm^2 .

La neurostimulation, aussi connue sous le nom de stimulation électrique fonctionnelle (SEF), vise à stimuler les nerfs contrôlant des fonctions motrices (muscles striés), des fonctions internes (vessie, pancréas) ou des fonctions sensorielles (rétine, cochlée). Un nerf est une gaine contenant notamment des centaines d'axones qui sont le prolongement de neurones. Ainsi, le contrôle d'un muscle peut s'effectuer en stimulant un des motoneurons (ou des axones) associés. Les applications rétinienne ou cochléaire sont adressées respectivement par l'intermédiaire du nerf optique [5] et du nerf auditif [6]. Les électrodes dédiées à la SEF ont des géométries très différentes et des surfaces de contact avec le tissu allant de plusieurs centaines de μm^2 à quelques mm^2 [7], [8], [9].

La stimulation cérébrale est subdivisée en deux catégories : la stimulation en surface du cerveau dite stimulation corticale directe et la stimulation des noyaux internes du cerveau dite stimulation cérébrale profonde. La stimulation corticale directe est relativement peu invasive. En effet, les matrices d'électrodes insérées en dessous de la dure-mère sont soit déposées contre

la surface (électrodes de type bosse [10], [11]) soit enfoncées sur quelques millimètres (électrodes de type pointe [12]). La surface métallique en contact avec le milieu *in vivo* est comprise environ entre $100 \mu\text{m}^2$ et 10mm^2 [10], [11], [12]. Cette technique est principalement utilisée pour la stimulation de noyaux externes du cerveau (moteur, visuel, ...). La stimulation cérébrale profonde (notée DBS pour Deep Brain Stimulation) est utilisée pour traiter cliniquement des maladies neurologiques (la maladie de Parkinson, l'épilepsie, le syndrome de Tourette,...) [13]. Elle a pour but principal d'inhiber par une décharge électrique le fonctionnement des noyaux cérébraux affectés. Un câble avec plusieurs contacts en platine à son extrémité est introduit dans le cerveau pour délivrer lesdites décharges. Cette technique a été réintroduite par Benabid en 1987 [14] en utilisant des stimuli à haute fréquence de répétition ($f_R > 100\text{Hz}$). Les surfaces des contacts métalliques des électrodes sont de quelques mm^2 [15].

La rétine est un tissu nerveux très complexe composé de plusieurs couches de cellules qui réalisent la transduction de la lumière en signaux électriques interprétables par le cerveau. Les photorécepteurs sont les cellules les plus éloignées (au fond de l'œil) du point d'entrée de la lumière et les cellules ganglionnaires rétiniennes (RGC) sont les plus proches. Les axones des RGCs de la rétine se rejoignent au centre de la rétine (tache aveugle) pour former une gaine d'axones (le nerf optique) qui achemine les signaux électriques jusqu'au cortex visuel. La cause la plus courante de la cécité acquise est la dégénérescence des photorécepteurs. Les photorécepteurs étant détruits, il n'y a plus de transduction lumière-signaux électriques. Cependant, certaines populations de neurones restent fonctionnelles, notamment les RGC, ce qui permet de contourner les cellules défectueuses et ainsi de restaurer partiellement la vision en reproduisant l'activité électrique au moyen d'une matrice d'électrodes [16]. D'après Dagnélie et al. [17], 600 points de stimulation permettraient de restaurer une vision viable au quotidien pour le patient. Les surfaces caractéristiques des contacts métalliques des matrices sont comprises entre $100 \mu\text{m}^2$ et 0.2mm^2 .

LES PROBLEMATIQUES ET AXES DE RECHERCHE

Les problématiques de cette thématique sont principalement liées au caractère « implanté » du dispositif dans le corps du patient. Tout d'abord, ce dernier ne doit présenter aucun risque pour la sécurité du patient. Ceci implique l'utilisation de matériaux biocompatibles, c'est-à-dire induisant de faibles réactions immunitaires post-implantation et une fiabilité électrique du système selon les normes fixées par des organismes tels que la FDA¹ ou la HAS². Il faut également assurer un confort minimum au patient en limitant l'encombrement de l'implant. Le

¹ Food and Drug Administration

² Haute Autorité de Santé

système étant implanté jusqu'à plusieurs centimètres sous l'épiderme, il doit a priori fonctionner de manière autonome, généralement à partir d'une source d'énergie (batterie, accumulateur) également implantée. Il reste que, rechargeable à distance ou non, cette source d'énergie finit par s'épuiser impliquant pour son remplacement, une nouvelle opération du patient. Afin d'éviter de trop nombreuses opérations, la taille de la batterie et l'efficacité de son utilisation doivent être optimisées, tout en respectant la contrainte d'encombrement. Le système de stimulation doit donc consommer le minimum d'énergie et en particulier, les stimuli électriques doivent être optimisés pour être à la fois peu coûteux lors de la génération mais également efficaces pour la stimulation. Enfin, la dernière contrainte identifiée vient de l'interfaçage entre l'électrode et le milieu d'implantation. En effet, le contact de l'électrode avec le milieu *in vivo* et le milieu lui-même présentent des impédances électriques qui vont déformer les signaux électriques délivrés. Le signal qui est délivré n'est alors plus celui que l'expérimentateur a défini et l'interprétation des résultats fonctionnels est en général faussée. Ce phénomène aura également une influence sur l'efficacité énergétique du système, des formes d'onde pouvant avoir un faible rendement de stimulation. Cet impact peut être évalué en connaissant l'impédance du système électrode-milieu environnant.

Les travaux de cette thèse sont orientés vers le développement d'une méthode de stimulation adressant cette problématique de l'interfaçage dans le cadre de l'utilisation d'électrodes métalliques. Leur objectif est d'assurer un contrôle maximal sur les formes d'onde transmises au milieu et par conséquent aux cibles de la stimulation. Pour cela, le signal généré en sortie du stimulateur est adapté en fonction de l'impédance du système électrode-milieu environnant. Comme le système de stimulation doit être générique pour adresser un maximum d'applications, et comme cette impédance peut varier dans le temps, un système de mesure d'impédance doit être intégré dans l'implant. En effet, une différence entre les différentes applications présentées précédemment est l'électrode employée, et plus les surfaces métalliques des électrodes sont petites plus l'impédance vue entre celles-ci est grande. Or, cette impédance n'est pas calculable facilement. Elle varie en fonction de la géométrie, de la disposition et du matériau des électrodes employées. Elle dépend également de la composition du milieu environnant (conductivité et composition du liquide extracellulaire, présence de tissus) dans lequel les électrodes baignent ainsi que des niveaux de tension et de courant des stimuli. Enfin, l'impédance varie dans le temps après l'implantation. En effet, lors de l'introduction de l'implant dans les tissus, le corps humain peut se défendre contre l'introduction d'un corps étranger par une réponse immunitaire et provoquer des inflammations voire des infections. Lors d'une implantation longue, l'environnement biologique proche de l'implant a systématiquement tendance à isoler les

contacts électriques de l'électrode par la croissance de gliose et de tissu fibreux. Cette modification du milieu *in vivo* a une incidence directe sur l'impédance vue entre les électrodes.

Ainsi, pour être utilisable, la mesure d'impédance doit être réalisée dans les conditions où la stimulation électrique s'effectue et de manière répétée dans le temps, afin de connaître l'impédance à un instant donné et pour une configuration donnée.

PLAN DU MANUSCRIT

Le manuscrit est organisé en trois parties :

La première partie présente en détail le contexte de la stimulation électrique à l'aide des notions de bioélectricité et de bioimpédance. Au travers d'un bref historique, nous présentons l'évolution de la technique, partant de l'empirisme pour aller vers une théorie globale de fonctionnement. Cette partie donne les éléments permettant la modélisation et la compréhension des effets des phénomènes sous-jacents à la stimulation électrique. Ces modèles électriques, bien qu'approximatifs, nous permettent cependant de formaliser les problématiques et les axes de recherche pour la suite des travaux.

La deuxième partie nous permet de justifier expérimentalement les axes de recherche identifiés précédemment. A partir de matrices de microélectrodes destinées à l'implantation dans la rétine du rat, nous démontrons en milieu *in vivo* la réalité des problématiques pressenties dans la partie 1. Pour garantir la pertinence de notre analyse, nous caractérisons au préalable la matrice dans un milieu salin et comparons ces résultats à un modèle numérique dédié. Ces résultats nous permettent de conclure sur l'utilité d'intégrer une mesure d'impédance dans l'implant pour aboutir à une stimulation efficace.

La troisième partie regroupe les principales contributions de cette thèse. Une nouvelle stratégie de stimulation pour les applications implantées, basée sur le traitement des données d'impédance recueillies au préalable, est présentée. La preuve de concept de cette méthode est réalisée en trois étapes successives : sur des maquettes électroniques, dans un milieu salin et finalement dans le milieu *in vivo*. Enfin, quelques tests fonctionnels intégrant cette méthode sont présentés dans un cas d'implantation sous-rétinienne chez le rat. Cette partie se termine par une ouverture sur une future intégration dans un circuit intégré.

PARTIE 1 : CONTEXTE

La stimulation électrique vise par son action à stimuler, moduler ou inhiber l'activité des cellules ou de groupes de cellules excitables du corps humain [18]. Cette action a pour but de suppléer artificiellement une fonction électrophysiologique défaillante ; on parle alors d'électrothérapie.

La stimulation électrique est une technique utilisée par les médecins depuis deux siècles et demie. Elle a longtemps été pratiquée sans réelle connaissance des dégâts potentiels sur les tissus du patient. Ainsi, elle fut exclue des pratiques cliniques en 1910 puis réintroduite en 1958 avec la sécurité du patient comme considération principale [19]-[20]. Cette année-là est également marquée par la première implantation d'un système de stimulation chez l'homme [21] (pacemaker Siemens-Elema). Depuis la technique a été améliorée, diffusée et valorisée dans les milieux cliniques et hospitaliers pour de nombreuses applications. Cependant certains

aspects techniques restent incompris à ce jour et de nombreuses améliorations sont ainsi envisageables.

Les bases de la stimulation électrique peuvent être facilement appréhendées au travers de deux notions principales que sont la bioimpédance et la bioélectricité [22]. La bioimpédance traite des propriétés passives résistives et réactives du milieu *in vivo* qui vont contraindre le passage du courant électrique au sein des tissus après sa génération dans un stimulateur. Grimnes et Martinsen [22] définissent la bioélectricité comme renvoyant, d'une part à l'électricité endogène produite par certains tissus (par exemple les tissus nerveux et musculaires) et d'autre part à l'électricité exogène qui est introduite artificiellement dans les tissus afin de mesurer un paramètre donné ou d'induire un comportement déterminé. L'introduction des courants électriques exogènes dans le corps humain est réalisée au moyen d'électrodes conductrices implantées à proximité des cibles de la stimulation. Une chaîne d'acheminement des stimuli ressort de cette analyse. Elle est formée du stimulateur, des électrodes, du milieu d'implantation et des cibles de la stimulation (Fig. 0-1).

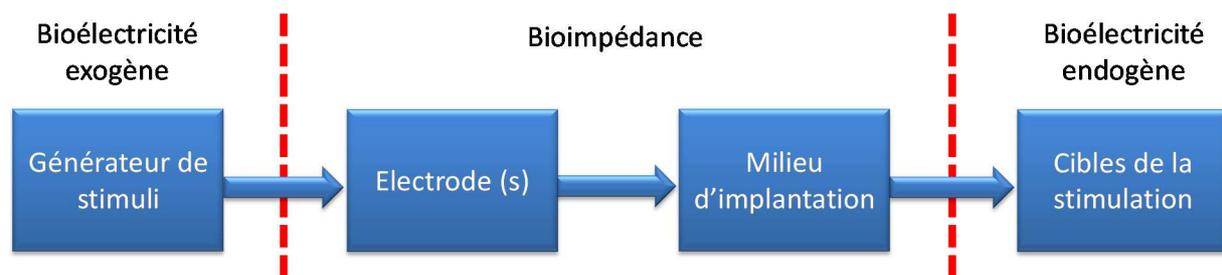


Fig. 0-1 : Chaîne d'acheminement des stimuli électriques.

En fonction de la nature et de la valeur de la bioimpédance, l'impact des stimuli générés, sur les cibles de la stimulation peut être variable. Le résultat sur la pathologie concernée sera alors bénéfique ou nocif puisque le contrôle n'est pas assuré. Ainsi, et à titre d'exemple, une électrisation accidentelle, met en danger la vie du sujet (arythmie cardiaque), alors que l'application d'un même choc électrique de manière contrôlée sur le cœur peut permettre de relancer ce dernier sur un sujet en détresse cardiaque. Il est donc primordial d'assurer le contrôle des signaux vus par les cibles de la stimulation et d'anticiper les effets néfastes éventuels induits par le stimulateur.

Pour éviter de tels inconvénients et fournir le service médical le plus adéquat, il faut comprendre en profondeur le fonctionnement des cibles de la stimulation (science de l'électrophysiologie) et le comportement de la bioimpédance qui joue le rôle d'interface entre le stimulateur et les cibles. A partir de ces connaissances, l'impact de la bioimpédance sur les contraintes principales des

systèmes autonomes implantés, à savoir la sécurité du patient et la gestion de l'énergie, peut-être anticipé et guider des axes de recherche adressant une partie du problème.

Le premier chapitre présente les bases de l'électrophysiologie permettant de comprendre le fonctionnement des cibles de la stimulation, soit dans notre cas les neurones. La variation de l'impact du signal électrique sur les cibles en fonction de sa durée, de son amplitude et de sa répétition montre les possibilités mais également les limites du contrôle des fonctions électrophysiologiques à partir d'un dispositif implanté.

Le deuxième chapitre détaille les composantes de la bioimpédance (nommée impédance dans la suite du document), leur modélisation et leur représentation simple. Cette étape de modélisation de l'impédance permet de comprendre et de prédire comment celle-ci impacte les signaux délivrés par le stimulateur.

Le troisième chapitre aborde les déformations dues à l'impédance des signaux délivrés par le générateur et leurs conséquences sur la sécurité du patient et l'efficacité de la gestion énergétique dans le système implanté. Nous discutons la difficulté de connaître l'impédance sans effectuer de mesure *in situ*, et par conséquent de connaître la déformation des signaux.

Cette partie se termine par une synthèse qui présente les points à retenir et les axes de recherche dans lesquels s'inscrivent les travaux présentés dans la suite du manuscrit.

Chapitre 1: INTRODUCTION A LA STIMULATION ELECTRIQUE

Nous présentons l'évolution de la technique de stimulation électrique et de la compréhension de son fonctionnement. Des bases de l'électrophysiologie sont données afin de comprendre le fonctionnement basique d'une membrane neuronale ainsi que les limites du contrôle artificiel réalisable grâce à la stimulation électrique.

1.1 HISTORIQUE

La stimulation électrique est possible grâce aux propriétés électriques des membranes cellulaires. Ces propriétés ont été pressenties à partir du 18^e siècle quand, en 1756, Leopoldo Caldani étudia les effets de la décharge électrique sur les muscles d'animaux [23]. A la même époque, Luigi Galvani (1737–1798), professeur d'anatomie à Bologne, s'intéressa à l'influence de l'électricité sur les nerfs en y apposant deux baguettes constituées de métaux différents [24].

Les recherches de Carlo Matteucci (1811-1868) ont montré l'existence de courants électriques dans les tissus musculaires, introduisant ainsi la notion de potentiel de repos dans les cellules. Cette propriété fut par la suite étendue pour d'autres catégories de cellules et notamment les cellules neuronales.

Les travaux de Matteucci en bioélectricité ont directement influencé les recherches d'Emil du Bois-Reymond (1818-1896), qui par l'invention et l'amélioration d'instruments de mesure développa la science de l'électrophysiologie. Il décrivit notamment les déplacements du Potentiel d'Action dans les nerfs grâce à la sensibilité de son galvanomètre.

Puis, en 1907, Louis Lapicque émit l'hypothèse que les Potentiels d'Action sont déclenchés lorsque le potentiel transmembranaire dépasse un seuil donné. Son hypothèse sera finalement validée par les expériences d'A. F. Huxley et A. L. Hodgkin en 1952 sur des axones de calamar géant. La publication d'une théorie complète sur la génération et le déplacement des Potentiels d'Action, dit modèle de Hodgkin-Huxley, fut récompensée par le prix Nobel de Physiologie et Médecine en 1963. Ce modèle suppose l'existence de pompes et de canaux ioniques à la surface de la membrane cellulaire. Leur existence fut confirmée grâce à l'invention du patch-clamp. Cette technique de mesure permet de mesurer l'activité d'un seul canal ionique de la membrane. Les mesures furent effectuées avec cette technique en 1976 par Erwin Neher et Bert Sakmann qui obtinrent le prix Nobel en 1991.

Depuis de nombreux chercheurs utilisent ce modèle ou des modèles dérivés (modèle de Frankenhaeuser-Huxley ou modèle de McNeal [25]) pour étudier, par exemple, l'efficacité de telle ou telle forme d'onde de stimulation visant à augmenter ou à contrôler le volume de tissu activé [26], [27]–[30], [31], ou pour optimiser la consommation énergétique dans les stimulateurs implantés [32].

1.2 BASES DE L'ELECTROPHYSIOLOGIE

Cette section a pour but de détailler la compréhension actuelle du fonctionnement des cibles de la stimulation (cellules ou groupes de cellules).

Les cellules sont des structures électrochimiques. La mise en mouvement d'ions dans leur environnement proche peut déclencher une activité spontanée. C'est le cas notamment pour les tissus excitables comme les cellules musculaires ou les neurones. Le fonctionnement du neurone nous intéresse ici particulièrement puisqu'il est le dénominateur commun de toutes les applications présentées précédemment.

1.2.1 *EXCITABILITE DES TISSUS VIVANTS*

Les tissus dits excitables vont répondre à la stimulation électrique. Cette activité est liée aux propriétés électriques des membranes cellulaires, et est caractérisée par l'évolution du potentiel transmembranaire. Ce potentiel est par convention défini comme étant la différence entre le potentiel intracellulaire et le potentiel extracellulaire.

La plupart des cellules possèdent un potentiel transmembranaire de repos, ce qui ne les classe pas obligatoirement dans la catégorie des tissus excitables. C'est le cas par exemple des cellules osseuses qui grâce à leur propriétés piézoélectriques, déclenchent la croissance de l'os dans la zone électriquement active, lorsque l'os est soumis à des tensions mécaniques [33]. C'est également le cas pour les tissus blessés qui génèrent une différence de potentiel sur leur membrane au cours du processus de guérison [34]. Des applications utilisant la stimulation électrique visent de telles cellules afin de contrôler voire d'accélérer les processus biologiques naturels.

Dans le groupe des cellules excitables, on retient principalement les cellules musculaires ou myocytes et les cellules neuronales. Sous l'influence d'un champ électrique une cellule musculaire se contractera et transmettra l'information de contraction aux cellules proches, lorsque le potentiel transmembranaire atteint un seuil dit d'excitabilité [35]. De manière analogue, un neurone émettra un Potentiel d'Action qui se propagera vers d'autres neurones permettant alors la communication d'information. Ces tissus sont à la base du contrôle des fonctions motrices et sensorielles du corps humain, et sont donc les cibles privilégiées de la stimulation électrique.

1.2.2 LE CAS DU NEURONE

Il existe de nombreux types de neurones dont les caractéristiques sont variables et par conséquent l'action des stimuli sur ces cibles également [22], [35]. D'une manière générale, la cellule neuronale ou neurone est composée de quatre parties principales (Fig. 1-1) :

- les dendrites qui reçoivent les signaux électriques de l'extérieur ou d'autres neurones,
- le corps cellulaire contenant le noyau,
- l'axone qui propage les Potentiels d'Action,
- et les synapses qui permettent la communication avec d'autres neurones.

Le Potentiel d'Action est un phénomène transitoire auto-entretenu déclenché par une dépolarisation locale de la membrane d'un neurone (Fig. 1-1). Il obéit à une loi « tout ou rien » liée à un seuil de déclenchement. Des pompes et canaux membranaires permettent de réguler localement les concentrations ioniques (calcium, potassium ou chlore) intra et extracellulaires. C'est leurs actions combinées qui permettent la génération d'un Potentiel d'Action. L'enchaînement détaillé des phases d'ouverture et de fermeture de ces canaux permettant de générer un Potentiel d'Action est décrit dans [35].

On note d'après la Fig. 1-1 que pour créer une dépolarisation, il faut soit augmenter le potentiel intérieur de la cellule, soit diminuer le potentiel extérieur. Il est évidemment moins invasif d'agir sur le liquide extérieur que directement dans la cellule. Ainsi les stimuli électriques sont généralement constitués d'une première phase négative dite cathodique destinée à dépolariser la membrane puis d'une seconde partie positive dite phase anodique destinée à ramener le potentiel du tissu environnant et la distribution des charges électriques à leurs états de repos [36].

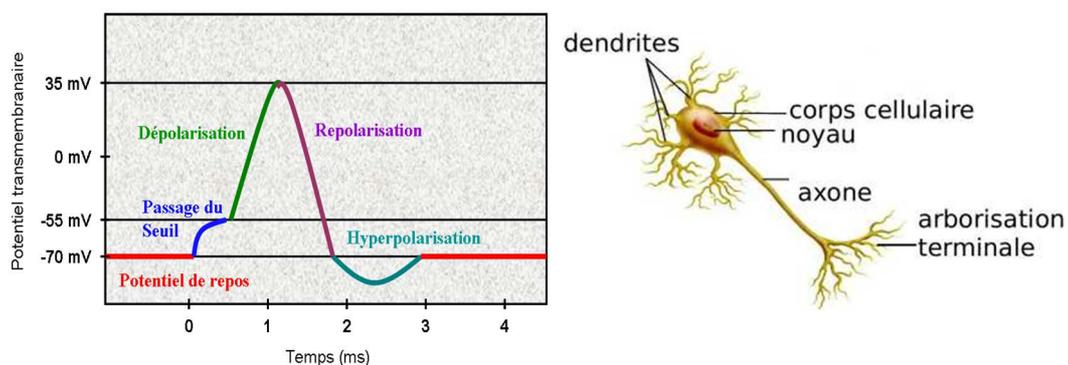


Fig. 1-1 : A gauche, un graphique décrivant les différentes phases de la génération d'un Potentiel d'Action et à droite, le schéma de l'organisation anatomique d'un neurone [37].

Le seuil d'excitabilité varie selon le type de neurone considéré [35]. Lors des phases de dépolarisation et de repolarisation, le neurone est dans l'incapacité de réémettre immédiatement un Potentiel d'Action. C'est la période réfractaire absolue (environ 1 ms). Il est possible de restimuler la membrane pendant la phase d'hyperpolarisation mais avec des niveaux de courant/tension plus importants. C'est la période réfractaire relative (minimum 0.5 ms) [35]. Ces limites impliquent que le neurone possède une fréquence maximale d'émission de Potentiel d'Action d'environ $f_{PA}=1/1.5 \text{ ms}=666 \text{ Hz}$.

1.2.3 LA COURBE AMPLITUDE-DUREE

Pour la plupart des applications de stimulation électrique, les chercheurs ont relevé, pour une configuration stimulateur-électrode-tissu donnée, les valeurs minimales des couples amplitude-durée nécessaires au déclenchement de Potentiels d'Action chez les cibles. Les courbes tracées grâce à ces valeurs sont appelées « courbes amplitude-durée » [35]. Un exemple fictif de ce type de courbe est présenté sur la Fig. 1-2.

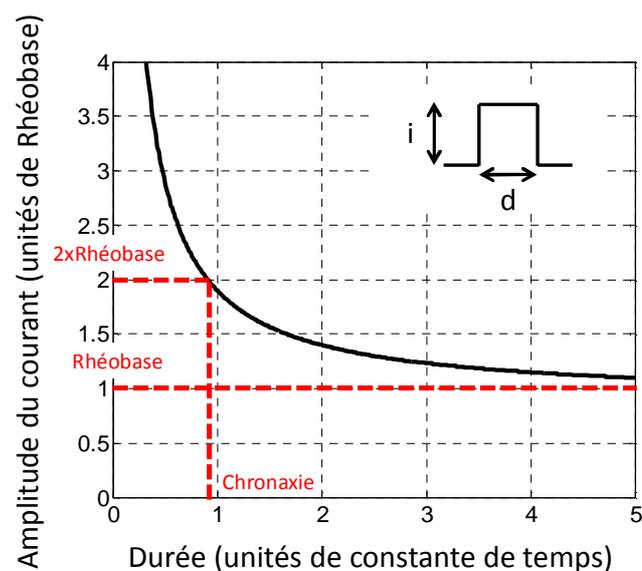


Fig. 1-2 : Exemple de courbe amplitude durée.

Le niveau minimal de courant d'une impulsion de durée infinie nécessaire à la génération d'un Potentiel d'Action est la Rhéobase. La Chronaxie est la durée minimale de l'impulsion dont le niveau de courant est égal à deux fois la Rhéobase et qui permet de déclencher un Potentiel d'Action. La quantité de charges minimale nécessaire au déclenchement d'une activité cellulaire est donc connue. Dans la littérature, les niveaux d'activation sont ainsi souvent donnés en Coulombs par unité de surface d'électrode.

1.2.4 MODELE ELECTRIQUE DE LA MEMBRANE

Un modèle électrique décrivant le comportement électrique passif de la membrane neuronale a été proposé par Lapicque en 1907 (Fig. 1-3) et est encore largement utilisé de nos jours [38]. La capacité représente le caractère diélectrique de la membrane (cf Partie 1 §2.2.2.2) et la résistance les fuites au travers de cette membrane. Ce modèle a permis de tracer les courbes de la Fig. 1-3. Celles-ci montrent l'évolution du potentiel transmembranaire v_m lorsque le courant i_m traversant la membrane est une impulsion d'amplitude i variable et de largeur d .

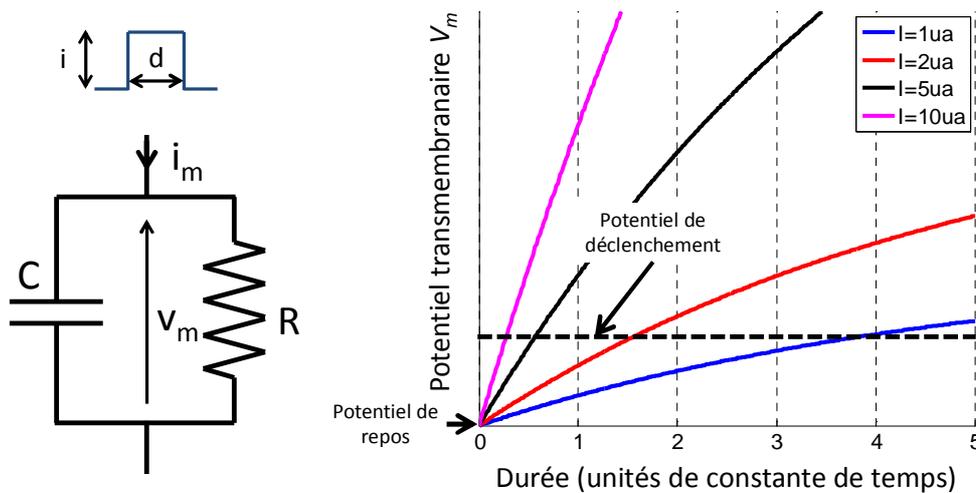


Fig. 1-3 : Modèle électrique de la membrane neuronale (Lapicque 1907).

Le potentiel à l'origine correspond au potentiel de repos de la membrane. Sur la série de courbes, un seuil de déclenchement arbitraire a été placé afin de montrer qu'en fonction de l'amplitude du signal en courant, le Potentiel d'Action est déclenché plus ou moins vite. La montée du potentiel transmembranaire précède en effet le déclenchement du Potentiel d'Action (« Passage du seuil » sur la Fig. 1-1). On donc comprend l'importance du contrôle de l'amplitude et de la durée de l'impulsion d'excitation car si celles-ci sont insuffisantes, la quantité de charge fournie n'est pas suffisante, le seuil de déclenchement n'est pas atteint et le Potentiel d'Action n'est pas généré.

1.2.5 ACCOUTUMANCE DU SEUIL DE DECLENCHEMENT

Un phénomène qui doit être également considéré lors de la stimulation électrique d'une membrane neuronale est l'accoutumance¹ [39]. Les conclusions du paragraphe précédent sur la possibilité de déclencher la propagation d'un Potentiel d'Action le long de la membrane étaient basées sur l'hypothèse d'un temps de montée rapide du stimulus. Or la vitesse de montée du signal d'excitation a un impact sur la possibilité d'activer ou non la cible, ce qui traduit un phénomène d'accoutumance (Fig. 1-4 gauche). C'est uniquement un changement brutal du courant appliqué (stimulus) qui va déclencher une activité spontanée. Ainsi le gabarit réel de la courbe amplitude-durée, telle que présentée sur la Fig. 1-2, doit être revu pour tenir compte de l'accoutumance du seuil de déclenchement. La Fig. 1-4 droite montre le gabarit d'une courbe d'amplitude durée tenant compte de la rhéobase, de la chronaxie et du ratio d'accoutumance. Aux basses fréquences, c'est-à-dire pour de longues impulsions, le seuil de déclenchement remonte progressivement et l'amplitude du stimulus doit être supérieure afin de déclencher une activité cellulaire.

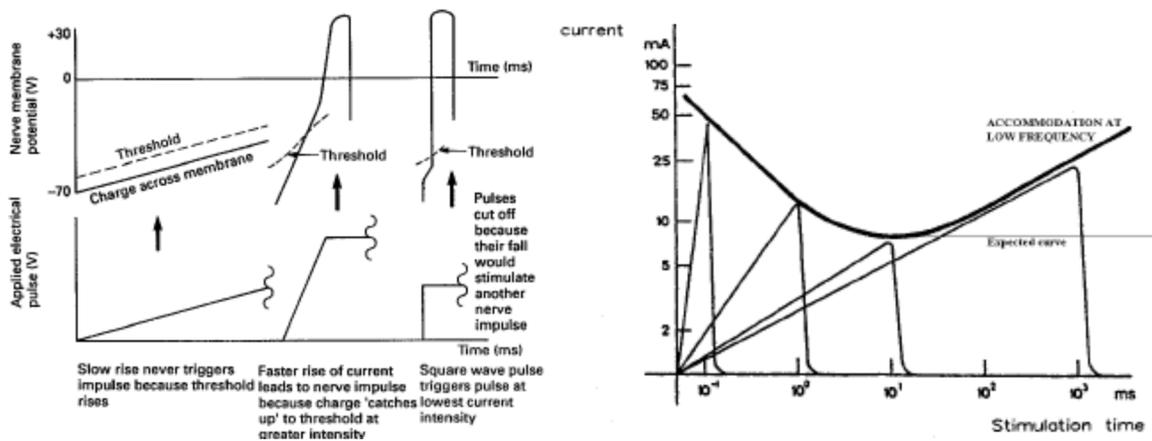


Fig. 1-4 : Variation du niveau de déclenchement en fonction de la vitesse de montée du potentiel (crédit E. McAdams).

De ces constatations, on déduit que la forme des signaux délivrés à proximité des cibles de la stimulation électrique doit être rigoureusement contrôlée afin d'assurer un déclenchement de l'activité.

¹ Traduit de l'anglais « accommodation ».

1.3 SYNTHÈSE

Ce chapitre a permis d'introduire des bases en électrophysiologie afin de comprendre le fonctionnement des tissus excitables, cibles de la stimulation électrique. Dans le cas particulier des neurones, nous avons vu qu'il existait un seuil de déclenchement pour le potentiel transmembranaire, variable selon le type de neurone, au-delà duquel un Potentiel d'Action, brique élémentaire de l'activité électrique endogène, était généré.

Les courbes amplitude-durée, abaques empiriques, nous précisent le domaine de validité d'une stimulation électrique par application d'impulsions de courant carrées. Les conditions de la génération de Potentiels d'Action, notamment limitée par l'accoutumance du seuil de déclenchement, peuvent être approchées simplement à partir du modèle électrique de Lapicque.

Chapitre 2: IMPEDANCE DU SYSTEME ELECTRODES-MILIEU ENVIRONNANT : PHENOMENES SOUS- JACENTS ET REPRESENTATION

Ce chapitre présente les phénomènes physico-chimiques intervenant au cours de la stimulation électrique. A partir de la compréhension de ces phénomènes, des modèles électriques, basés sur des éléments simples (résistance, capacité) et des éléments dédiés (élément à phase constante, impédance de Warburg), sont utilisés pour représenter l'impédance du système électrodes-milieu environnant. Les limites à leur utilisation sont abordées en fin de chapitre.

2.1 INTRODUCTION

Les courbes empiriques que sont les courbes amplitude-durée servent souvent d'abaque de référence pour les expérimentateurs dans l'analyse des niveaux de déclenchements (amplitude de courant ou charge transmise) au cours de leurs expériences de stimulation. Un problème, parfois ignoré, est lié au fait que ces courbes doivent être remises dans leur contexte de réalisation (configuration stimulateur-électrode-tissu) pour réaliser une analyse valide. Chaque application requiert une approche différente puisque le tissu à stimuler est différent par nature (seuil d'excitabilité, type de neurone ...) et les propriétés (géométrie, matériau) des électrodes mises en œuvre sont également variables.

Le chapitre précédent a montré que le contrôle des signaux délivrés à proximité des cibles de stimulation devait être réalisé suffisamment précisément pour espérer déclencher l'activité cellulaire recherchée. Or, entre le stimulateur dont les signaux de sortie sont a priori contrôlés et connus et les cibles, intervient l'impédance du système électrodes-milieu environnant (SEME) représentative des configurations très variables évoquées précédemment.

L'évolution et l'expansion de l'électrothérapie ont naturellement induit le développement d'une théorie visant à expliquer le fonctionnement des techniques de stimulation empiriques (cf Partie 1 §1.1). A partir de cette théorie, des modèles électriques simples, dits circuits électriques équivalents (CEE), représentant l'impédance du SEME ont été mis au point.

2.2 MODELISATION DE L'IMPEDANCE PAR DES CIRCUITS ELECTRIQUES EQUIVALENTS

L'impédance électrique est représentative des phénomènes physico-chimiques et des objets présents dans le milieu. La modélisation de ces phénomènes par des circuits électriques à base de composants élémentaires, tels que la résistance, la capacité ou l'inductance, est une première approximation souvent insuffisante. Des éléments non réalisables physiquement mais améliorant la correspondance entre modèle et réalité tels que l'élément à phase constante (CPE¹), ainsi que des éléments non-linéaires (résistance de transfert de charge, impédance de Warburg) dépendant de l'amplitude du signal appliqué, deviennent nécessaires.

Cette section détaille les phénomènes physico-chimiques mis en jeu lors d'une stimulation électrique via une électrode métallique implantée et comment ils sont représentés. Nous nous intéressons d'abord à l'interface du milieu avec l'électrode puis au milieu lui-même (Fig. 2-1) et concluons sur le circuit à utiliser lors de nos expériences présentées par la suite. Rappelons que notre étude est focalisée sur les électrodes métalliques, notamment de Platine car c'est le matériau biocompatible le plus utilisé [40].

2.2.1 INTERFACE

Afin d'appliquer un stimulus thérapeutique à un tissu biologique, il faut relier le générateur de stimuli au tissu au moyen de connecteurs et d'électrodes. Au sein du générateur et des connecteurs, le courant est porté par des électrons alors que dans le tissu biologique, ce sont des ions qui jouent le rôle de porteurs de charges. Le passage entre ces deux types de courants se situe à l'interface entre l'électrode métallique et le tissu. C'est via cette interface que le courant généré par l'implant est « transmis » au milieu afin d'activer les cibles de stimulation. L'interface électrode-électrolyte forme un obstacle dont il faut s'affranchir ou qu'il faut prendre en compte pour envisager la réalisation d'une stimulation contrôlée et efficace.

A cette interface, deux types de courants peuvent être distingués : les courants capacitifs et les courants faradiques.

2.2.1.1 Les courants capacitifs

Par définition, ces courants n'induisent pas d'injection de charges mais une mise en mouvement des charges présentes dans le milieu, ici les ions [41]. Ces courants sont liés à la formation de la Double Couche Electrique (EDL²).

1 Constante Phase Element

2 Electrical Double Layer

Dans le cas de la stimulation électrique où l'électrode plongée dans un électrolyte est polarisée via un générateur, les ions dans la solution sont repoussés ou attirés, selon leur nature. Par exemple, si le métal possède un excès de charges positives (+), les anions (-) de la solution sont attirés à la surface de l'électrode. Inversement, si le métal a un excès de charges négatives (-), alors les cations (+) de la solution seront attirés. Il en résulte la formation d'une double couche de charges, de part et d'autre de l'interface, appelée Double Couche Electrique (Fig. 2-1) [41].

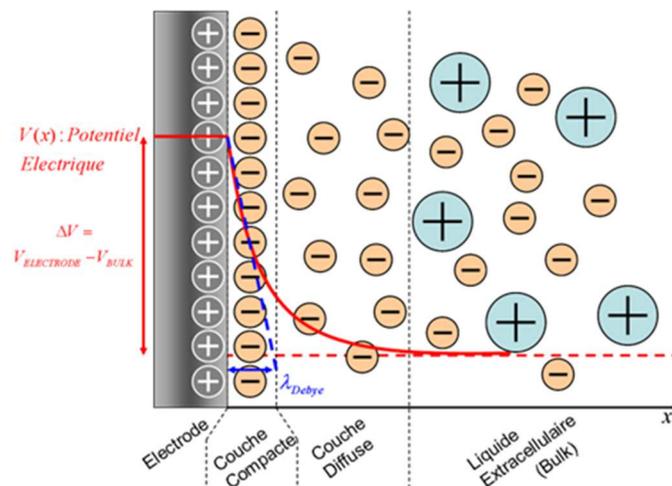


Fig. 2-1 : Représentation de l'EDL selon le modèle de Gouy-Chapman-Stern et de la chute de potentiel à travers l'EDL (exemple avec une polarisation positive).

La théorie de l'EDL, et sa modélisation, ont évolué par avancées successives [42]. L'EDL fut modélisée par Helmholtz au XIX^e siècle par une capacité pure, considérant que le comportement électrique de deux zones chargées séparées par une zone d'espace est celui d'une capacité. Ce modèle fut perfectionné par Gouy et Chapman avec l'ajout de la couche diffuse contenant un excès d'ion d'un même type (1910 et 1913) puis finalement par Stern avec l'ajout de la couche compacte en 1924 [42]. Cette couche, située entre l'électrode et la couche diffuse (Fig. 2-1), est le lieu d'adsorption des ions en excès, due aux fortes interactions électrostatiques en présence [42]. La zone non impliquée dans la formation de l'EDL, qui conserve son électroneutralité, est appelée le « bulk » (Fig. 2-1).

Dans le modèle d'Helmholtz, utilisable en première approximation, l'équation d'une capacité C_{edl} formée de deux plaques parallèles de surface S séparées par un matériau de constante diélectrique ϵ_0 et d'épaisseur d s'exprime par :

$$C_{edl} = \frac{\epsilon_0}{d} S \quad \text{Équation 2-1}$$

Et son impédance Z_{edl} est donnée par :

$$Z_{edl} = \frac{1}{j\omega C_{edl}} \quad \text{Équation 2-2}$$

où ω est la pulsation du signal alternatif appliqué sur la capacité.

Dans le but d'améliorer la correspondance entre les résultats d'expériences et la réponse du circuit électrique équivalent, un autre élément, empirique, modélisant la double couche électrique a été proposé : l'élément à phase constante [43], [44] (noté CPE par la suite pour Constant Phase Element). Il a été introduit par Fricke en 1932 et a été largement utilisé par la suite [45], [46], [47]. Cet élément possède le comportement d'une pseudo-capacité dont l'angle de phase n'est pas -90° mais dépend d'un coefficient α tel que :

$$Z_{CPE}(\omega) = \frac{1}{(j\omega)^{\alpha Q}} = \frac{1}{\omega^{\alpha Q}} e^{-j\frac{\pi}{2}\alpha} \quad \text{Équation 2-3}$$

Le coefficient α peut varier entre 0 et 1 mais est généralement compris entre 0.7 et 0.9 [45], [48]. On utilisera la lettre Q pour signifier qu'un circuit contient un CPE. On désignera par QR série un circuit contenant un CPE et une résistance en série. Pour $\alpha=1$, un circuit RC et un circuit RQ ont la même réponse.

La nécessité d'utiliser un CPE plutôt qu'une capacité pour améliorer la correspondance modèle-mesure est parfois attribuée à des défauts de l'interface ou à la rugosité du matériau de l'électrode [40], [43], [49]. Cette théorie ne faisant pas l'unanimité, des théories alternatives ont été proposées [49], [50] mais elles ne seront pas discutées dans ce manuscrit.

La géométrie de l'électrode, les propriétés du milieu (concentration des espèces ioniques, conductivités, niveau de polarisation de l'électrode) vont influencer la formation de l'EDL et par conséquent avoir un impact sur l'impédance présente à l'interface et donc sur la délivrance des stimuli électriques au milieu.

2.2.1.2 Les courants faradiques

Les phénomènes d'oxydoréduction qui ont lieu à l'interface sont à l'origine des courants dits faradiques. En effet, lors d'une réaction d'oxydoréduction, il y a un échange de charges entre l'électrode et le milieu, ce qui correspond à une injection de courant de l'électrode vers le milieu (oxydation) ou inversement (réduction). Ces courants faradiques étant concomitants aux courants capacitifs, ils sont modélisés par une résistance placée en parallèle de la capacité d'EDL.

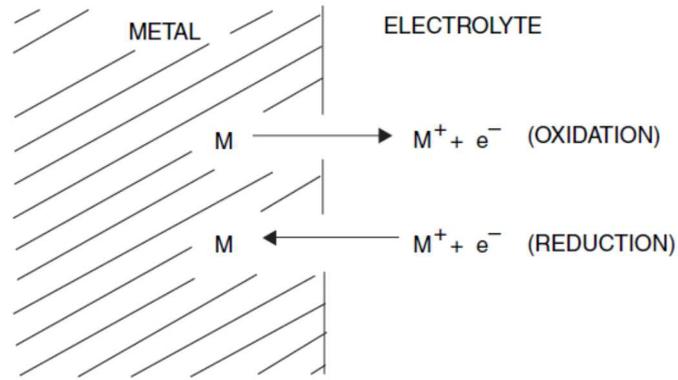


Fig. 2-2 : Représentation des courants faradiques traversant l'interface électrode-électrolyte [51].

Lorsqu'une électrode métallique est plongée dans un électrolyte, des échanges de charges ont lieu (Fig. 2-2). Les atomes de métal constituant l'électrode ont tendance à passer dans la solution en tant qu'ions, perdant au passage n électrons. On parle d'oxydation :



A l'inverse, les ions métalliques en solutions M^{+n} peuvent gagner n électrons et se déposer à la surface de l'électrode, on parle de réduction :



La réaction chimique totale ayant lieu sera donc :



Lorsque la réaction est à l'équilibre, les vitesses des réactions d'oxydation et de réduction sont les mêmes. Les courants traversant l'interface dans un sens et dans l'autre sont égaux si bien que la somme des courants à l'interface est nulle. La différence de potentiel à l'interface établie à ce moment dépend de la position d'équilibre entre les deux réactions (équations 2-4 et 2-5) [51]. La valeur du potentiel dépendra notamment des concentrations des ions dans la solution. Ce potentiel est désigné comme étant le potentiel de demi-cellule ou de demi-pile.

Dans le cas où la cinétique de la réaction est limitée par le transfert de charge, la relation entre la différence de potentiel sur l'interface de l'électrode ΔV et le courant traversant l'interface i est donnée par l'équation de Butler-Volmer :

$$i = i_0 \left[\exp(\psi k \Delta V) - \exp^{-(1-\psi)k \Delta V} \right] \quad \text{Équation 2-7}$$

où i_0 est la densité de courant à l'équilibre, ψ est appelé le coefficient de transfert, et $k = zF/RT$ (F le nombre de Faraday, z le nombre d'électrons échangés dans la réaction, T la température de l'électrolyte et R la constante molaire des gaz).

Le développement limité de la fonction exponentielle en $x=0$ ($x \in \mathbb{R}$) donne :

$$\exp(x) = 1 + \frac{x}{1!} + \frac{x^2}{2!} + \dots + \frac{x^n}{n!} + O(x^{n+1}) \quad \text{Équation 2-8}$$

Ainsi pour de faibles valeurs de ΔV , on obtient, à partir de l'équation 2-7, l'équation 2-9, caractéristique d'un comportement résistif :

$$i = -i_0 \psi k \Delta V \quad \text{Équation 2-9}$$

Le calcul du ratio $-\Delta V/i$ nous donne la valeur de la résistance équivalente, appelée résistance de transfert de charges R_{TC} et qui s'exprime donc par :

$$Z_{TC} = R_{TC} = \frac{R}{zF} \frac{1}{i_0} \quad \text{Équation 2-10}$$

Il faut noter que cette résistance est exprimée en Ohm par unité de surface car i_0 est la densité de courant passant l'interface. Cette résistance de transfert de charge a cependant une évolution fortement non-linéaire en fonction du potentiel électrode-électrolyte.

Dans le cas où la réaction est limitée par les gradients de concentrations des éléments dans la couche de diffusion [43], il faut considérer en plus de la résistance de transfert de charge, l'impédance de diffusion ou impédance de Warburg. L'impédance de Warburg modélise les courants de diffusion ionique dans la couche diffuse. Jorcin explique dans sa thèse [43] que l'impédance de Warburg peut dominer la résistance de transfert de charge selon la nature des processus faradiques mis en jeu à l'interface. Selon les hypothèses faites dans les modèles l'impédance de Warburg se modélise par :

- Si la couche de diffusion des ions est considérée semi-infinie :

$$Z_W(\omega) = \frac{\sigma(1-j)}{\sqrt{\omega}} \text{ avec } \sigma = \frac{RT}{n^2 F^2 S \sqrt{2}} \left[\frac{1}{C_{red} \sqrt{D_{red}}} + \frac{1}{C_{ox} \sqrt{D_{ox}}} \right] \quad \text{Équation 2-11}$$

où S est la surface de contact électrode milieu, C_{red} , C_{ox} sont les concentrations des espèces impliquées dans les processus faradiques et D_{red} , D_{ox} leur coefficients respectifs de diffusion.

- Si la couche de diffusion des ions est d'épaisseur finie :

$$Z_W(\omega) = R_d \frac{\tanh\left(\sqrt{j\omega \frac{\delta_n^2}{D}}\right)}{\sqrt{j\omega \frac{\delta_n^2}{D}}} \quad \text{Équation 2-12}$$

où R_d est une résistance de diffusion et δ_n l'épaisseur de la couche de diffusion.

L'impédance de Warburg, bien que souvent utilisée dans les circuits électriques équivalents par certaines équipes [43], [52]–[54], n'a pas été mise en œuvre dans ce travail. En effet, son impact

n'a pas été observé dans les gammes de fréquence auxquelles les impédances des électrodes ont été étudiées. Les courants faradiques sont par conséquent uniquement représentés par la résistance de transfert de charge. L'interface est alors globalement modélisée par le circuit de la figure suivante, où CPE est un élément à phase constante et R_{TC} la résistance de transfert de charge :

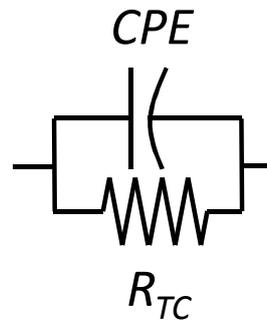


Fig. 2-3 : Circuit électrique modélisant le comportement de l'interface électrode-électrolyte.

2.2.2 MILIEU ENVIRONNANT

Le milieu *in vivo* est un environnement très hétérogène essentiellement composé d'eau mais comprenant également de nombreuses espèces chimiques, minérales et organiques comme des protéines [55]. Pour réaliser un modèle simple, le milieu est représenté par deux composantes : la composante conductrice du liquide extracellulaire et la composante diélectrique des membranes cellulaires.

2.2.2.1 Le liquide extracellulaire

L'environnement biologique dans lequel sont réalisées les implantations peut être approximé à un milieu salin [35]. Celui-ci est une solution ionique contenant majoritairement des ions Na^+ et Cl^- concentrés autour de 137 mM [35]. La présence d'ions dans la solution donne sa propriété conductrice au milieu et la polarité de la molécule d'eau (le solvant) rend le milieu diélectrique. Il peut donc être modélisé par une résistance R_{Bulk} en parallèle avec une capacité. Cependant, les fréquences de travail dans le cadre de la stimulation électrique et de la mesure d'impédance sont suffisamment basses (inférieures à quelques mégahertz) pour permettre de négliger la capacité du milieu salin (Annexe n°1). A partir de la concentration des ions Na^+ et Cl^- , nous avons retenu une conductivité $\sigma_{NaCl} = 1.6 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$ [Siemens/mètre] [56], [57].

2.2.2.2 Les membranes cellulaires

Les tissus cibles, composés de neurones, baignent dans le liquide extracellulaire. La membrane plasmique du neurone est une bicouche lipidique (Fig. 2-4) dans laquelle des protéines sont incluses formant un système nommé la mosaïque fluide [58]. En première approximation, nous considèrerons qu'une cellule est une sphère délimitée par une membrane d'épaisseur d enfermant un volume de liquide intracellulaire. La bicouche lipidique confère des propriétés diélectriques à la cellule [24], que l'on modélise par une capacité C_{Mem} . La capacitance surfacique de la membrane est donnée par :

$$C_{Mem} = \frac{\epsilon_{Mem}}{d} \quad \text{Équation 2-13}$$

où ϵ_{Mem} est la constante diélectrique de la membrane. L'ordre de grandeur de l'épaisseur de la membrane est la dizaine de nanomètres et sa permittivité vaut environ $\epsilon_{Mem} = 2.65 \cdot 10^{-2} \text{ nF/m}$ [24].

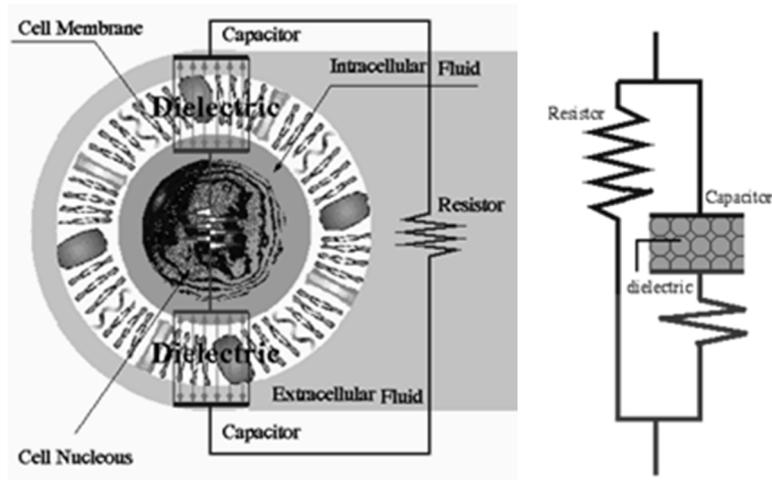


Fig. 2-4 : Schéma de la membrane d'un neurone. Figure extraite de [58].

Le milieu intracellulaire, comme le milieu extracellulaire, peut être considéré comme un milieu aqueux salin avec les propriétés vues précédemment [56], [57]. Des tests que nous avons effectués sur des mesures *in vivo* ont cependant montré que considérer la résistance du liquide intracellulaire n'était pas indispensable pour améliorer la correspondance entre les mesures réalisées dans la suite de cette étude et les circuits électriques équivalents.

2.2.3 MODELE RETENU POUR LES EXPERIENCES

Le circuit équivalent que nous avons retenu pour les expériences en milieu salin et milieu *in vivo* est représenté sur la Fig. 2-5. C'est en effet celui qui représente de la manière la plus simple tous les phénomènes physico-chimiques sous-jacents que nous avons identifié dans le paragraphe précédent. L'élément à phase constante *CPE* représente l'EDL, la résistance R_{TC} les courants faradiques liés aux réactions électrochimiques, R_{Bulk} la conductivité du milieu et C_{Mem} le caractère diélectrique des membranes cellulaires. La résistance R_{TC} n'est pas toujours indispensable notamment pour les mesures effectuées à faibles niveaux de courant/tension mais sa présence ne modifie pas ou peu les valeurs estimées des autres paramètres. Ce circuit sera complété pour prendre en compte les parasites de la chaîne de mesure.

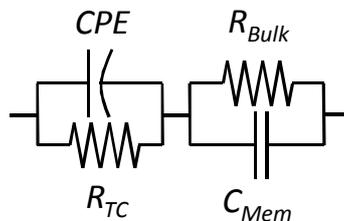


Fig. 2-5 : Circuit électrique équivalent retenu pour représenter le SEME.

2.3 REPRESENTATION GRAPHIQUE DE L'IMPEDANCE

Il ressort des paragraphes précédents que l'impédance totale est relativement complexe et que son analyse requiert des moyens de visualisation adaptés. De plus, l'utilisation de signaux de stimulation non-sinusoidaux implique que le contenu fréquentiel injecté dans le milieu d'étude n'est pas pur. Une analyse multi-fréquentielle de ces milieux est donc nécessaire. Les représentations principalement utilisées pour ce type d'analyse sont le plan complexe et le diagramme de Bode.

2.3.1 GENERALITES

On rappelle qu'une impédance notée Z est définie par la loi d'Ohm généralisée :

$$v_z = Zi_z = (R + jX)i_z \quad \text{Équation 2-14}$$

où i_z est le courant qui traverse l'impédance et v_z est la tension générée à ses bornes (Fig. 2-6). R représente la partie résistive de l'impédance et X la partie réactive.

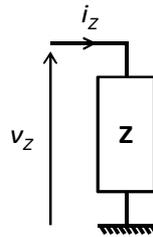


Fig. 2-6 : Schéma représentant une impédance Z , la tension v_z et le courant i_z .

Si le système n'est pas purement résistif, c'est-à-dire $X \neq 0$ (par exemple une capacité ou une bobine), il y aura un déphasage entre la tension et le courant. Lorsque l'impédance présente de nombreuses composantes et particulièrement des composantes réactives, il est plus aisé d'analyser les résultats dans le domaine fréquentiel plutôt que dans le domaine temporel. Pour ce faire, on utilise la transformée de Fourier qui énonce qu'un signal temporel peut être représenté, si la fonction qui le définit est intégrable sur \mathbb{R} , par une somme infinie de signaux sinusoïdaux qui constituent son spectre fréquentiel.

La méthode d'analyse multi-fréquentielle qui nous intéresse est également désignée par analyse spectrale, analyse harmonique ou encore analyse de Fourier. Pour l'utiliser, il faut se placer dans un cadre mathématique bien défini. En effet, le système à l'étude (ici l'impédance) doit être linéaire, c'est-à-dire que pour deux signaux d'excitation e_1 et e_2 fournissant les réponses s_1 et s_2 , une excitation $\lambda_1 e_1 + \lambda_2 e_2$ induira une réponse du système $\lambda_1 s_1 + \lambda_2 s_2$. Le système doit également être invariant dans le temps (au moins le temps de la mesure), c'est-à-dire que si une

excitation $e(t)$ induit une réponse $s(t)$ alors $\forall \tau, e(t + \tau) \rightarrow s(t)$. Nous faisons l'hypothèse que nous respectons ces conditions tant que les signaux d'excitation sont suffisamment faibles pour ne pas déclencher de réactions électrochimiques.

2.3.2 REPRESENTATION DANS LE PLAN COMPLEXE

La représentation dans le plan complexe (souvent confondue avec la représentation de Nyquist) est réalisée en traçant l'évolution de la partie imaginaire ou composante réactive (X) de l'impédance en fonction de la partie réelle ou composante résistive (R).

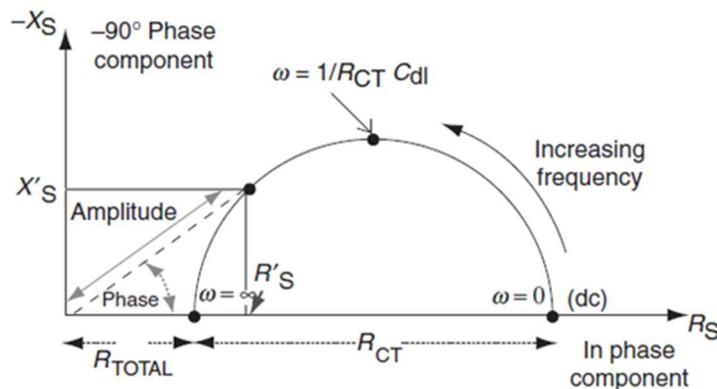


Fig. 2-7 : Exemple de représentation d'une impédance dans le plan complexe [51].

Généralement c'est $-X$ qui est représenté plutôt que X car les impédances sont souvent capacitives donc avec des composantes réactives négatives (Fig. 2-7). Les données basse fréquence de l'impédance sont situées à droite et les données haute fréquence à gauche. L'intérêt de cette représentation par rapport à celle du diagramme de Bode est principalement dû aux échelles linéaires utilisées « n'écrasant » pas certaines variations contrairement aux échelles logarithmiques.

2.3.3 REPRESENTATION DANS UN DIAGRAMME DE BODE

Une autre manière de représenter l'information contenue dans l'impédance est l'utilisation du diagramme de Bode. Le diagramme de Bode est une double représentation avec la courbe $|Z|=f(\omega)$ et la courbe $\varphi=f(\omega)$ où $|Z|$ est le module du complexe Z et φ le déphasage entre le courant i_Z et la tension v_Z .

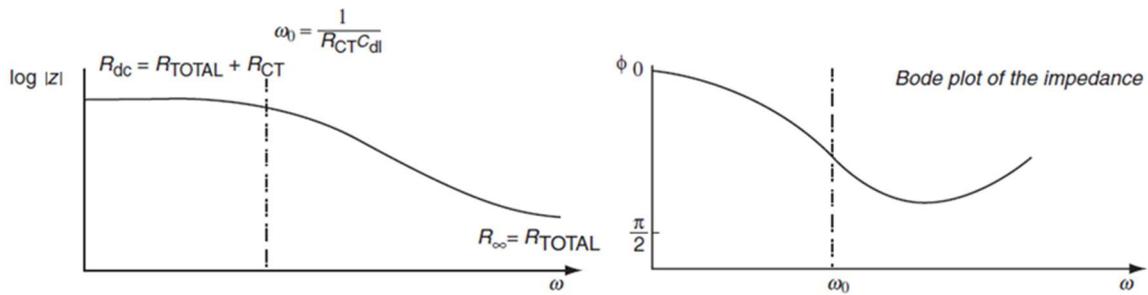


Fig. 2-8 : Exemple de représentation d'une impédance dans un diagramme de Bode [51].

Un des avantages du diagramme de Bode par rapport à la représentation dans le plan complexe, est l'accès direct à l'information fréquentielle du module et de la phase.

2.3.4 EXEMPLES DE REPRESENTATIONS DE CIRCUITS SIMPLES

Afin de faciliter la lecture des nombreux graphiques présentés dans la suite du manuscrit, plusieurs configurations simples sont représentées sur la Fig. 2-9.

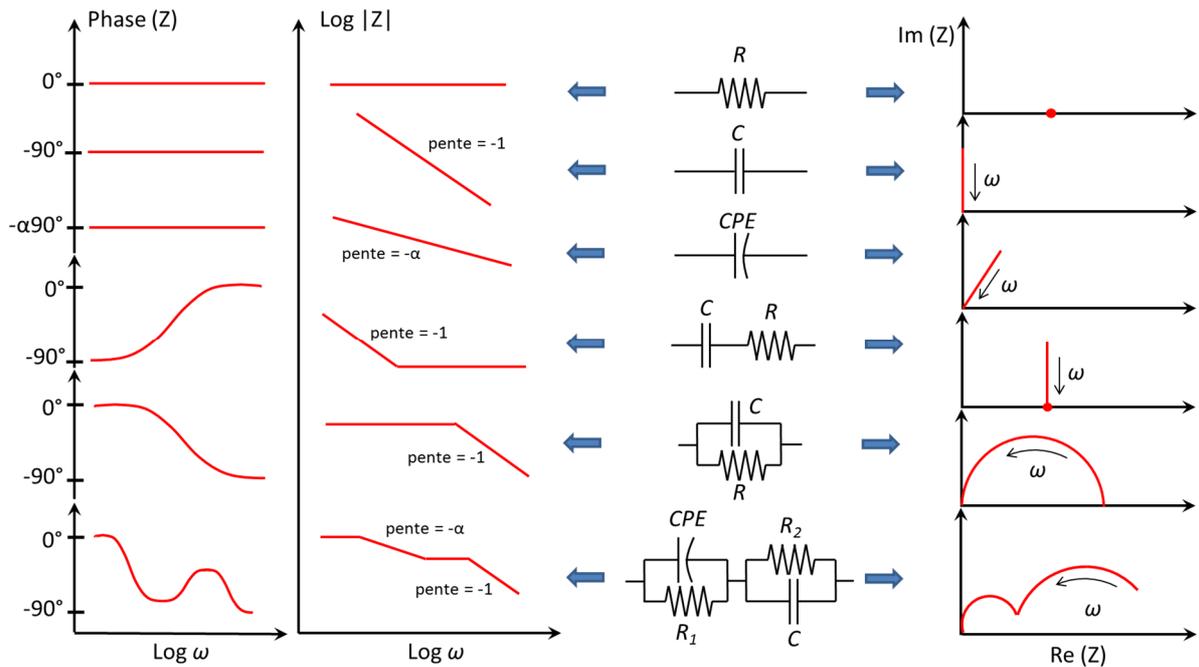


Fig. 2-9 : Exemples de représentations de circuits électriques: à droite, la représentation dans le plan complexe et à gauche à l'aide d'un diagramme de Bode.

2.4 PRECAUTIONS DANS L'UTILISATION DES CIRCUITS ELECTRIQUES EQUIVALENTS

Tout d'abord, les équations utilisées pour définir les propriétés ou les impédances des phénomènes étudiés doivent être définies et adaptées au domaine d'étude [48], [57]. En particulier, l'équation qui définit l'élément à phase constante doit toujours être précisée (ici *Equation 2-3*) puisqu'il en existe une demi-douzaine de différentes, malheureusement toutes référencées sous la même appellation [48].

D'autre part, plusieurs circuits électriques équivalents ayant des topologies différentes peuvent présenter des réponses identiques dans une gamme de fréquence donnée (non-discernabilité) [59]. Le choix du circuit équivalent doit donc être basé, comme nous l'avons fait, sur une analyse des phénomènes et objets sous-jacents composant l'impédance.

2.5 SYNTHÈSE

Après description de la bioélectricité endogène dans le premier chapitre, ce chapitre a permis de modéliser et de donner des techniques de représentation de la bioimpédance séparant le stimulateur des cibles.

La modélisation par des circuits électriques équivalents des phénomènes sous-jacents nous permet d'appréhender simplement la réaction passive du système électrode-milieu environnant (SEME) à des stimuli électriques. La complexité et la variation de l'impédance sur la bande de fréquence d'étude implique d'utiliser des méthodes de représentation de l'impédance appropriées telles la représentation dans le plan complexe et le diagramme de Bode afin d'analyser les résultats de mesure d'impédance.

Cependant la représentation de l'impédance du SEME par des circuits électriques ne permet pas d'appréhender toute la complexité liée à l'implantation d'une électrode dans un milieu vivant. De nombreux phénomènes sont négligés, notamment la variation de cette impédance en fonction des conditions d'implantation, du niveau de signal ou de la variation temporelle de la composition du milieu *in vivo*. Il faut donc être conscient des problématiques induites par la présence d'une telle impédance, des conséquences sur la délivrabilité des signaux et donc de l'efficacité résultante d'une stimulation visant un résultat fonctionnel donné.

Chapitre 3: PROBLEMATIQUES LIEES A L'UTILISATION DE SYSTEMES AUTONOMES IMPLANTES

Nous présentons l'impact qu'a l'impédance sur la délivrance des stimuli électriques. Pour cela nous nous servons des circuits électriques équivalents présentés dans le chapitre précédent.

De ces calculs qualitatifs sur la déformation des signaux électriques transmis au milieu, nous en déduisons l'impact sur les problématiques principales de la stimulation électrique que sont la sécurité du patient et la gestion de l'énergie embarquée dans l'implant ainsi que la possible contrainte sur l'activation des cibles.

Nous montrons finalement les variations de l'impédance en fonction de la configuration d'implantation, de la durée de l'implantation et des niveaux d'amplitude des stimuli utilisés.

3.1 INFLUENCE DE L'IMPEDANCE SUR LA DELIVRANCE DES STIMULI

Le chapitre 2 a montré que le système électrode-milieu environnant est le siège de nombreux phénomènes physico-chimiques concomitants lors de l'application de stimuli électriques [60]-[56]. Cette section illustre comment les stimuli électriques générés en sortie du stimulateur électrique sont déformés par la bioimpédance avant d'atteindre les cibles de la stimulation. Un circuit électrique équivalent (CEE) représentant l'impédance du système électrode-milieu environnant a été déterminé. Cependant pour introduire très simplement le problème, un simple circuit CR série est suffisant, la capacité C et la résistance R en série approximant respectivement le comportement de l'interface et celui du milieu environnant (Fig. 3-1) [52].

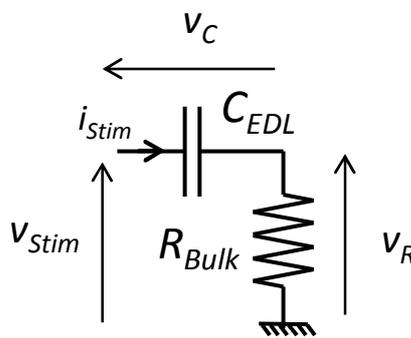


Fig. 3-1 : Circuit électrique équivalent simplifié représentant le comportement du SEME.

Les stimuli électriques peuvent être contrôlés en tension ou en courant. Le choix de l'expérimentateur se porte généralement sur le fait de contrôler soit le niveau de tension appliqué entre les électrodes soit la quantité de charges mises en mouvement dans le milieu. Il apparaît que chacune des deux techniques possède des inconvénients liés à l'impédance de l'interface qui s'établit entre l'électrode et le milieu environnant après implantation.

3.1.1 STIMULATION CONTROLEE EN TENSION

Lors d'une stimulation contrôlée en tension, le niveau de tension de sortie du stimulateur est asservi. Cette stimulation, fortement dépendante de l'impédance de sortie, présente un contrôle médiocre sur la forme du courant et la quantité de charges injectées. En effet, l'interface agit comme un filtre passe-haut sur les signaux de sortie. Dans le cas présenté ci-dessous, le signal appliqué au SEME est une impulsion carrée contrôlée en tension (v_{STIM}). Le signal v_C , représentatif de la tension aux bornes de l'interface électrode-milieu montre la charge de la capacité C et le signal v_R , représentatif de la tension aux bornes du milieu, mesuré sur la résistance R est le signal v_{STIM} filtré par ladite capacité.

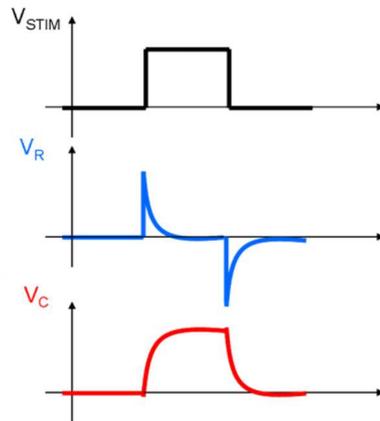


Fig. 3-2 : Exemple de filtrage basse fréquence d'un stimulus contrôlé en tension.

Le signal d'intérêt se situe dans le tissu, soit v_R , puisque c'est ce signal qui en théorie va induire la dépolarisation de la membrane d'une cellule ou d'un groupe de cellules cible. On constate qu'en fonction des valeurs de R et de C de notre modèle simplifié, une partie du signal est tronqué et que le signal défini par l'utilisateur n'atteint pas les cibles de la stimulation.

De plus, pour les stimuli contrôlés en tension, il existe une impédance limite Z_{limite} telle que pour Z inférieur à Z_{limite} le courant nécessaire pour générer une tension fixée $V_{fixé}$ sera supérieur au courant limite délivrable par la batterie ou l'accumulateur. Si la stimulation requiert plus de courant que ce maximum, la tension délivrée sera inférieure à celle définie par l'utilisateur (Fig. 3-3 droite).

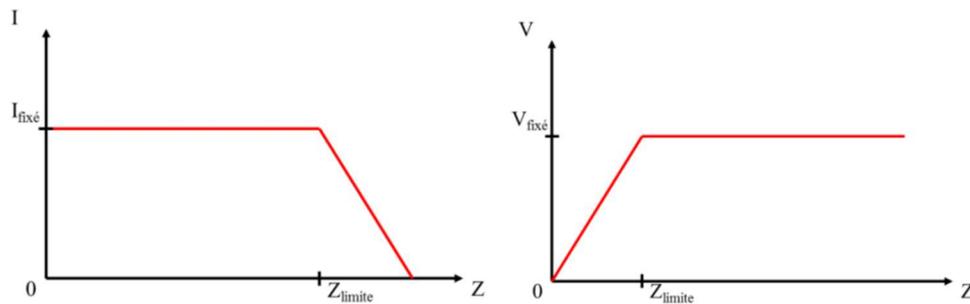


Fig. 3-3 : A gauche, capacité d'un système de stimulation à délivrer une consigne fixée en courant $I_{fixé}$ en fonction de l'impédance et à droite avec une consigne fixée en tension $V_{fixé}$.

3.1.2 STIMULATION CONTROLEE EN COURANT

L'avantage de ce mode de stimulation est le contrôle du courant et par conséquent de la quantité de charges délivrée au milieu. De plus, la forme du signal en courant transmise au milieu n'est a priori pas dépendante de l'impédance à l'interface. Cependant, deux problèmes impactent cette méthode de stimulation.

Le premier problème est l'efficacité énergétique de l'étage qui est théoriquement diminuée par rapport au mode tension contrôlée puisque la tension de stimulation peut être parfois très inférieure à la tension d'alimentation de l'étage (Fig. 3-4).

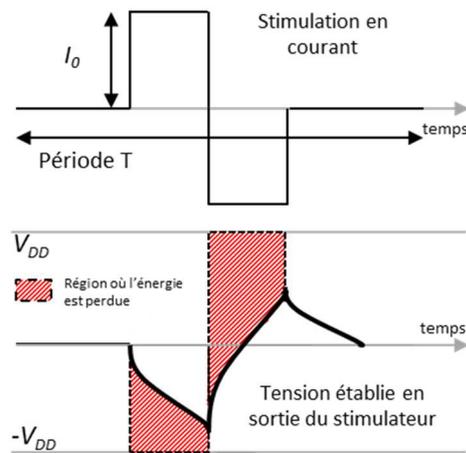


Fig. 3-4 : Energie perdue au cours d'une stimulation en courant (repris de [61]).

L'énergie délivrée par l'étage de sortie à la charge est l'intégrale de la puissance fournie par ce dernier. L'impédance de la charge ayant une composante réactive, la tension de sortie du stimulateur, pour un stimulus à courant constant, sera variable, tant qu'elle reste inférieure à la tension d'alimentation V_{DD} (Fig. 3-4). Il y a donc une perte d'énergie dans la transmission vers les cellules cibles situées dans le milieu *in vivo* (représenté par la résistance R_{Bulk}). Cette perte d'énergie peut être estimée par les équations suivantes :

$$E_U = \int_0^T v_{stim} i_{stim} dt = 2I_0 \int_0^T v_{stim} dt \quad \text{Équation 3-1}$$

$$E_F = 2V_{DD} I_0 T \quad \text{Équation 3-2}$$

$$E_P = E_F - E_U = 2I_0 \int_0^T (V_{DD} - v_{stim}) dt \quad \text{Équation 3-3}$$

On note donc que l'énergie perdue E_P sera minimisée si v_{stim} reste proche de V_{DD} durant la période de stimulation.

Le deuxième problème est que si la tension d'alimentation est trop faible, l'étage de sortie du stimulateur risque de saturer.

En effet, lorsque l'on applique un stimulus contrôlé en courant d'amplitude fixée $I_{fixé}$ sur une impédance Z inconnue, il existe une impédance limite Z_{limite} au-delà de laquelle le produit $Z \times I_{fixé}$ est supérieur à la tension d'alimentation de l'étage de sortie (Fig. 3-3 gauche). Ceci entraîne la saturation de l'étage, le courant chute, et l'amplitude du courant effectivement délivré n'est pas celle escomptée. Cette saturation a deux conséquences : premièrement le niveau de courant défini par l'utilisateur ne sera jamais atteint et deuxièmement la forme du signal sera complètement modifiée du fait de cette saturation.

Dans ce cas, les avantages du mode courant que sont d'une part le contrôle de la quantité de charges et d'autre part la non influence de l'impédance au passage de l'interface sont annulés. La quantité de charges introduite dans le milieu n'est pas connue si l'impédance est inconnue. D'autre part, cette déformation dépendant du comportement de l'impédance et de celui du stimulateur (sortie de la saturation de l'étage de sortie), la forme d'onde est également inconnue, ce qui interdit la recherche d'une forme d'onde idéale de stimulation.

Pour avoir une idée de l'impact de la saturation sur le stimulus vu dans le milieu, nous avons réalisé une simulation mettant en œuvre un stimulateur produisant des stimuli contrôlés en courant et dont l'excursion de tension de sortie est [-2.5 V ; 2.5 V]. Cette excursion de tension est classique dans les circuits intégrés qui sont à la base des implants. Dans le cadre du projet RETINE (ANR TECSAN, partenariat CEA/CNRS-INCM, détaillé partie 3 §10.4.2), un tel stimulateur est interfacé avec une matrice de microélectrodes avec des contacts de Platine implantée sous la rétine d'un rat. Des mesures de l'impédance vue par ces électrodes ont été réalisées avec l'aide de Pascale Pham et Sébastien Roux à l'Institut des Neurosciences de la Timone à Marseille. Le circuit électrique équivalent choisi dans le chapitre 2 a été utilisé pour identifier la mesure¹. Les valeurs des éléments sont renseignées dans le tableau ci-dessous.

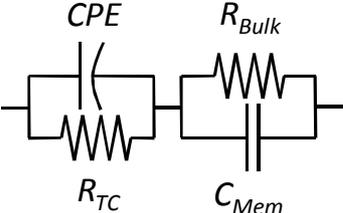
Mesure <i>in vivo</i> (rétine du rat)	Q ($nF.s^{\alpha-1}$)	α	R_{TC} (Ω)	R_{Bulk} (Ω)	C_{Mem} (pF)
	0.8977	0.9138	914658	5027	88.24

Tableau 3-1 : Valeurs de éléments du CEE représentant l'impédance mesurée dans la rétine du rat.

¹ La méthode de mesure, le banc de mesure et la technique de calcul des éléments du CEE sont renseignés dans la partie 2 chapitre 5 afin de ne pas surcharger ce paragraphe qui a pour but d'anticiper simplement la forme du stimulus résultant de la saturation de l'étage de sortie.

Le pattern de stimulation utilisé est composé de stimuli biphasiques (un enchaînement de deux phases de signe opposé) contrôlés en courant. Chaque phase dure 1ms et l'amplitude varie entre $20\mu\text{A}$ et $300\mu\text{A}$. Le signal est répété pendant une seconde à 80Hz. Grâce aux données mesurées, nous avons pu simuler la tension générée en sortie du stimulateur par un tel pattern en courant avec et sans limite de tension. Cette simulation est très basique et ne prends pas en compte les phénomènes de non-linéarité de l'impédance (cf partie 1 §3.3.3) mais elle met en lumière le problème de l'interface.

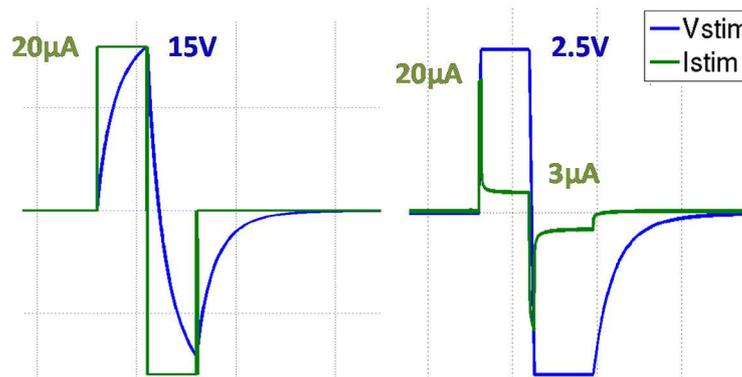


Fig. 3-5 : A gauche, tracé de l'évolution théorique de la tension de sortie du stimulateur (bleu) en fonction du stimulus en courant (vert) et à droite, le même tracé avec prise compte de la limite de tension de sortie du stimulateur.

Sur le graphique de gauche, nous voyons la montée de tension (en bleu) sans tenir compte de la limite de tension de sortie du stimulateur. A cause de l'impédance du SEME et notamment de la capacité d'interface, la tension de sortie atteint environ $\pm 15\text{ V}$. Cependant dans des conditions réelles, la tension sature à $\pm 2.5\text{ V}$. La même simulation est donc relancée en intégrant ce paramètre et donne le graphique de droite. Le signal en tension sature à $\pm 2.5\text{ V}$ modifiant le signal en courant virtuellement délivré. Le pic de courant (en vert) est large de $50\mu\text{s}$ au lieu de 1ms et la quantité de charges transmise au milieu est égale à 20 % de la quantité définie par l'utilisateur. Le même calcul a été réalisé pour une impulsion de $300\mu\text{A}$ et le pic est large de $1.5\mu\text{s}$ au lieu de 1ms . La quantité de charge transférée au tissu équivaut à 2 % de celle prévue. A partir de ces résultats, on peut montrer que dans le cas où le stimulateur sature, la stimulation en courant contrôlé équivaut, à partir d'un certain niveau de courant, à une stimulation en tension contrôlée.

La section suivante montre que les déformations engendrées par l'impédance dans chacun des deux modes de stimulation peuvent mettre en péril deux points importants du cahier des charges d'un stimulateur électrique implanté : la sécurité du patient et l'efficacité énergétique.

3.2 LES CONTRAINTES LIEES AUX SYSTEMES AUTONOMES IMPLANTES

Depuis 1958, les stimulateurs implantés autonomes en énergie ont libéré les patients des lits d'hôpitaux et des systèmes trop encombrants à transporter [21]. La priorité majeure lors de la conception des implants est la sécurité du patient. Les bénéfices médicaux apportés par l'implantation d'un stimulateur électrique ne doivent pas être diminués par l'exposition de l'organisme à des phénomènes nocifs découlant de l'utilisation dudit stimulateur. De plus, pour des raisons de confort et d'implantabilité, la taille de l'implant doit être minimisée au maximum. Ceci entraîne des contraintes notamment sur la quantité d'énergie embarquable. En outre, le corps se défend lors de l'introduction de corps étrangers créant une réaction inflammatoire qui doit être minimisée par l'usage de matériaux biocompatibles et de procédures chirurgicales maîtrisées.

3.2.1 ACTION DE L'ORGANISME SUR L'IMPLANT

Dès l'implantation d'un corps étranger, le corps humain met en œuvre des défenses biochimiques afin de se protéger de l'intrus [62]. L'ampleur de la réaction dépendra de la biocompatibilité de l'implant. Le terme biocompatibilité exprime la capacité du ou des matériaux qui composent l'implant à générer une faible réponse immunitaire des tissus environnants. Si la réaction est trop virulente, la santé du patient peut être mise en péril ce qui induit automatiquement une explantation du dispositif actif.

Cette réaction de l'organisme sur l'implant inclut également une dégradation des polymères et une corrosion des métaux [62]. Au fur et à mesure de leur isolation, les électrodes transmettent moins efficacement les stimuli électriques. Lorsqu'elles sont complètement isolées du milieu ou trop dégradées, les électrodes doivent être explantées et remplacées. L'opération est très contraignante pour le patient. Il est donc essentiel que les matériaux des électrodes (Platine, Oxyde d'iridium, Or, Acier inoxydable, Titane ... [41], [54], [55]) et de l'implant en général (polymères, monomères... [63]-[64]) soient prévus pour durer le plus longtemps possible dans un environnement biologique.

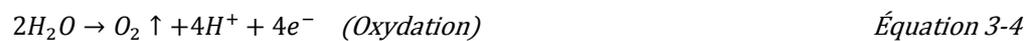
3.2.2 ACTION DE L'IMPLANT SUR L'ORGANISME

L'implant est un système actif qui agit sur les potentiels et les courants électriques du milieu *in vivo* grâce à l'énergie contenue dans la batterie. La fiabilité de cet implant, qui est la capacité à conserver une fonctionnalité optimale pendant un temps donné, doit être évaluée avant implantation. En effet, un court-circuit dans un implant en fonctionnement pourrait induire une fuite de courant vers le milieu *in vivo* et mettre en danger la santé du patient par des lésions

irréversibles [62]. Des contrôles préventifs sont réalisés sur les stimulateurs développés par les sociétés privées et les laboratoires. Le permis de conformité délivré permet de réaliser des tests *in vivo* chez l'homme et de commercialiser le système. Ces permis sont délivrés par des organismes comme la Haute Autorité de Santé (HAS) en France ou la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis.

Les courants induits dans le milieu environnant de l'implant sont de nature ionique. Comme présenté dans le chapitre 2, la conversion courant électrique-courant ionique a lieu à l'interface électrode-milieu. Le passage du courant dans la résistance de transfert de charge induit l'apparition de réactions d'oxydoréductions dont les effets peuvent être néfastes. Plusieurs publications répertorient ces réactions pouvant survenir lors de l'application d'une tension continue sur un contact Platine-électrolyte salin (NaCl) [55], [65]. Ces études en bioélectrochimie [55], [40] déconseillent fortement l'utilisation de stimuli avec des niveaux de tensions élevés pendant des périodes trop longues, puisqu'ils peuvent induire des réactions chimiques potentiellement néfastes pour l'organisme, bien que réversibles sous certaines conditions. Nous ne considérons dans cette partie que quelques réactions : l'électrolyse de l'eau, l'oxydation du milieu salin, l'oxydation des métaux.

L'électrolyse de l'eau a pour principale conséquence la production de gaz (O_2 à l'anode - H_2 à la cathode) entraînant une dégradation des tissus :



L'exemple d'oxydation du milieu salin présenté ci-dessous montre une production d'oxyde de chlore ClO^- . Brummer décrit cette espèce chimique comme étant possiblement toxique pour l'organisme [55] :



En cas d'application de niveaux de tensions trop élevés (au moins supérieurs à 2 V d'après [55]), le Platine de l'électrode peut réagir avec les ions de la solution :



Considérons le cas d'un circuit électrique équivalent intégrant au précédent CEE (Fig. 3-1) la résistance de transfert de charge (Fig. 3-6gauche). Lorsque l'on applique une impulsion carrée

de courant d'amplitude I_{Stim} en entrée du circuit électrique de la Fig. 3-6, représentant le SEME, la tension générée est régie par l'équation suivante :

$$v_{Stim}(t) = I_{Stim}R_{Bulk} + I_{Stim}R_{TC} \left(1 - \exp\frac{-t}{R_{TC}C_{EDL}}\right) \quad \text{Équation 3-8}$$

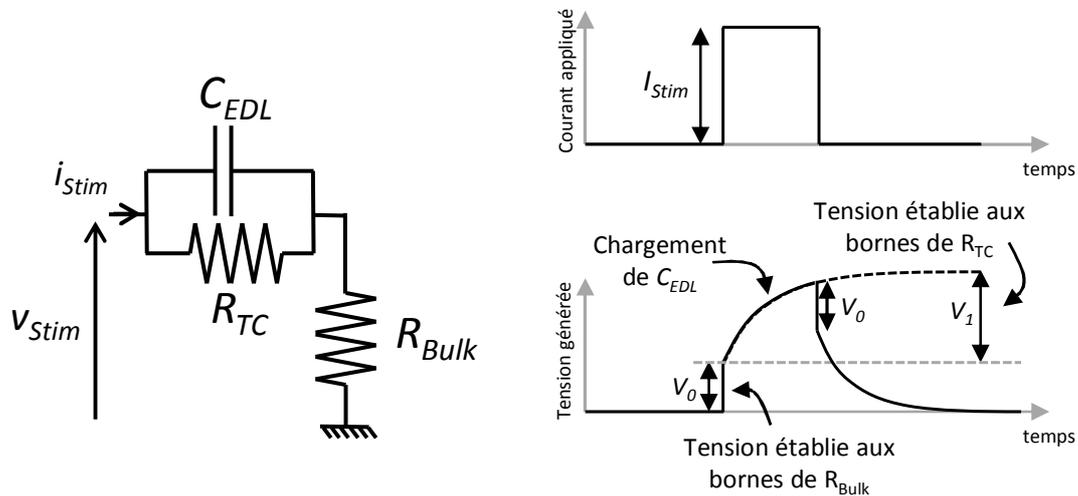


Fig. 3-6 : A gauche, le circuit électrique équivalent intégrant la résistance de transfert de charge et à droite, la réponse en tension à une impulsion en courant (repris à partir de [51]).

Le front montant de l'impulsion de courant peut être considéré comme un signal de très hautes fréquences. A haute fréquence, R_{TC} est en court-circuit à cause de l'impédance de C_{EDL} qui est proche de 0, ce qui induit une tension en sortie du stimulateur égale à :

$$V_0 = I_{Stim}R_{Bulk} \quad \text{Équation 3-9}$$

Ensuite, le contenu fréquentiel du stimulus se décale vers les basses fréquences, induisant une charge de la capacité d'interface (phase de montée de la tension). Ainsi après un temps égal environ à cinq fois la constante de temps du filtre $R_{TC}C_{PE}$ en parallèle, la tension appliquée sur l'interface se stabilise à $V_0 + V_1$ avec :

$$V_1 = I_{Stim}R_{TC} \quad \text{Équation 3-10}$$

L'augmentation de tension observée V_1 est proportionnelle à la résistance de transfert de charge. La tension générée atteinte peut être considérée comme étant un signal basse fréquence voir continu. Une telle réponse en tension pour un stimulus monophasique long en courant peut donc générer des réactions électrochimiques.

Ceci est à rapprocher d'une étude de Piallat et al. [66]. Cette étude montre au moyen d'études histologiques *post mortem* sur des macaques que l'utilisation de stimuli de courant monophasiques a détruit le tissu cérébral dans la zone autour des contacts électriques (Fig. 3-7).

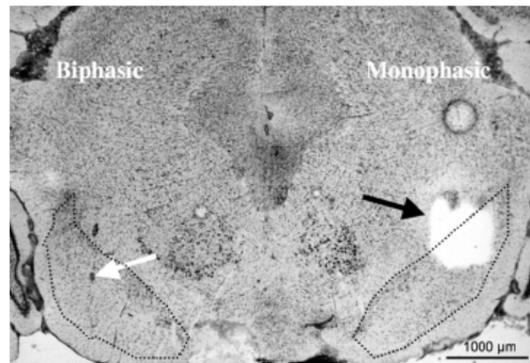


Fig. 3-7 : La dégradation du tissu cérébral due au maintien d'un niveau de tension continue prolongé (Piallat et al. [66]).

Pour pallier ce problème, la solution utilisée consiste à employer des impulsions courtes et biphasiques, c'est-à-dire composées d'un enchaînement d'une phase positive et d'une phase négative. Cela évite l'accumulation de charges à l'interface et par conséquent, la dégradation des électrodes et des tissus environnants.

3.2.3 QUANTITE D'ENERGIE EMBARQUEE LIMITEE

Depuis l'implantation du premier pacemaker doté d'une batterie dans les années 1950, les systèmes de stimulation implantés sont devenus pour la plupart autonomes en énergie. Cette propriété permet notamment d'avoir une plaie complètement refermée après implantation donc sans fil d'alimentation transcutané évitant ainsi le risque d'infection. L'autonomie de ces dispositifs est fixée par la durée de vie de la batterie. Lorsque cette dernière arrive à épuisement, l'implant doit être explanté puis remplacé. Il est donc primordial d'optimiser l'utilisation de l'énergie de la batterie pour limiter le nombre d'explantations. Pour pallier ce problème, certains stimulateurs intègrent une batterie rechargeable. La recharge est alors effectuée par transmission d'énergie sans fil [67]. Cependant, les accumulateurs actuels possèdent un nombre fini de cycles de charges et de recharges [68]. Or, la stimulation électrique est aujourd'hui préconisée pour des patients de plus en plus jeunes [69]. La question énergétique reste donc toujours centrale car la somme des temps de décharges des accumulateurs peut encore être inférieure à la durée d'implantation.

En outre, de nombreuses fonctions annexes sont actuellement intégrées afin de fournir un traitement optimal au patient. On peut citer la mesure de la pression sanguine ou du rythme cardiaque [4], la détection d'infarctus [70], du bon placement et de la détérioration de l'électrode par mesure d'impédance [71]. En dépit de l'intérêt médical indéniable de ces fonctions, elles induisent un coût énergétique supplémentaire non négligeable, les informations numérisées devant en plus être analysées *in situ* ou transmises par télémétrie à une unité de traitement extérieure.

Toute amélioration de l'efficacité énergétique de certaines stimulations, en réduisant les pertes dans les interfaces, apportera donc un bénéfice immédiat sur la durée de vie de l'implant.

3.2.4 OPERATIONNALITE DE L'IMPLANT

Au-delà du respect de ces contraintes de sécurité et d'efficacité énergétique, il faut avant tout que le système qui soit implanté puisse remplir sa fonction principale qu'est l'activation de cibles par l'utilisation de courants électriques. Il a été vu dans le premier chapitre que pour déclencher la génération d'un Potentiel d'Action, il fallait dépasser un seuil de déclenchement dans un temps donné pour éviter l'accoutumance. Cela implique donc de contrôler au moins l'amplitude et le temps de montée du signal acheminé jusqu'aux cellules. Il a également été vu dans le troisième chapitre qu'à partir des circuits électriques équivalents à l'impédance du SEME, on pouvait estimer le signal réel transmis au milieu et par conséquent aux cibles.

A l'aide des modèles électriques représentant respectivement l'impédance du SEME et le comportement passif de la membrane neuronale (modèle de Lapique), nous avons réalisé un calcul pour analyser le type d'impact fonctionnel que peut avoir la bioimpédance sur la stimulation électrique (Fig. 3-8).

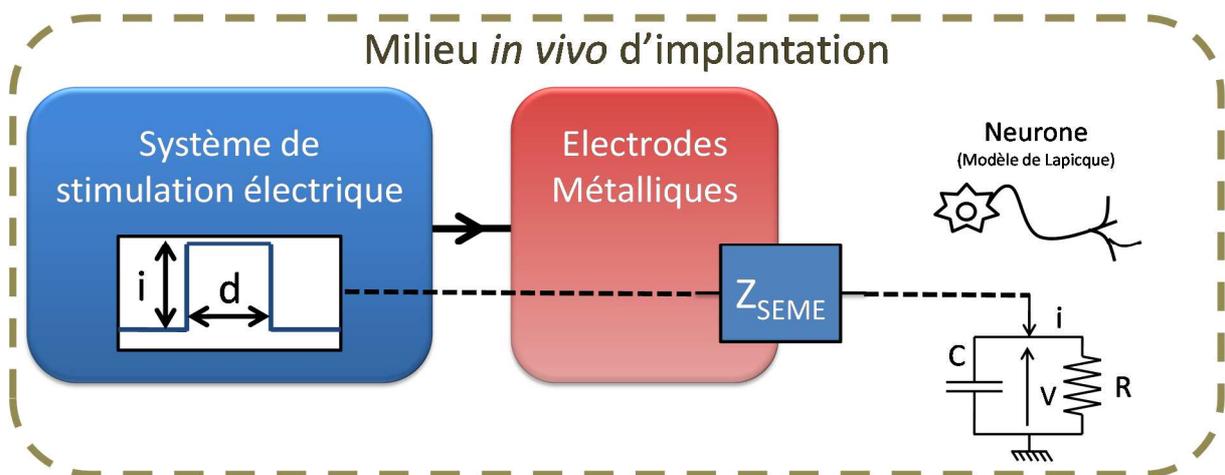


Fig. 3-8 : Schéma de l'étude qualitative sur l'impact fonctionnel de l'impédance d'interface sur l'efficacité de la stimulation électrique.

Pour l'exemple, on compare à droite sur la Fig. 3-9, les réponses du potentiel transmembranaire (modèle de Lapique) induites par l'application du stimulus de référence et du stimulus résultant de la saturation de l'étage de sortie représentés à gauche sur la Fig. 3-9. Les valeurs du potentiel transmembranaires sont non représentatives, elles sont uniquement renseignées à titre de comparaison relative. On a comme dans les courbes présentées au chapitre 1, une réponse en tension à l'impulsion carrée en courant de type $(1-e^{-t/\tau})$. Dans le cas de la réponse à un signal saturé, on note un abaissement de la pente de montée du potentiel dû à la chute de

l'amplitude en courant lorsque l'étage de sortie atteint la saturation. Le courant étant toujours positif, la capacité membranaire continue de se charger mais à vitesse réduite.

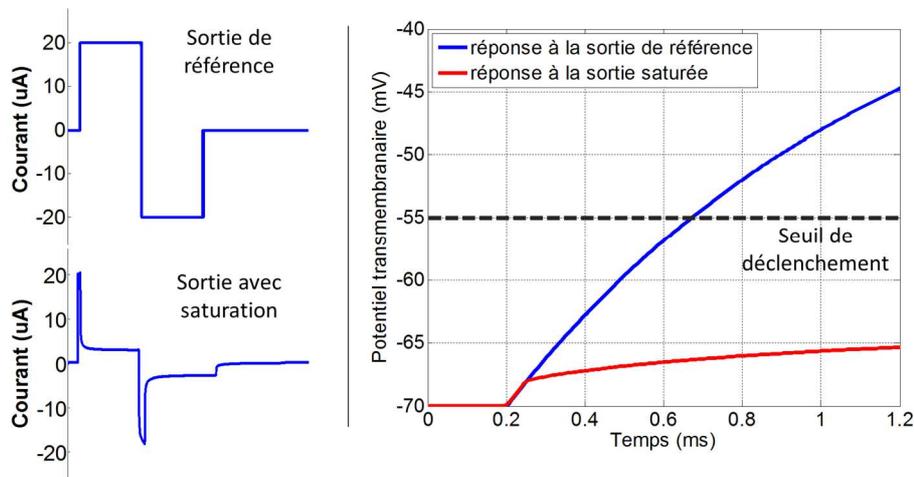


Fig. 3-9 : Exemple de réponse du potentiel transmembranaire à un stimulus de référence et au stimulus déformé.

Bien que l'analyse proposée dans ce paragraphe soit uniquement basée sur des calculs qualitatifs, deux conséquences sont à noter :

- Premièrement, du fait de la chute de courant après saturation, la montée de potentiel transmembranaire peut être insuffisante pour atteindre le seuil de déclenchement « de repos » et par conséquent générer un Potentiel d'Action.
- Deuxièmement, du fait de l'accoutumance du seuil de déclenchement lors de la montée de potentiel, même si le stimulus en courant était suffisamment long, il est fort probable que le Potentiel d'Action ne soit jamais déclenché, le seuil augmentant également au cours de la stimulation (cf Partie 1 §1.2.5).

Ainsi, la mise en œuvre de la fonction principale de l'implant n'est pas garantie si l'impédance du système électrode-milieu environnant est ignorée. La conclusion évidente est d'imposer de connaître l'impédance à chaque fois qu'une stimulation doit être effectuée. Nous allons voir dans la dernière section de ce chapitre que l'impédance est très variable ce qui va imposer à terme l'embarquement de la fonction de mesure d'impédance dans les stimulateurs électriques implantés.

3.3 VARIABILITE DE L'IMPEDANCE DU SEME

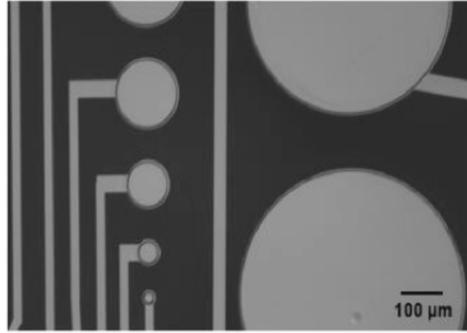
Nous avons montré l'importance de la connaissance de l'impédance du SEME dans une expérience de stimulation électrique. Cependant, cette impédance dépend de nombreux paramètres. Cette section présente les trois sources principales de variation de l'impédance : la configuration électrode-milieu, le temps après implantation du dispositif et les niveaux de tension/courant employés pour réaliser la stimulation. Notre objectif est ici de démontrer la difficulté d'estimation de l'impédance, et par conséquent la nécessité de la mesurer *in situ*.

3.3.1 VARIATION EN FONCTION DE L'ELECTRODE

Compte tenu des nombreuses applications d'électrothérapie, il existe de nombreux types d'électrodes avec des géométries et des matériaux propres, et des régions d'implantation différentes. L'impédance d'interface (couple double couche électrique et résistance de transfert de charge) prendra donc au moins autant de valeurs qu'il existe de configurations différentes.

Tout d'abord la surface de contact entre l'électrode métallique et le milieu est un facteur prédominant de variation notamment sur la valeur de la double couche électrique du fait de son comportement proche de celui d'une capacité planaire (cf Partie 1 §2.2.1.1). Une étude d'Ahuja et al. illustre la variation du spectre d'impédance en fonction de la surface d'électrode planaires circulaires (Fig. 3-10). On note que le module d'impédance augmente fortement avec la diminution de la surface de contact. Cela est cohérent avec l'analogie à une capacité planaire.

Dans ce travail, les rayons des électrodes vont de 11 à 325 μm soit une surface comprise entre 380 μm^2 et 0.33 mm^2 . Le comportement de la capacité de double couche apparaît à basse fréquence (remontée du module de l'impédance). Avec la diminution de la surface de contact, le module varie énormément (par exemple à 10 Hz, de 50 $\text{M}\Omega$ à 50 $\text{k}\Omega$ soit un facteur 1000). On note également un décalage, avec la diminution du rayon d'électrode, de la fréquence de coupure, représentée par le coude sur le graphique du module, de la dizaine de kilohertz vers la centaine de kilohertz. On peut donc anticiper que les électrodes les plus petites impacteront plus fortement les signaux au travers de leurs niveaux d'impédance plus importants et de fréquences de coupure plus élevées.



(a)

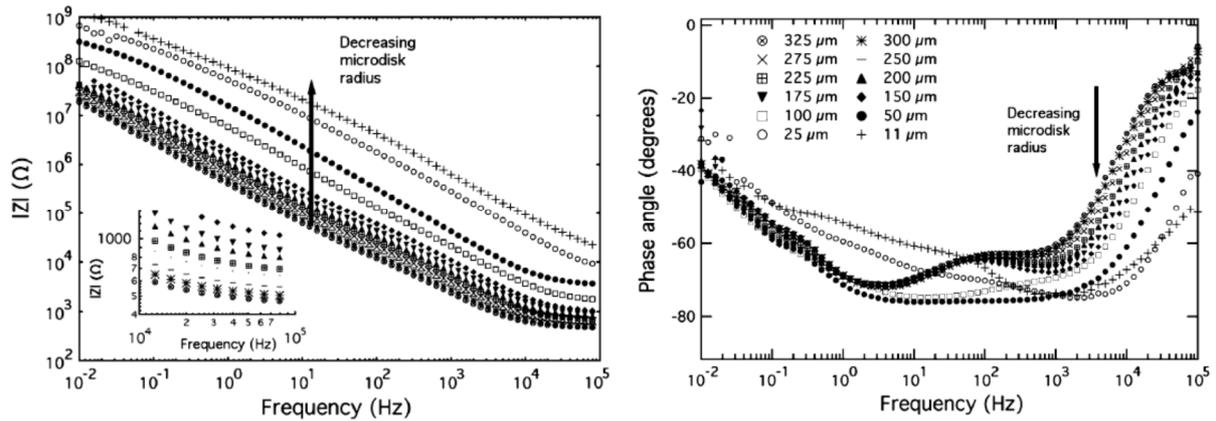


Fig. 3-10 : Variation du spectre de l'impédance en fonction du rayon d'une électrode platine, planaire et circulaire (Ahuja et al [72]).

La composition du métal de l'électrode impacte également directement les propriétés de transferts capacitif et faradique de l'électrode. Dans [51], l'auteur explique les conséquences de la propriété de polarisabilité d'une électrode sur le circuit électrique équivalent en donnant notamment en exemple les cas idéaux de polarisabilité et de non polarisabilité (Fig. 3-11). Sur les schémas, η désigne le potentiel aux bornes de la résistance de transfert de charges (R_{CT} sur la figure).

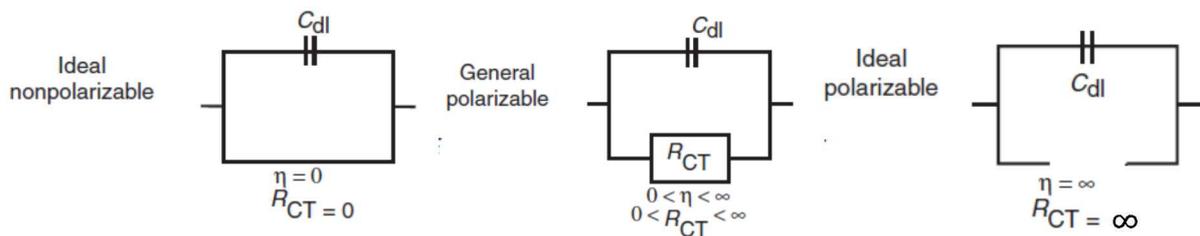


Fig. 3-11 : Polarizabilité de l'électrode et circuit électrique équivalent associé (repris de [51]).

Une électrode idéalement non polarisable (à gauche sur la figure) aura une résistance nulle au transfert de charges, c'est-à-dire $R_{TC}=0$, court-circuitant ainsi la capacité de double couche électrique et donnant une impédance à l'interface nulle. C'est l'interface idéale n'induisant aucune déformation du signal. Une électrode idéalement polarisable (à droite sur la figure) aura

une résistance au transfert de charges infinie, c'est-à-dire $R_{TC}=\infty$. Le comportement de l'interface sera alors purement capacitif n'induisant aucune réaction électrochimique quel que soit la tension appliquée sur l'interface. Dans la pratique, aucune électrode ne remplit ces conditions idéales, mais l'emploi de certains matériaux permet de tendre vers des comportements souhaités.

L'utilisation de métaux nobles tels le rhodium, le palladium, l'iridium, le platine, et l'or [51], [54], [73] assure un comportement polarisable de l'électrode. Ces matériaux réagissent peu avec l'environnement même sous de fortes tensions. Cependant les niveaux d'impédance du SEME étant importants, d'autres techniques doivent être mises en œuvre. Par exemple l'iridium oxydé ou l'oxyde d'iridium activé [73]–[76] permettent un transfert de charges plus important que le Platine avant de déclencher des réactions électrochimiques. Cependant leur biocompatibilité avec les milieux vivants reste problématique et doit encore être améliorée [73].

Finalement, l'utilisation de matériaux poreux permet d'augmenter la surface de contact entre l'électrode et le milieu ce qui permet de diminuer l'impédance de la capacité de double couche à une fréquence donnée et ainsi de faciliter la stimulation électrique [76]. Dans cette dernière étude, Cogan présente une électrode sur laquelle est déposé un film de TiN poreux permettant de quasiment supprimer l'effet capacitif de l'interface aux fréquences de travail classiques. Il reste que la technologie n'est pas encore assez mature pour une implantation *in vivo*.

Toutes ces propriétés des matériaux mis en œuvre dans la fabrication d'électrodes vont induire des variations d'impédance et donc de l'impact de cette dernière à l'interface électrode-milieu.

3.3.2 VARIATION EN FONCTION DU TEMPS

Les variations temporelles de l'impédance sont dues à l'évolution temporelle de l'environnement au cours de l'utilisation de l'implant. On revient ici sur les notions d'action de l'organisme sur l'implant et inversement.

Margalit explique dans [62] que lors d'une implantation longue, l'environnement biologique proche de l'implant a systématiquement tendance à isoler les contacts électriques avec la croissance de gliose et de tissu fibreux. Ces phénomènes biologiques augmentant la résistance électrique du tissu, participeront de manière variable dans le temps à la contrainte de délivrance des stimuli électriques. De même, Kasi présente dans sa thèse [77] un suivi de l'impédance à 10kHz pendant deux mois entre les contacts d'une matrice de microélectrode implantée dans la rétine de rats. Les résultats obtenus (Fig. 3-12) montrent bien une augmentation de l'impédance d'une à deux décades dans tous les cas.

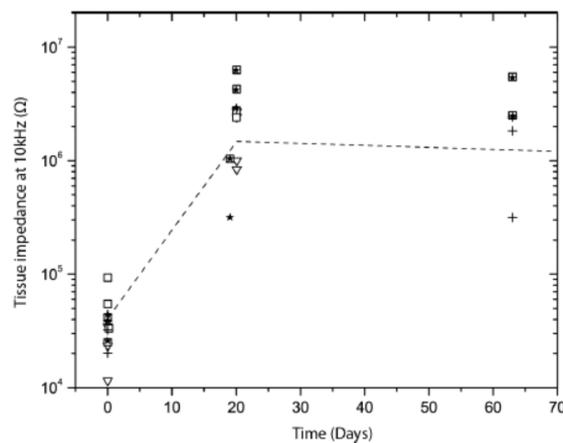


Fig. 3-12 : Variation de l'impédance avec le temps (post-implantation) (extrait de [77]).

L'utilisation de stimuli induisant des réactions électrochimiques irréversibles dégradera également le tissu et l'électrode modifiant de fait leurs impédances respectives. En effet, dans [51], l'auteur explique que même si l'utilisation de stimuli biphasiques permet de diminuer la quantités de produits nocifs générés, il reste qu'une quantité minime diffuse à travers les tissus et que l'accumulation desdits produits est nocive pour les tissus. La modification de l'environnement tissulaire a pour conséquence une variation de l'impédance du SEME.

3.3.3 VARIATION EN FONCTION DU NIVEAU DE TENSION/COURANT

Dans [47], McAdams et al. expliquent que des phénomènes de non-linéarités de l'impédance de l'interface électrode-électrolyte ont été observés aux basses fréquences. Lorsque la tension ou le courant appliqué sur l'électrode augmentent, l'impédance de l'interface électrode-milieu devient non-linéaire à des fréquences de plus en plus grandes [45], [46] et [51]. Les éléments électriques linéaires classiques ne sont pas suffisants pour rendre compte de cette non-linéarité [55]. Au cours de plusieurs expériences dans les années 1960, Schawn détermina qu'il existait un courant limite i_L au-delà duquel le comportement de l'interface électrode-électrolyte n'était plus linéaire [46]. Il exprime alors le courant traversant l'interface avec :

$$i_L = B\omega^\beta \quad \text{Équation 3-11}$$

où ω est la pulsation du signal en courant, B est une constante spécifique au SEME étudié et β est une puissance non entière équivalente à celle du CPE. Il attribua ces non-linéarités au comportement de l'EDL puisqu'il négligeait les phénomènes d'oxydoréduction. Par la suite, McAdams et Jossinet [45], [46], montrèrent que ces non-linéarités (Fig. 3-13) sont plus vraisemblablement dues au comportement non-linéaire de la résistance de transfert de charge R_{TC} placée en parallèle de la capacité de l'EDL. Ici, on parle de la variation non-linéaire de la valeur du paramètre avec l'augmentation du niveau de signal auquel est réalisée la mesure d'impédance.

Dans sa thèse [78], McAdams montre qu'avec l'augmentation du niveau de signal, la résistance de transfert de charge commence à prédominer sur l'élément à phase constante. La valeur de la résistance diminuant, d'avantage de courant passe dans la branche des « courants faradiques ». La Fig. 3-13 montre qu'en effet le comportement à faible niveau (V_1) est celui d'un élément à phase constante quand celui à fort niveau (V_4) est celui d'un circuit CR parallèle ($V_1 < V_4$). La valeur initiale de la résistance R_{TC} à V_1 est si grande qu'elle n'influence pas le spectre dans le domaine de fréquence considéré.

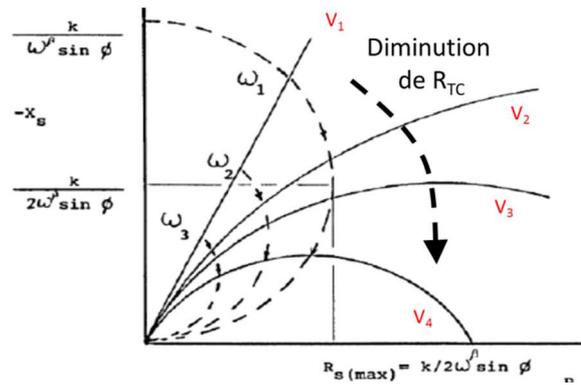


Fig. 3-13 : Evolution non linéaire du spectre de l'impédance avec l'augmentation du courant appliqué (figure reprise de [78]).

Geddes conclut son travail de synthèse sur les circuits électriques équivalents [52] en constatant qu'il n'y a pour l'instant pas de circuit électrique équivalent adéquat pour représenter les propriétés non-linéaires de l'interface électrode-électrolyte mais que pour des conditions expérimentales données, c'est à dire un spectre réalisé à un niveau de tension/courant donné, même élevé, un circuit équivalent donné peut être adéquat.

3.4 SYNTHÈSE

Ce chapitre a permis de montrer que la connaissance de l'impédance était un prérequis pour tenir les contraintes d'efficacité énergétique et de sécurité du patient. Trois points sont à retenir :

- Il est difficile de prédire quelle sera la forme du signal vu dans le tissu sans mesurer au préalable l'impédance du SEME et cela tant pour le mode tension que pour le mode courant contrôlé.
- Suite à la variation de l'impédance en fonction de l'électrode, des niveaux de tension/courant et du temps, la comparaison des paramètres de stimulation avec ceux utilisés dans la littérature lors de l'analyse et de l'interprétation d'un résultat de stimulation fonctionnelle est presque impossible. En effet, les valeurs d'impédance vue entre les électrodes lors de la stimulation ne sont que rarement voire jamais renseignées.
- Lorsque l'un de ces stimuli génère une activité physiologique, la quantité de charge nécessaire pour stimuler peut être extrêmement faible comparée à celle générée (de 2 à 20 % dans nos simulations). Il y a donc probablement des améliorations à apporter et une efficacité énergétique à accroître en jouant notamment sur la forme et l'amplitude du signal.

CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE

Cette première partie a permis de comprendre la chaîne de transmission des stimuli électriques vers les cibles de la stimulation. Nous avons montré que la bioimpédance qui s'intercale entre ces deux objets a un impact réel sur la fonctionnalité des implants. Nous avons également montré que cet impact peut être estimé en utilisant des circuits électriques équivalents modélisant simplement l'impédance du SEME, sous réserve d'utiliser un circuit dont la topologie est basée sur les phénomènes sous-jacents identifiés.

L'utilisation actuelle des stimulateurs électriques par les médecins nous montre que souvent les contraintes de délivrance ne sont pas ou ne peuvent pas être prises en compte. Le médecin se concentre sur la recherche d'effets thérapeutiques chez son patient en fonction des stimuli que lui permet de délivrer le stimulateur. C'est au concepteur du stimulateur qu'il incombe de proposer des solutions permettant de renseigner le médecin sur l'état de l'interface électrode-tissu et sur les stimuli qui sont et qui peuvent être effectivement délivrés aux tissus. Le médecin pourra alors choisir d'adapter le traitement après analyse de l'efficacité des stimuli proposés.

L'impédance du SEME étant par nature soumise à de nombreuses variations, les systèmes devront intégrer la mesure de cette impédance et traiter les données acquises pour adapter la stimulation afin de proposer un contrôle complet des signaux électriques délivrés à proximité des cibles de l'application. Ce contrôle permettra dans un premier temps de chercher les formes d'onde efficaces dédiées par application et dans un deuxième temps de stimuler à moindre coût.

Ces conclusions sont, à ce stade, basées sur une analyse qualitative de l'influence de l'impédance sur la délivrance des stimuli électriques aux tissus biologiques. La partie 2 de ce mémoire vise à justifier expérimentalement ces conclusions et par conséquent la stratégie de stimulation à partir des données d'impédance qui sera présentée dans la partie 3.

PARTIE 2 : ETUDE EXPERIMENTALE ET EN SIMULATION DE L'IMPEDANCE DU SYSTEME ELECTRODE-MILIEU ENVIRONNANT

La première partie nous a conduit au constat que l'intégration de la mesure d'impédance dans les implants de stimulation est nécessaire. Cette dernière permet en effet de rechercher une efficacité énergétique maximale de la stimulation électrique tout en assurant la sécurité du patient et en garantissant une opérationnalité de l'implant. C'est également un point clé permettant d'affiner l'analyse des résultats fonctionnels. Cependant, l'intégration de cette mesure d'impédance est un coût supplémentaire. Cette deuxième partie vise à démontrer, en associant expérimentations et simulations, que les problématiques identifiées dans la Partie 1 sont réelles, et que ce surcout est justifié.

L'analyse proposée dans la partie précédente nous a permis de montrer que l'impédance contraignait la délivrance des stimuli électriques. Elle n'est seulement basée que sur des analyses de la réponse de filtres électriques représentant le système électrode-milieu environnant. Il reste à démontrer au niveau applicatif l'existence des problématiques identifiées. Cela suppose l'étude d'un cas applicatif *in vivo* et par conséquent l'implantation d'électrode chez l'animal ou l'humain. Un partenariat entre le CEA-Leti et l'Institut des Neurosciences de la Timone à Marseille nous a permis de réaliser lesdites expériences *in vivo* chez le rat (stimulation rétinienne).

L'expérience chez l'animal introduit de nombreuses contraintes comme par exemple, le temps d'expérience, la manipulation des électrodes et les règles éthiques. Afin d'assurer la pertinence de l'impact de l'impédance sur les signaux, plusieurs étapes préliminaires de validation pré implantation sont nécessaires. Tout d'abord, pour assurer la pertinence des tests en milieu *in vivo*, il est préférable d'établir une référence de la réponse du comportement de l'électrode en dehors de l'organisme, en milieu *in vitro*. Le milieu *in vitro* est un milieu salin dont la réponse électrique peut être considérée proche de celle du liquide extracellulaire. Parallèlement, la réponse en milieu salin de l'électrode peut-être prédite et validée à l'aide de simulations de modèles physiques intégrant une partie des phénomènes physicochimiques décrits précédemment. Nous verrons à cette occasion quelle qualité de modélisation est requise pour rendre compte précisément de l'impédance du SEME¹ dans un milieu salin.

Cette deuxième partie s'articule en quatre chapitres :

Le chapitre 4 introduit les différentes méthodes de mesure d'impédance utilisables : des ponts de mesure, la méthode courant/tension, la méthode de détection synchrone et finalement la technique du potentiostat qui sera mise en œuvre par la suite avec des potentiostats commerciaux.

Le chapitre 5 décrit l'environnement de simulation numérique des systèmes physiques et le banc expérimental de mesure d'impédance. Les parasites ramenés par le banc sur la mesure sont notamment caractérisés, modélisés et ajoutés aux circuits électriques équivalents utilisés en milieu *in vitro* et milieu *in vivo*.

Le chapitre 6 montre les résultats d'expériences en milieu salin réalisées au CEA-Leti et leur comparaison avec ceux de la simulation numérique. Nous montrons notamment les limites de la simulation et l'efficacité de méthode consistant à réaliser la mesure et à identifier le résultat sur des circuits électriques équivalents.

¹ Système Electrode-Milieu Environnant

Le chapitre 7 présente enfin les résultats d'expériences in vivo réalisées à l'Institut des Neurosciences de la Timone. Ces résultats sont en préalable comparés avec ceux obtenus en milieu salin afin de valider que l'électrode n'a pas souffert de l'implantation. Puis la démonstration de l'existence de la problématique pour la stimulation rétinienne avec une matrice de microélectrodes est faite.

Chapitre 4: TECHNIQUES DE MESURE D'IMPEDANCE ET POTENTIOSTATS

Dans ce chapitre, nous présentons différentes méthodes permettant de réaliser la spectroscopie d'impédance et le choix que nous avons fait pour la mise en place du banc de mesure.

4.1 TECHNIQUES DE MESURE D'IMPEDANCE

Il existe de nombreuses manières de mesurer l'impédance d'un système [79], [80]. Nous décrirons brièvement cinq méthodes principales : les ponts de mesure d'impédance, le pont auto-équilibré, la méthode courant/tension, la détection synchrone et enfin le principe du potentiostat.

4.1.1 LES PONTS DE MESURE D'IMPEDANCE

Le principe de la mesure est décrit Fig. 4-1. Il s'agit d'un montage de type pont de Wheatstone généralisé permettant de mesurer non seulement les éléments résistifs mais également les éléments réactifs. Il existe de nombreuses variations de ce principe de mesure comme les ponts de Sharing, de Nernst, de Maxwell-Wien, etc [79]. Le module et la phase sont accessibles.

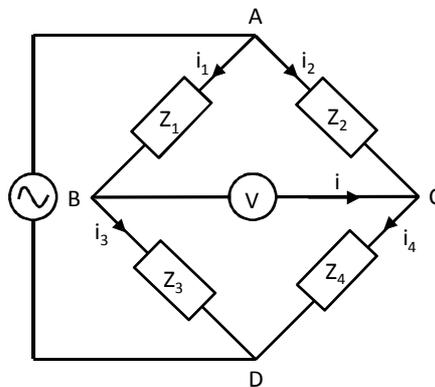


Fig. 4-1 : Pont de mesure d'impédance (Pont de Wheatstone généralisé)

Le pont est dit équilibré lorsque $V_{BC}=0$. Dans ce cas

$$Z_1 Z_4 = Z_2 Z_3 \quad \text{Équation 4-1}$$

A partir de l'équation ci-dessus, on calcule aisément une impédance inconnue Z_4 à partir de Z_1 , Z_2 et Z_3 .

4.1.2 LE PONT AUTO-EQUILIBRE

C'est une des techniques les plus utilisées par les impédancemètres actuels [79]. Le principe de cette technique est décrit sur la Fig. 4-2.

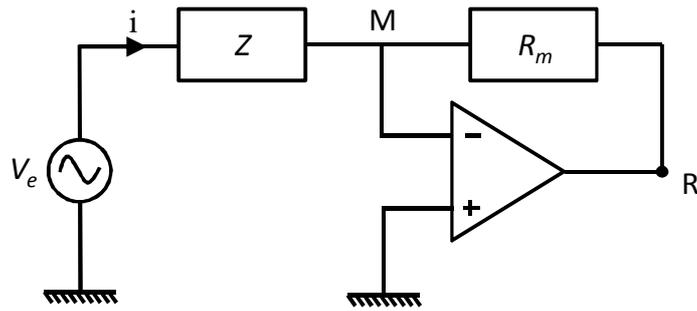


Fig. 4-2 : Principe de la mesure d'impédance par laméthode du pont auto-équilibré

Idéalement, l'impédance d'entrée de l'amplificateur et son gain en boucle ouverte sont considérés infinis. Le point M peut être alors considéré comme une masse virtuelle. Ainsi le courant qui traverse Z est le même que celui qui traverse la résistance de mesure R_m . Pour calculer le module de l'impédance Z, on mesure la tension au point R et on utilise la relation suivante :

$$|Z| = -R_m \frac{V_e}{V_R} \quad \text{Équation 4-2}$$

Pour maintenir l'auto-équilibrage, le signal de sortie de l'amplificateur V_R est asservi en amplitude et en phase afin de conserver la masse virtuelle en M.

4.1.3 LA METHODE COURANT/TENSION

Cette méthode est basée sur la loi d'Ohm. Une résistance série telle que $R_m \ll |Z|$, est introduite dans la boucle entre le générateur et l'impédance Z à mesurer (Fig. 4-3). Comme dans la méthode du pont auto-équilibré, on considère qu'un courant identique traverse la résistance R_m et l'impédance Z. On mesure la tension V_s aux bornes de R_m par exemple à l'aide d'un voltmètre.

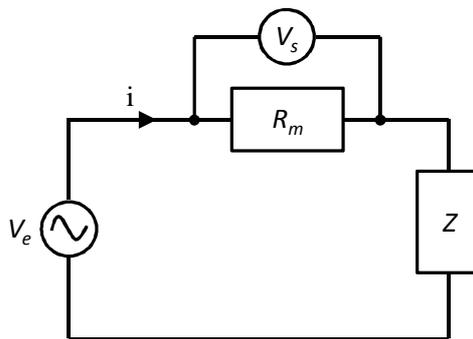


Fig. 4-3 : Principe de la mesure d'impédance par la méthode courant/tension

On calcule donc le module de l'impédance Z grâce à la relation :

$$|Z| = R_m \frac{V_s - V_e}{V_s} \quad \text{Équation 4-3}$$

Pour éviter de réaliser une mesure différentielle, la résistance R_m est généralement remplacée par un transformateur à faible perte. Cependant, l'utilisation du transformateur limite la gamme de fréquence d'utilisation, notamment à cause des pertes par courants de Foucault et par hystérésis, de 10 MHz à 110 MHz d'après [109] et 10 kHz à 100 MHz selon [80].

4.1.4 LA DETECTION SYNCHRONE

Cette méthode de mesure de l'impédance est proche de la méthode courant/tension. Pour mesurer l'impédance, on réalise un balayage sinusoïdal sur une bande de fréquence. Un générateur de sinusoïde permet de fournir le signal d'excitation $A \sin \omega T$, un deuxième signal sinusoïdal en phase $\sin \omega T$ et un troisième en quadrature de phase $\cos \omega T$.

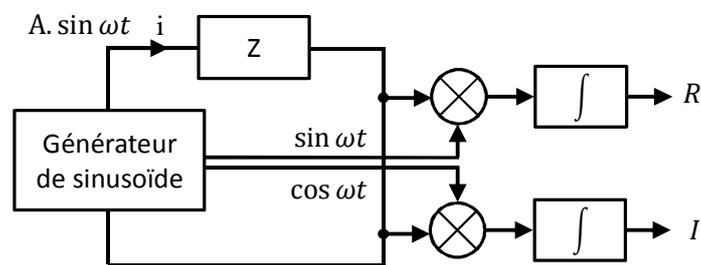


Fig. 4-4 : Principe de mesure d'impédance par détection synchrone

Ces deux derniers signaux vont permettre de démoduler le signal en aval de l'impédance de la forme $A|Z|\sin(\omega t + \varphi)$, c'est-à-dire le déplacer dans le domaine fréquentiel. Un filtrage passe-bas permet de récupérer la composante basse fréquence (ici continue) et d'extraire les valeurs de l'impédance telles que :

$$R = \frac{A|Z|}{T} \int_0^T \sin(\omega t) \sin(\omega t + \varphi) dt$$

$$R = \frac{A|Z|}{T} \left[\cos \varphi \left(\frac{T}{2} + \frac{\sin 2\omega T}{4\omega} \right) - \sin \varphi \left(\frac{\cos 2\omega T}{4\omega} - \frac{1}{4\omega} \right) \right]$$

$$I = \frac{A|Z|}{T} \int_0^T \cos(\omega t) \sin(\omega t + \varphi) dt$$

$$I = \frac{A|Z|}{T} \left[\sin \varphi \left(\frac{T}{2} + \frac{\cos 2\omega T}{4\omega} \right) - \cos \varphi \left(\frac{\sin 2\omega T}{4\omega} - \frac{1}{4\omega} \right) \right]$$

Ainsi pour $T = \frac{N\pi}{\omega}$ on obtient :

$$R = \frac{A}{2} |Z| \cos \varphi = \frac{A}{2} \operatorname{Re}(Z) \quad \text{Équation 4-4}$$

$$I = \operatorname{Im}(Z) = \frac{A}{2} |Z| \sin \varphi = \frac{A}{2} \operatorname{Im}(Z) \quad \text{Équation 4-5}$$

Cette méthode a de nombreux avantages intrinsèques, notamment l'annulation de tous les harmoniques du signal et du bruit généré par la source [81]. Cette méthode est également applicable en utilisant des signaux carrés plutôt que des sinusoïdes mais dans ce cas le traitement du signal est beaucoup plus complexe car les sorties ne plus directement proportionnelles aux parties réelles et imaginaires [82].

4.1.5 LE POTENTIOSTAT

Un potentiostat est un système de mesure à trois électrodes. Sa fonction principale est de contrôler les différences de potentiel d'une part entre l'électrode de travail et l'électrode de référence et d'autre part entre la contre électrode (ou électrode de retour) et l'électrode de référence (Fig. 4-5).

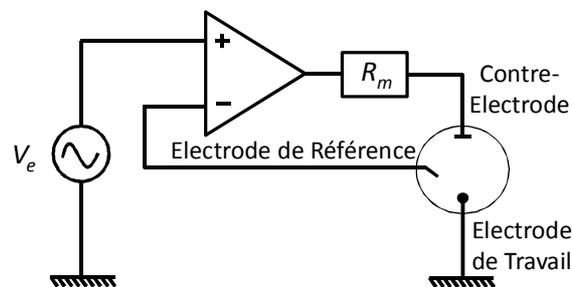


Fig. 4-5 : Schéma de principe du potentiostat (mesure à 3 électrodes).

L'utilisation d'une contre-réaction en tension permet de maintenir le potentiel de sortie de l'amplificateur égal au potentiel imposé en entrée V_e même lors de variations de l'impédance entre les différents terminaux de mesure. La mesure de l'amplitude du courant passant dans R_m ainsi que de son déphasage avec le signal de contrôle en tension V_e permettra de retrouver les parties réelles et imaginaires de l'impédance.

Un potentiostat a deux modes de fonctionnement : à tension appliquée contrôlée, dans le cas du mode PEIS pour Potentio Electrochemical Impedance Spectroscopy ; à courant appliqué contrôlé dans le cas du mode GEIS pour Galvano Electrochemical Impedance Spectroscopy. Nous pouvons ainsi produire des stimulations en courant ou tension.

4.2 SYNTHÈSE

Ce chapitre a permis de présenter différentes méthodes de mesure d'impédance.

Notre choix s'est porté sur l'utilisation d'un potentiostat. Deux modèles commerciaux à notre disposition dans le laboratoire sont présentés dans le chapitre suivant.

De même qu'en stimulation, une saturation de l'étage de sortie du potentiostat risque de se produire en mesure d'impédance dans le mode GEIS. Nous avons donc choisi d'utiliser le mode PEIS dans les expériences réalisées en milieu salin et milieu *in vivo*.

Chapitre 5: SIMULATION NUMERIQUE ET BANC DE MESURE D'IMPEDANCE

Nous présentons les outils qui vont nous permettre de caractériser les matrices de microélectrodes (MEA RETINE) avant leur implantation dans la rétine du rat.

Après présentation des électrodes, le modèle mathématique qui va permettre d'obtenir un spectre de référence à comparer avec le spectre obtenu en milieu in vivo est décrit. Puis, le banc de mesure est présenté, et les parasites induits par les interconnexions autour du potentiostat sont caractérisés.

5.1 LES ELECTRODES MISES EN ŒUVRE

Nous avons mis en œuvre deux types d'électrodes : une macroélectrode (Medtronic 3389) et une matrice de microélectrodes dédiée à la stimulation rétinienne (MEA RETINE, CEA-Leti). C'est à l'aide de la MEA RETINE que les tests seront menés en milieu *in vivo* afin de démontrer les problématiques identifiées. Les mesures réalisées en milieu salin avec la macroélectrode servent à la validation du modèle numérique.

Macroélectrode : l'Electrode Medtronic 3389

Utilisée pour la stimulation cérébrale profonde, elle est de taille millimétrique (Fig. 5-1). L'électrode Medtronic 3389 possède 4 contacts en platine de 1.5 mm de long situés au bout d'un câble de 7.5 à 10.5 mm de long et de diamètre 1.27 mm.



Fig. 5-1 : Photo de l'électrode Medtronic 3389 [83].

Les modèles et les simulations numériques relatifs à cette électrode furent réalisés avant le début de cette thèse par P. Pham [42], [84]. Les mesures réalisées sur cette électrode présentées dans la suite de ce chapitre sont reprises du rapport de stage de R. Scapolan [85].

Matrice de microélectrodes : la MEA RETINE

Cette MEA a été conçue au cours du projet RETINE. Ce projet a pour objectif d'étudier les stratégies de stimulation électrique 2D pour la réhabilitation fonctionnelle. Les expériences sont menées chez le rat (rétine) à l'INT et chez la souris (moelle épinière) à l'INCA. Le CEA-Leti eut la charge du développement et de la réalisation du système d'enregistrement et de stimulation ainsi que des MEA (Fig. 5-2) destinées aux expériences sur la rétine [86].

Les MEA sont des électrodes de taille micrométrique. La filière technologique choisie permet de développer des objets flexibles en polyimide sur des substrats en silicium [87]. Les parties conductrices (Aluminium, Titane et Platine) sont gravées et isolées durant le procédé. Le

diamètre des électrodes en Platine varie de 30 à 50 μm . Selon les générations de la MEA RETINE, il y a sept, neuf ou dix-sept contacts et une, deux ou dix contre-électrodes annulaires disponibles (Fig. 5-2).

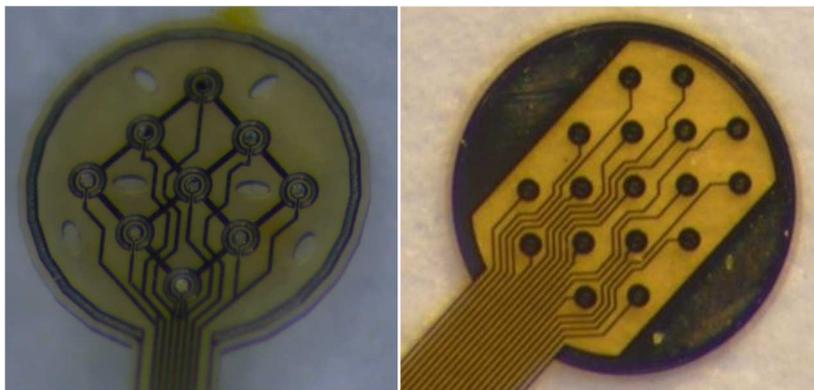


Fig. 5-2 : a) Photo de la MEA RETINE 1^{ère} génération avec 9 électrodes en platine de $\varnothing 40 \mu\text{m}$, taille support environ $\varnothing 1\text{mm}$ et b) Photo de la MEA RETINE 2nd génération avec 17 électrodes de $\varnothing 30\text{-}50\mu\text{m}$

5.2 BANC DE MESURE ET EXTRACTION DES PARAMETRES DES CIRCUITS ELECTRIQUES EQUIVALENTS

Nous présentons ici le banc de mesure qui permet de réaliser les mesures sur les électrodes étudiées, mesures sur lesquelles seront réalisées les identifications des paramètres des circuits électriques équivalents (CEE) au cours des expériences. Ce banc a été mis en place avec l'assistance de R. Scapolan lors de son stage de M2 [85] au CEA-Leti (Fig. 5-3).

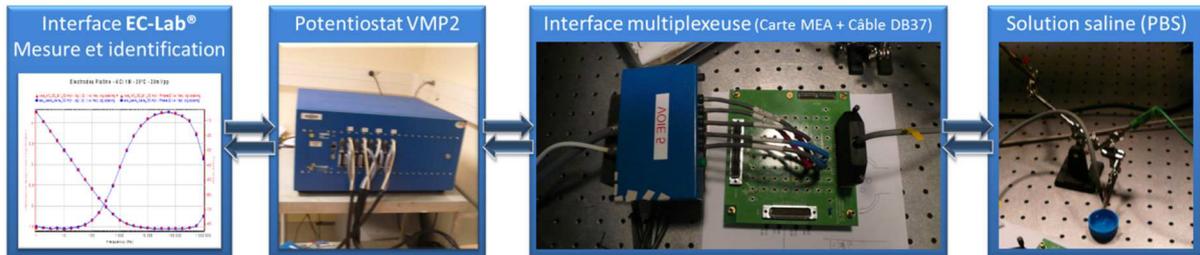


Fig. 5-3 : Banc de mesure et connectique pour interfacer la MEA RETINE.

5.2.1 LES ELEMENTS DU BANC

5.2.1.1 Solution saline

La solution saline utilisée pour réaliser les tests *in vitro* est un tampon phosphate salin (noté PBS pour Phosphate Buffer Solution). La concentration en ions Na^+ et Cl^- est de 137 mM. Cette concentration est proche de celle rencontrée dans le liquide extracellulaire en milieu *in vivo*.

5.2.1.2 L'interface multiplexeuse

La carte MEA 64 voies réalise une interface entre le potentiostat et la matrice d'électrodes MEA RETINE. Il suffit alors de connecter les câbles d'excitation et de mesure du potentiostat sur cette carte afin d'appliquer, ou d'enregistrer les signaux vus, dans le milieu de test.

5.2.1.3 Les potentiostats

Deux types de potentiostats commerciaux produits par la société Bio-logic ont été testés et mis en œuvre dans les travaux présentés dans la suite du manuscrit (Fig. 5-4).



Potentiostat VMP2



Potentiostat SP200/240

Fig. 5-4 : Potentiostats de la société Bio-logic.

Les spécifications des modèles présentés sur la Fig. 5-4 sont consignées dans le tableau ci-dessous.

Potentiostat	VMP2	SP200/240
Sensibilité de mesure	Résolution _z =1 % Résolution _φ =1 °	Résolution _z =0.3 % et Résolution _φ =0.3 ° pour f=[1 ; 3.10 ⁵] Hz
Gamme d'impédance	10 ⁻³ -10 ⁸	10 ⁻³ -10 ⁸
Gamme de fréquence	10-2.10 ⁵ Hz	10 ⁻⁶ -2.10 ⁵ Hz
Gamme de courant (Galvanométrie)	[0.01 ; 0.1 ; 1 ; 10 ; 100 mA ; 1 A] Résolution°: 0.1% Compliance=±10 V	[1 ; 10 ; 100 μA ; 1 ; 10 ; 100 ; 500 mA] Résolution : 0.1% Compliance=±12 V
Gamme de tension (Potentiométrie)	1-500 mV Résolution: 1 mV	0.5-2500 mV Résolution°: 1 mV

Tableau 5-1 : Spécifications des potentiostats Bio-Logic modèles VMP2 et SP200/240.

Dans la partie 2, c'est le potentiostat VMP2 qui est mis en œuvre car les mesures sont réalisées à bas niveau de tension. On note principalement, une bande de fréquence limitée à 200 kHz et une amplitude maximale permise en mode PEIS de 500 mVp (Volt crête).

5.2.1.4 L'interface EC-Lab®

L'interface EC-Lab®, développée par la société Bio-Logic permet de piloter l'appareil et de visualiser et traiter les données issues de la mesure [88]. Ce logiciel permet de réaliser un balayage sinusoïdal contrôlé en tension (PEIS) ou en courant (GEIS). Il intègre également des algorithmes de calculs pour la caractérisation des spectres d'impédance mesurés, en particulier l'identification des paramètres d'un circuit électrique équivalent. La topologie de ce dernier est choisie par l'utilisateur et peut intégrer de nombreux éléments de type résistif, capacitif et inductif mais également des éléments à phase constante (CPE), impédance de Warburg, etc. Le résultat de l'identification renvoie également la déviation standard sur la valeur de chaque élément du circuit ainsi qu'un critère de minimisation global X^2 (méthode des moindres carrés).

5.2.2 L'IDENTIFICATION DES PARAMETRES D'UN CIRCUIT ELECTRIQUE EQUIVALENT

Nous avons mis en œuvre une méthode d'identification basée sur une technique de l'automatique qui consiste à obtenir un modèle mathématique d'un système à partir de mesures. L'identification nécessite une structure de modèle connue a priori pour venir identifier dans cette structure différents paramètres ([89], chapitre 10). Dans le cas présent, nous faisons correspondre une impédance mesurée avec celle du circuit électrique équivalent choisi précédemment. L'impédance du circuit équivalent peut être mise sous la forme d'une équation comportant des paramètres variables qui correspondent aux éléments composant le circuit équivalent : résistances, capacités, CPE, etc. L'identification doit donc déterminer à l'aide d'algorithmes de calcul les valeurs les plus adaptées de ces paramètres. Pour réaliser une identification, il faut définir des conditions initiales pour les paramètres du circuit à faire varier, un critère à minimiser et un algorithme dit d'optimisation ou de minimisation (Fig. 5-5).

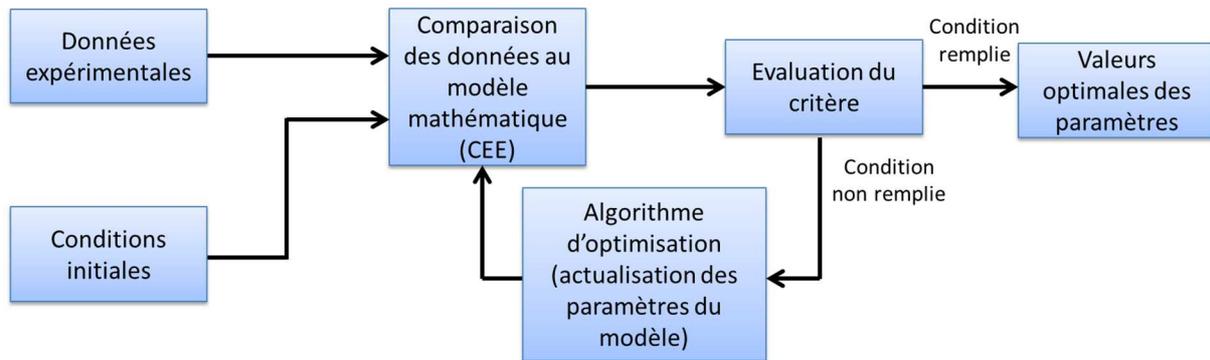


Fig. 5-5 : Graphe de la procédure d'identification.

Les conditions initiales correspondent à la connaissance a priori du système. Leur choix peut être essentiel pour assurer la convergence de l'algorithme [90]. Le critère à minimiser est une fonction permettant d'évaluer l'écart entre les valeurs mesurées et celles du modèle pour des valeurs de paramètres données. Au cours des expériences, nous avons utilisé le critère des moindres carrés ou distance quadratique qui est directement implémenté dans le logiciel EC-Lab [88]. Ce critère X^2 est défini tel que :

$$X^2 = \sum_i^n (y_i - Z(x_i, \lambda))^2 \quad \text{Équation 5-1}$$

où les y_i sont les mesures expérimentales à différentes fréquences, λ le vecteur de paramètres (par exemple R et C dans un circuit CR) à optimiser et x_i les paramètres muets soit, dans notre cas, les points de fréquence où la mesure a été réalisée. $Z(x_i, \lambda)$ est donc une valeur de l'impédance du circuit équivalent à une fréquence donnée pour un couple de paramètres (R, C) donné.

Au cours de l'identification, le critère est évalué et si la condition spécifiée par l'utilisateur sur le critère est atteinte ($X^2 \leq \varepsilon$, $\varepsilon \in \mathbb{R}$) ou si le nombre limite d'itérations est atteint, alors les valeurs courantes des paramètres sont retournées. Sinon, l'algorithme va définir de nouvelles valeurs à tester selon une « direction » de convergence qui dépend directement de l'algorithme employé. Notre objectif est que le seuil soit choisi suffisamment petit et le nombre d'itérations suffisamment grand pour ne pas limiter la qualité de la correspondance des spectres de mesure et du circuit équivalent. Ainsi le X^2 final sera toujours supérieur au seuil fixé et ne devra pas varier si le nombre d'itérations est augmenté. Les résultats expérimentaux présentés dans la suite du manuscrit montrent des variations du seuil atteint entre quelques unités et quelques millièmes d'unités de X^2 .

Dans l'interface EC-Lab®, le choix est possible entre l'algorithme de Levenberg-Marquardt (noté LM) et l'algorithme du simplexe (noté S) [88]. Il est possible de combiner ces algorithmes avec une option dite « aléatoire » (+A) qui va optimiser le conditionnement des paramètres du circuit équivalent avant de résoudre. L'utilisateur peut choisir de n'appliquer que cette option sans utiliser les algorithmes LM ou S.

Nous avons évalué sur un cas typique de mesure en milieu salin PBS, l'algorithme le plus adapté à l'aide d'un circuit équivalent adéquat pour ce type de mesure (détaillé au paragraphe suivant). La mesure est réalisée sur une MEA RETINE à faible niveau de tension (10 mVpp) sur la gamme de fréquence [100 Hz, 200 kHz]. Les conditions initiales sont les mêmes pour chaque algorithme, c'est-à-dire : $R=5 \text{ k}\Omega$, $C=1 \text{ pF}$, $Q=1 \text{ nF}\cdot\text{s}^{\alpha-1}$ et $\alpha=0.8$. Les valeurs recherchées sont contraintes à \mathbb{R}^+ . Les spectres sont présentés sur la Fig. 5-6 et les données consignées dans le Tableau 5-2. Les valeurs entre parenthèses correspondent à la déviation standard (ou écart type) renvoyée par l'algorithme. Pour rappel, plus la déviation standard est faible devant la valeur du paramètre, plus la valeur du paramètre est crédible.

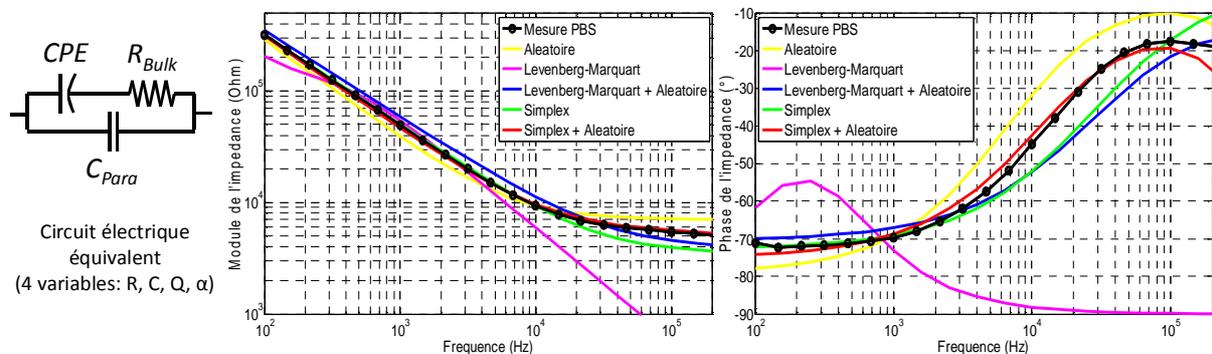


Fig. 5-6 : Comparaison des spectres calculés par les algorithmes intégrés à EC-Lab pour un circuit électrique équivalent comportant 4 inconnues.

Dans notre cas de test avec 4 variables indépendantes, l'algorithme le plus performant est, d'après la Fig. 5-6, l'algorithme S+A. Cela est confirmé par l'obtention de la valeur du critère des moindres carrés la plus faible soit 1.74. L'algorithme le moins performant semble être l'algorithme LM ; les valeurs retournées par l'algorithme LM sont fausses, au moins pour Q et C_{para} puisque leur déviations standard sont supérieures à leur valeurs.

Comme le montre le résultat de l'algorithme S+A (Tableau 5-2), le spectre de la mesure et celui du circuit équivalent sont graphiquement fortement corrélés avec un seuil supérieur à celui fixé soit $X_{min}^2 = 1.74 > 10^{-6}$. Une augmentation du nombre d'itérations ne change pas cette valeur. Lors de toutes nos expériences, les paramètres utilisés pour la mesure et l'identification (nombre de points de mesure, nombre d'itérations maximal de l'algorithme, seuil) étaient les mêmes. Nous avons généralement eu de bonnes corrélations lorsque le critère X^2 est inférieur à quelques unités voire à l'unité.

Nous utiliserons donc l'algorithme du simplexe aléatoire (S+A) qui converge rapidement et qui a permis d'obtenir la meilleure minimisation du critère.

Configuration contact-GCE (MEA RETINE)	R (Ohm)	Q (nF.s $^{\alpha-1}$)	α	C_{para} (pF)	X^2
Algorithme Aléatoire	7117	11.93	0.881	19.64	4.65
Algorithme Levenberg-Marquardt	186872 (1 Ω)	7.47 (1 F.s $^{\alpha-1}$)	1 (0.5)	2688 (1F)	35.29
Algorithme Levenberg-Marquardt + Aléatoire	3874 (0.40 Ω)	18.36 (19 fF.s $^{\alpha-1}$)	0.783 (0.5)	18.86 (34.0fF)	2.64
Algorithme du Simplexe	3404 (0.21 Ω)	17.3 (9.1 fF.s $^{\alpha-1}$)	0.808 (0.5)	1.21 (11.8fF)	5.16
Algorithme du Simplexe + Aléatoire	5617 (0.28 Ω)	14.94 (9.76 fF.s $^{\alpha-1}$)	0.835 (0.5)	50.43 (12.2fF)	1.74

Tableau 5-2 : Valeurs des paramètres du circuit équivalent utilisé pour comparer les algorithmes proposés dans l'interface EC-Lab. Entre parenthèses sont notées les valeurs des déviations standards associées aux paramètres.

Il faut noter que même si l'algorithme converge avec un critère minimisé faible, la pertinence de l'identification et de l'analyse des résultats peut être questionnable si la topologie du circuit électrique équivalent n'est pas représentative des phénomènes physico-chimiques.

5.2.3 CARACTERISATION DES PARASITES DU BANC DE MESURE

Les interconnexions et les longueurs de câbles entre le système à l'étude et le système de mesure contribuent toutes à la modification de la valeur de l'impédance que nous cherchons à caractériser. La caractérisation à vide du banc permet de déterminer les parasites induits par la chaîne pour éventuellement les soustraire lors de la mesure effective (travail assisté par A. Noca, CEA-Leti).

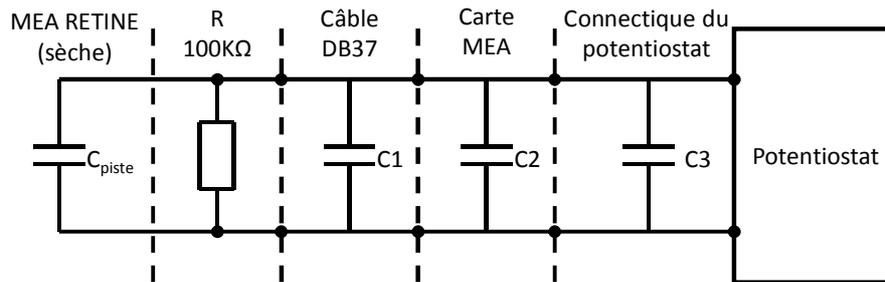


Fig. 5-7 : Schéma électrique du banc de mesure d'impédance. Ici la résistance de 100 kΩ permet de mettre en évidence les perturbations dues aux éléments du montage.

Il est possible de modéliser et de caractériser ces contributions parasites de la même manière que l'impédance du SEME (Fig. 5-7). La caractérisation des éléments parasites de la chaîne est réalisée avec une MEA RETINE sèche au bout de la chaîne pour prendre en compte la capacité parasite des pistes de connexion. Une résistance de 100 kΩ est placée entre les reports de contact sur la carte MEA 64 voies afin de fermer le circuit. Le spectre d'impédance mesuré (en trait plein) de la Fig. 5-8 montre un comportement RC parallèle. Le plateau aux basses fréquences sur le spectre du module (en bleu) indique le comportement résistif avec $R \approx 100 \text{ k}\Omega$ et la décroissance aux hautes fréquences indique un comportement capacitif parallèle avec $C = C_1 + C_2 + C_3 + C_{\text{piste}}$ (Fig. 5-7).

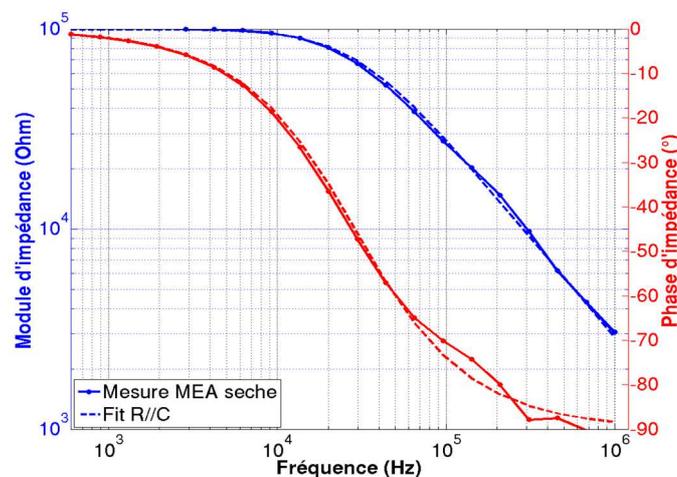


Fig. 5-8 : Spectre d'impédance (module en bleu et phase en rouge) pour une mesure sur une charge $R=100 \text{ k}\Omega$. La réponse du circuit RC parallèle est représentée en pointillés.

L'identification donne $R=99866 \Omega$ ($\sigma = 0,367 \text{ Ohm}$) et $C=55,17 \text{ pF}$ ($\sigma = 0,9446 \text{ fF}$). L'effet qui est visible aux fréquences supérieures à 10 kHz (chute de la phase et chute du module) est lié à cette capacité parasite. Toutes les contributions parasites peuvent donc être représentées par une seule capacité, somme des capacités parasites de chacun des éléments de la chaîne, qu'il faudra considérer dans les mesures. En conséquence, les circuits électriques équivalents que nous utiliserons pour les expériences en milieu salin et en milieu *in vivo* sont respectivement représentés à gauche et à droite sur la Fig. 5-9.

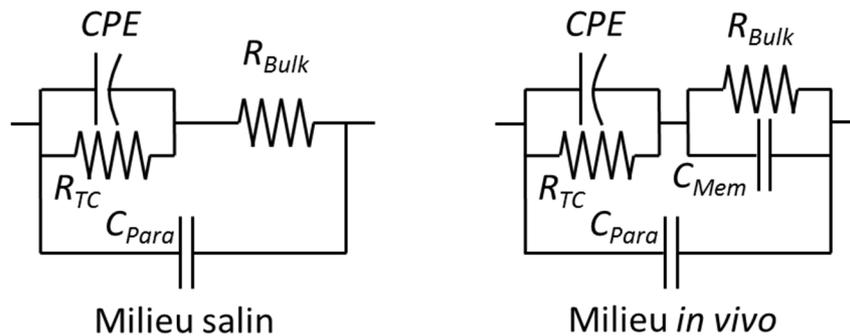


Fig. 5-9 : Circuit électrique équivalents retenus pour représenter le milieu salin (gauche) et le milieu *in vivo* (à droite).

5.3 MODELISATIONS ET SIMULATIONS NUMERIQUES

Dans cette section, nous présentons l'implémentation d'un modèle numérique appliqué à la géométrie de la MEA RETINE plongée dans un milieu salin. Les résultats de ce modèle seront comparés avec les mesures expérimentales. Nous décrivons tout d'abord les généralités et les hypothèses liées à la modélisation du SEME puis nous présenterons les équations implémentées. La partie mathématique a été reprise des travaux de P. Pham sur l'électrode DBS [42], [84] et mise en œuvre avec l'aide de R. Scapolan sur les MEA RETINE [85].

5.3.1 METHODOLOGIE BASEE SUR UN COUPLAGE MATLAB COMSOL MULTIPHYSICS

L'implémentation numérique est réalisée à l'aide du logiciel COMSOL Multiphysics 3.5 basé sur la méthode des Eléments Finis (FEM) pour résoudre les équations aux dérivées partielles (EDP) implémentées à partir de leur formalisme temporel ou complexe [84]. Travailler avec le formalisme complexe tend à minimiser le temps de calcul du logiciel et la quantité de données générées puisque la résolution temporelle (ou le nombre d'échantillons) du signal est ignorée. L'approche temporelle, bien que lourde à mettre en œuvre, a l'avantage de pouvoir traiter des cas non-linéaires et variables dans le temps contrairement à l'approche complexe.

Prenons un exemple : imaginons que l'on souhaite connaître le potentiel dans le milieu sur un maillage à N nœuds et pour F fréquences différentes. Avec le formalisme complexe $N \times F$ valeurs solutions seront retournées par le logiciel soit une valeur de potentiel sur chaque nœud et pour chaque fréquence. La résolution temporelle, quant à elle, devra être effectuée sur au moins une période (généralement sur trois périodes) pour pouvoir considérer le régime permanent atteint. Considérons qu'elle utilise P pas de temps pour discrétiser cette période. Alors le nombre de valeurs calculées sera $N \times F \times P$ soit une valeur par nœud pour chaque pas de temps et pour chaque fréquence. L'approche complexe est donc à favoriser tant que le problème peut être considéré linéaire ou est, à défaut, faiblement non-linéaire. Dans le cas d'utilisation d'électrodes immergées dans un milieu salin,, ce régime non-linéaire apparaît pour des tensions supérieures à quelques dizaines de millivolts et pour des fréquences inférieures à la centaine de Hertz [42]. Pour pouvoir exploiter cette approche complexe, y compris dans le cas de stimuli non-sinusoïdaux, nous avons développé une méthode basée sur un couplage entre COMSOL et MATLAB (Fig. 5-10).

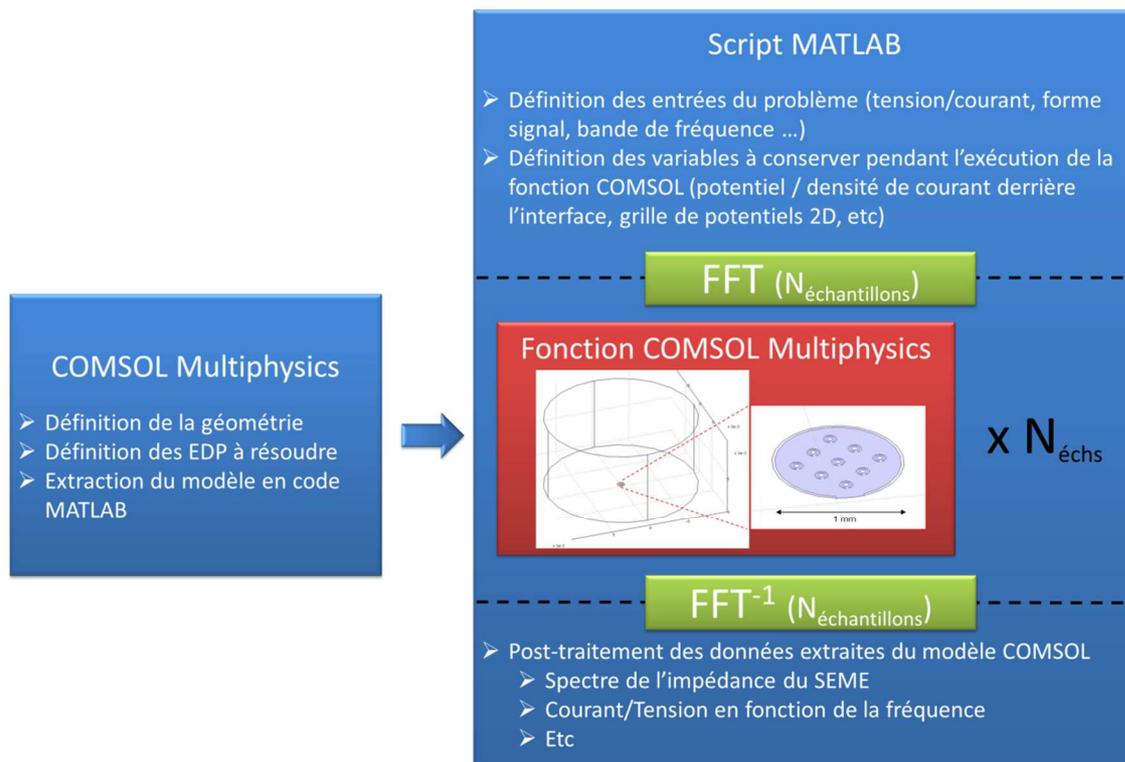


Fig. 5-10 : Schéma de principe du couplage MATLAB-COMSOL

Les EDP et les géométries sont implémentées dans COMSOL Multiphysics. L'ensemble des données du modèle (équations, constantes physiques, géométries) est ensuite extrait sous la forme d'une fonction Matlab. Les signaux appliqués sur l'électrode sont générés dans Matlab puis décomposés par une Transformation de Fourier. Chaque harmonique issu de cette décomposition, c'est-à-dire un couple tension-fréquence, est utilisé comme entrée de la fonction COMSOL précédemment extraite. Puis, les harmoniques issus de la fonction COMSOL sont rassemblés et le spectre est transposé dans le domaine temporel par une Transformation de Fourier inverse pour être analysé.

Pour utiliser une telle méthode, plusieurs hypothèses doivent être faites sur les phénomènes considérés et leur modélisation.

5.3.2 LES HYPOTHESES DANS LE MODELE

Pour simuler l'impédance du système électrode-milieu environnant, nous devons modéliser :

- Le milieu extracellulaire dans lequel baignent les électrodes,
- Les phénomènes à l'interface électrode-milieu extracellulaire,
- Les électrodes/matrices d'électrodes permettant la délivrance des stimuli,
- Eventuellement les cellules selon les conditions expérimentales à modéliser.

Quatre hypothèses principales sont faites pour l'implémentation du modèle numérique.

1^{ère} hypothèse : La réponse du milieu est linéaire.

Nous faisons l'hypothèse que la réponse du milieu aux excitations électriques est linéaire. Cette hypothèse permet d'utiliser le formalisme complexe des EDP pour modéliser le SEME. Cela nous permet également de travailler avec n'importe quelle forme de stimulus en utilisant la Transformée de Fourier.

2^{ème} hypothèse : La contribution des phénomènes d'oxydoréduction dans le SEME est négligée.

Dans cette première approche de modélisation de la stimulation électrique, les courants faradiques ne sont pas modélisés car les tensions et les fréquences de travail utilisées pour les mesures ne font a priori pas intervenir de réactions électrochimiques. Seuls les courants capacitifs liés à la formation de l'EDL à l'interface sont pris en compte.

3^{ème} hypothèse : L'EDL se comporte comme une capacité linéaire.

Cette hypothèse implique que d'une part, nous utilisons le modèle de Gouy-Chapman représentant uniquement la couche diffuse et, que d'autre part, lorsque la densité de courant sur l'électrode augmente la valeur de la capacité reste inchangée. Comme expliqué précédemment cela reste vrai tant que les niveaux de tension appliqués sur l'électrode sont faibles. L'EDL est modélisée par l'équation ci-dessous [42] :

$$C_{edl} = \frac{\epsilon_r \epsilon_0}{\lambda_{Debye}} S \quad \text{Équation 5-2}$$

On peut alors définir, avec la connaissance de la résistance R_{Bulk} qui représente la conductivité de l'électrolyte, la constante de temps τ associée à la formation de l'EDL, par la relation :

$$\tau_{edl} = \frac{1}{R_{Bulk} C_{edl}} \quad \text{Équation 5-3}$$

Les contacts métalliques et les couches d'oxyde qui isolent les pistes métalliques sont considérés respectivement comme des conducteurs et des isolants parfaits.

4^{ème} hypothèse : L'activité électrique cellulaire est négligeable.

Considérant le milieu *in vivo*, il faudrait tenir compte de l'activité électrique environnante puisque nous réalisons une mesure électrique. Il existe plusieurs modèles théoriques de l'activité électrique membranaire, notamment le modèle de Hodgkin-Huxley [35]. Or, les niveaux de tension/courant qu'enregistrent les circuits dédiés à l'étude des signaux biologiques sont très faibles. En effet, la variation du potentiel mesuré sur l'électrode par rapport au potentiel de

repos du milieu environnant évolue généralement entre 10 μV et 1 mV [91]. Ainsi, lors de la mesure électrique de tensions allant de plusieurs dizaines de millivolts à plusieurs volts, la participation de l'activité électrique endogène peut être considérée comme négligeable. Le modèle de Hodgkin-Huxley n'est donc pas intégré au modèle numérique.

5.3.3 EQUATION DE L'ELECTRODYNAMIQUE UTILISEE DANS COMSOL

Ces hypothèses étant faites, nous définissons dans ce paragraphe l'équation de l'électrodynamique qui régit les mouvements des charges dans le milieu. Ce phénomène est soumis aux équations de Maxwell qui régissent l'électromagnétisme. L'équation de Maxwell-Faraday décrit :

$$\overrightarrow{\text{rot}}(\vec{E}) = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad \text{Équation 5-4}$$

où \vec{E} est le champ électrique [V.m^{-1}] et \vec{B} est le champ magnétique [$\text{Tesla}=\text{kg.s}^{-2}.\text{A}^{-1}$].

Nous faisons l'hypothèse que les fréquences de travail en stimulation électrique étant bien inférieures au MHz, les variations du champ magnétique peuvent être considérées comme négligeables ainsi $\overrightarrow{\text{rot}}(\vec{E}) = \vec{0}$.

Ceci implique un champ électrique évoluant comme un gradient de potentiel tel que :

$$\vec{E} = -\overrightarrow{\text{grad}}(V) \quad \text{Équation 5-5}$$

où V est le potentiel électrique [V].

Ensuite la loi de Maxwell-Ampère décrit :

$$\overrightarrow{\text{rot}}(\vec{B}) = \mu_0 \vec{j}_c + \mu_0 \epsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \quad \text{Équation 5-6}$$

où μ_0 est la constante de perméabilité magnétique du vide ($4\pi \times 10^{-7} \text{ kg.m.A}^{-2}.\text{s}^{-2}$), ϵ_0 est la constante de permittivité électrique du vide ($8.85 \cdot 10^{-12} \text{ kg}^{-1}.\text{m}^{-3}.\text{A}^2.\text{s}^4$) et \vec{j}_c est le vecteur de densité de courant de conduction (A.m^{-2}) qui est défini par :

$$\vec{j}_c = \sigma \vec{E} \quad \text{Équation 5-7}$$

L'analyse vectorielle montre que la divergence d'un rotationnel est toujours identiquement nulle telle que pour tout vecteur \vec{A} :

$$\text{div}(\overrightarrow{\text{rot}}(\vec{A})) = 0 \quad \text{Équation 5-8}$$

Ainsi en calculant la divergence de l'équation de Maxwell-Ampère, on obtient :

$$\operatorname{div}\left(\overrightarrow{\operatorname{rot}}\left(\frac{\vec{B}}{\mu_0}\right)\right) = \operatorname{div}\left(\sigma\vec{E} + \varepsilon_0\frac{\partial\vec{E}}{\partial t}\right) = 0 \quad \text{Équation 5-9}$$

Lors de l'introduction d'une électrode dans un tissu vivant, l'hypothèse est faite qu'un film de liquide extracellulaire vient mouiller la surface de l'électrode [92]. Ainsi les charges mises en mouvement dans le milieu sont principalement les ions de la solution saline. La description de la distribution du champ de potentiel dans le liquide extracellulaire est faite par l'équation ci-dessous.

$$\operatorname{div}\left(-\sigma\overrightarrow{\operatorname{grad}}(V(t)) - \varepsilon\frac{\partial\overrightarrow{\operatorname{grad}}(V(t))}{\partial t}\right) = 0 \quad \text{Équation 5-10}$$

où $V(t)$ est un signal de stimulation quelconque.

Le liquide extracellulaire est un liquide diélectrique et conducteur, donc avec ses propres constantes σ et ε qui sont respectivement la conductivité et la permittivité du bulk.

Si l'on suppose le système linéaire et invariant dans le temps, pour un signal d'excitation sinusoïdal le signal de sortie sera sinusoïdal de même fréquence avec une atténuation sur l'amplitude et un déphasage entre l'entrée et la sortie.

Le signal $V(t)$ peut donc être mis sous la forme :

$$V(t) = V_0^* e^{i\omega t} \quad \text{Équation 5-11}$$

où V_0^* est l'amplitude complexe du stimulus et $i = \sqrt{-1}$. Ceci transforme l'équation 3-14 en :

$$\operatorname{div}\left(-\sigma^*\overrightarrow{\operatorname{grad}}(V_0^*)\right) = 0 \quad \text{Équation 5-12}$$

avec σ^* la conductivité complexe dépendant de la fréquence telle que :

$$\sigma^* = \sigma + i\omega\varepsilon \quad \text{Équation 5-13}$$

Ainsi l'équation temporelle est transposée dans le domaine complexe permettant une manipulation des grandeurs plus aisée grâce à l'analyse harmonique.

5.3.4 LES CONDITIONS AUX LIMITES

La formulation proposée dans le paragraphe précédent permet de définir le comportement électrique du bulk. Dans ce paragraphe, c'est le comportement des interfaces, notamment celui de l'interface électrode-milieu salin qui est présenté en utilisant le cas de la MEA RETINE comme exemple.

La représentation géométrique du bulk est une boîte cylindrique (Fig. 5-11) dont les trois frontières constituent les limites du calcul. La matrice d'électrode présente des parties métalliques et isolantes qui sont considérées comme idéales. Pour compléter le modèle, il reste à définir les conditions aux limites sur le volume et sur les frontières internes.

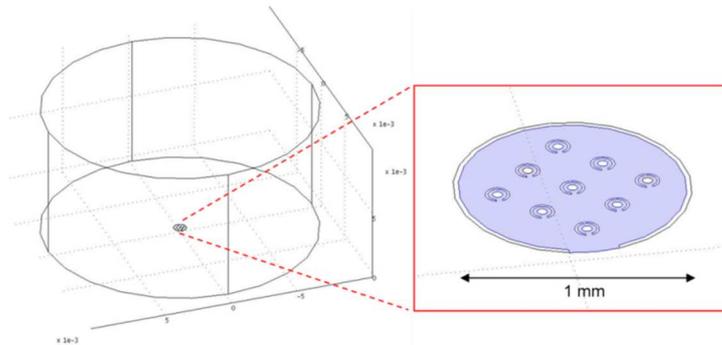


Fig. 5-11 : Représentation de la MEA RETINE (1ème génération) avec COMSOL Multiphysics 3.5

Deux conditions différentes sont nécessaires pour décrire le comportement du courant aux frontières. La condition de Neumann homogène représente les frontières où aucun courant ne passe tel que :

$$-\sigma^* \vec{\nabla} V_0^* \cdot \vec{n} = 0 \quad \text{Équation 5-14}$$

où \vec{n} est le vecteur normal à l'interface dirigé vers l'extérieur.

L'EDL ayant été approximée à une couche mince, elle est également représentée par une condition aux limites. Cette condition aux limites modélisera la chute de potentiel, entre l'électrode et le milieu, qui est présente dans cette capacité. La condition de Robin modélise les frontières où le courant normal passe. Elle est définie ainsi dans le modèle complexe :

$$-\sigma^* \vec{\nabla} V_0^* \cdot \vec{n} = -i\omega C_{edl} \Delta V \quad \text{Équation 5-15}$$

Le terme C_{EDL} dans l'équation ci-dessus représente le comportement capacitif de l'interface décrit au paragraphe 2.2.1.1 (Partie 1). Elle est définie comme une capacitance c'est-à-dire en unité de capacité par unité de surface [$F \cdot m^{-2}$]. Pour de faibles tensions (moins de quelques dizaines de millivolts), l'épaisseur de la double couche électrique est approximée à la longueur de Debye λ_{Debye} soit pour une solution de $[NaCl]=137$ mmol, une largeur de 0.8 nm [84]. La valeur de la capacitance surfacique est donc donnée par l'équation 3-7, rappelée ci-dessous :

$$C_{edl} = \frac{\epsilon_r \epsilon_0}{\lambda_{Debye}} = \frac{78.5 * 8.85 * 10^{-12}}{0.8 * 10^{-9}} = 0.87 F \cdot m^{-2}$$

5.4 SYNTHÈSE

Ce chapitre a permis de mettre en place des outils pour la validation du comportement des MEA RETINE que nous souhaitons mettre en œuvre dans le milieu *in vivo*.

Un banc de mesure d'impédance permettra de caractériser expérimentalement en milieu salin les électrodes. Ce banc comprend des éléments permettant la reprise des contacts de la MEA RETINE sur une carte à laquelle est connectée un potentiostat. La caractérisation des parasites ajoutés à la mesure par le banc permettra de tenir compte de cette composante dans les mesures effectuées par la suite.

Pour renforcer cette phase de caractérisation nous avons mis en place, à partir de travaux préexistants, un modèle mathématique basé sur les équations de Maxwell et la théorie de la double couche électrique. Ce modèle représentant le milieu salin est valide sous les hypothèses exposées dans ce chapitre, notamment la représentation de la double couche électrique par une capacité linéaire.

Chapitre 6: EXPERIENCES EN MILIEU SALIN

Dans ce chapitre, nous validons en premier lieu le modèle numérique grâce à la macroélectrode de référence puis en second lieu, avec ce modèle numérique, nous validons le bon fonctionnement de la MEA RETINE et établissons un comportement référence de cette dernière pour les expériences en milieu in vivo.

6.1 VALIDATION DU MODELE NUMERIQUE AVEC L'ELECTRODE MEDTRONIC 3389

L'électrode Medtronic 3389 est une électrode commerciale dont la technologie est stable. Elle nous sert de référence pour notre modèle numérique.

6.1.1 PROTOCOLE

Les mesures sont réalisées entre les deux contacts métalliques distaux de l'électrode (mesure à deux points) à 10 mVpp (Volt crête à crête) sur la bande de fréquence [1 Hz, 1 MHz] à l'aide du potentiostat VMP2. Ces mesures sont réalisées dans du PBS ([NaCl]=137 mM). Les simulations sont réalisées avec la méthode décrite dans le chapitre précédent.

6.1.2 RESULTATS DE MESURE ET SIMULATION

La Fig. 6-1 est extraite du rapport de stage de R. Scapolan [85]. La courbe « Helmholtz model » représente le résultat de la simulation qui a été réalisée avec COMSOL Multiphysics par R. Scapolan en utilisant les mêmes paramètres que ceux décrits précédemment au chapitre 5 §5.3.

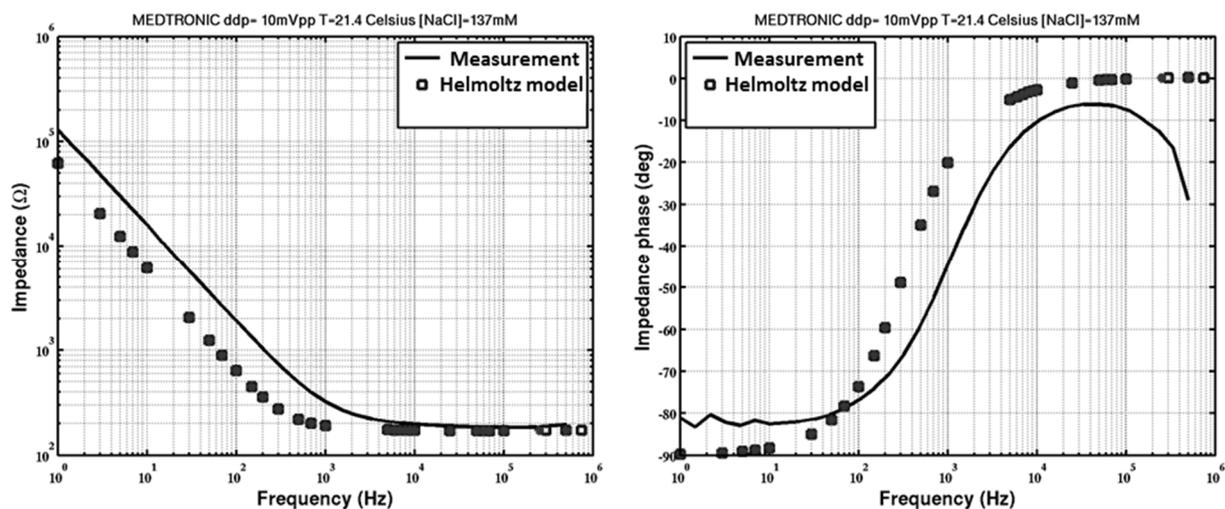


Fig. 6-1 : Comparaison des spectres d'impédance issus de la mesure dans le milieu salin et de la simulation COMSOL entre les deux contacts distaux d'une électrode Medtronic 3389.

La représentation dans le diagramme de Bode montre que les gabarits des courbes sont relativement proches. En particulier, les courbes de module sont très proches à haute fréquence. Le résultat issu de la simulation COMSOL est équivalent à un circuit CR série de valeurs, $R=190 \Omega$ et $C=1.43 \mu\text{F}$ donnant une fréquence de coupure $f_c=585.7 \text{ Hz}$. On note que la courbe expérimentale est décalée en fréquence et que la forme du spectre diffère de celle d'un circuit CR série idéal. La pente du module à basse fréquence est moins importante que celle de la simulation et la valeur minimale de phase atteinte est d'environ -82° contre les -90° d'un circuit CR série. A haute fréquences, la valeur maximale de la phase mesurée est de -5° contre une

phase théorique nulle. On peut estimer graphiquement une fréquence de coupure de 1kHz pour la mesure.

6.1.3 INTERPRETATION

Les courbes de module étant proches à haute fréquence, le modèle numérique estime correctement la résistance du milieu. La fréquence de coupure du filtre étant différente, on en déduit que la valeur de la capacité de double couche est surestimée par le modèle. La chute de la phase à haute fréquence s'explique par la présence de la capacité parasite présentée au chapitre précédent (§0).

La différence de pente sur la courbe du module à basse fréquence et l'erreur sur l'estimation de la phase (+10 °@ $f < 10$ Hz et de -5 °@50 kHz) sont dues au fait que la modélisation par une capacité idéale de la double couche électrique dans le modèle numérique est insuffisante. Il serait préférable d'utiliser un élément à phase constante ; cependant sa modélisation mathématique reste un sujet de recherche actuel, les spécialistes ne s'accordant pas encore sur les origines de ce comportement [40], [43], [49], [50].

A ce niveau de l'étude, c'est essentiellement le gabarit de la courbe qui nous intéresse, soit une estimation correcte de la résistance et de la fréquence de coupure du filtre (le « coude » sur la courbe de module d'impédance). En considérant ces résultats obtenus sur l'électrode Medtronic 3389, nous considérons notre modèle numérique acceptable tout en sachant qu'il faudra prendre en compte que la simulation surestime la capacité présente à l'interface. Ceci nous permettra d'estimer par la suite si la réponse de la MEA RETINE est correcte par rapport au modèle avant de l'utiliser pour des expériences *in vivo*.

6.2 COMPARAISON SIMULATION ET EXPERIMENTATION POUR LA MEA RETINE

Dans cette section, nous utilisons le modèle numérique précédemment validé pour montrer que le comportement de la MEA RETINE en sortie de fabrication est cohérent avec celui attendu en simulation. De cette manière, le gabarit de référence obtenu pourra être comparé avec celui obtenu en milieu *in vivo* et validé afin d'assurer que l'implantation n'a pas endommagé la MEA RETINE et que les expériences pour démontrer l'existence de la déformation des signaux problématique sont par conséquent réalisées dans des conditions adéquates.

6.2.1 PROTOCOLE

La même comparaison que pour l'électrode Medtronic 3389 des résultats de simulation avec les mesures est réalisée avec la MEA RETINE 1^{ère} génération pour deux configurations : contact-grande contre-électrode (GCE) et contact-contact. Les mesures sont réalisées à 10 mVpp (Volt crête à crête) sur la bande de fréquence [100 Hz, 200 kHz] à l'aide du potentiostat VMP2. Ces mesures sont réalisées dans du PBS ([NaCl]=137 mM). Les simulations sont réalisées avec la méthode décrite dans le chapitre précédent.

6.2.2 RESULTATS DE MESURE ET SIMULATION

Dans le cas d'une mesure contact-grande contre-électrode (Fig. 6-2gauche), aux basses fréquences, l'écart des modules d'impédance est supérieur à 100 k Ω tandis qu'aux hautes fréquences, les valeurs mesurées et simulées du module sont équivalentes ($|Z| \approx 5$ k Ω). Sur le diagramme de phase, le décalage entre la mesure et la simulation est de +20 °@100 Hz et -15 °@200 kHz. L'excursion de phase en mesure est donc inférieure de 35° aux résultats de simulation. Il faut noter également sur le diagramme du module que la pente de la courbe de mesure est non nulle à haute fréquence. Ainsi, le gabarit du spectre est encore moins proche de celui d'un circuit *CR* série que dans le cas de l'électrode Medtronic 3389.

Par rapport au cas précédent, dans le cas d'une mesure contact-contact (Fig. 6-2droite), les modules d'impédance sont plus importants avec $|Z| = [20 \text{ k}\Omega, 20 \text{ M}\Omega]$. L'excursion de la phase est plus faible avec $\varphi = [-72^\circ, -18^\circ]$ soit environ 30% de diminution. Le plateau résistif visible sur le spectre de module de l'impédance de l'électrode Medtronic 3389 a complètement disparu pour les mesures avec les microélectrodes.

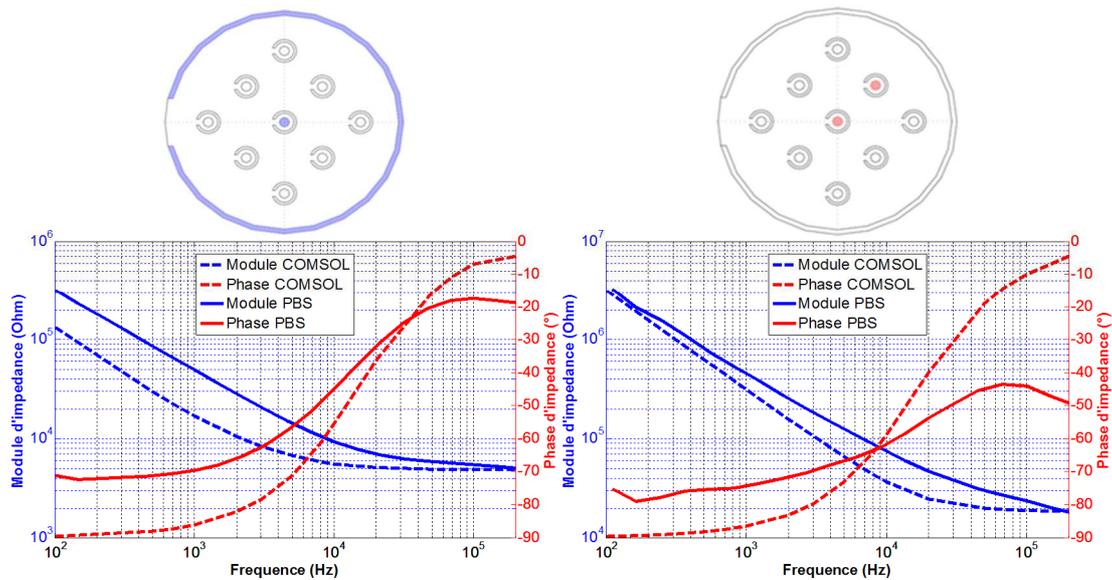


Fig. 6-2 : Comparaison des spectres d'impédance issus de la mesure dans le milieu salin (10 mVp) et des simulations FEM pour la MEA RETINE entre, à gauche, le contact 1 (au centre) et la grande contre-électrode (GCE) et à droite, entre le contact 1 et le contact 9.

6.2.3 INTERPRÉTATION

Tout d'abord, les gammes d'impédances se décalent vers les fortes impédances avec la diminution de taille des électrodes. Cela est principalement dû à l'impédance de l'interface qui au premier ordre est inversement proportionnelle à la surface de l'électrode [72]. Or, la tendance actuelle utilisée pour augmenter la sélectivité d'activation de la stimulation (résolution spatiale) consiste à réduire progressivement les surfaces de contact électrodes-tissu tout en augmentant le nombre d'électrodes. Or, il est important d'avoir une idée de la gamme totale d'impédance qui sera rencontrée pour les applications visées avant de concevoir le système de stimulation.

En passant de l'électrode Medtronic 3389 à la MEA RETINE, le spectre s'éloigne encore de celui d'un circuit CR série. Les résultats d'Ahuja et al. [72] montrent que la variation de taille n'impacte pas la pente de la courbe à basse fréquence. Dans notre cas, cette variation s'explique probablement par une rugosité plus importante de la surface des parties métalliques de la MEA RETINE [43], [78]. Ceci induit un décalage avec la simulation flagrant puisque celle-ci considère des surfaces parfaitement lisses ce qui n'est généralement pas le cas dans la réalité [93]. La représentation des informations de l'impédance dans un plan complexe (Fig. 6-3) souligne encore plus ce décalage du modèle numérique avec la réalité.

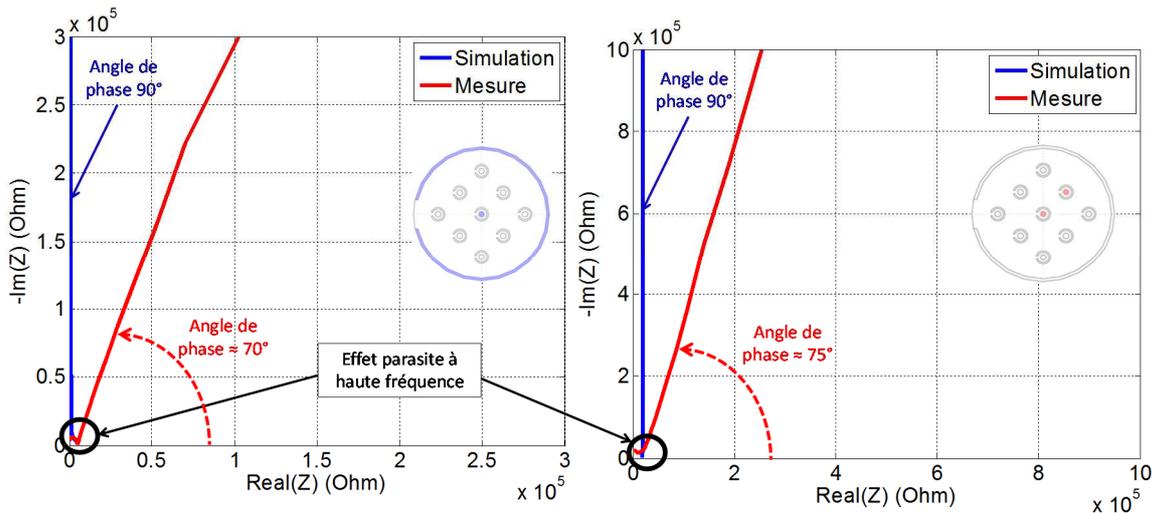


Fig. 6-3 : Représentation dans le plan complexe des spectres d'impédance des deux configurations présentées pour la MEA RETINE.

L'EDL se comporte bien comme une pseudo-capacité qui est mieux modélisée par un élément à phase constante (CPE).

6.2.4 VALIDATION DU CIRCUIT ELECTRIQUE EQUIVALENT RETENU

Pour démontrer cette affirmation et valider le circuit électrique équivalent retenu, plusieurs identifications sont réalisées avec l'aide de quatre circuits électriques équivalents (Fig. 6-4). Leur topologie évolue du circuit CR série simple (type simulation numérique) au circuit retenu au chapitre précédent sans la résistance de transfert de charge (les mesures étant réalisées à 10mVpp).

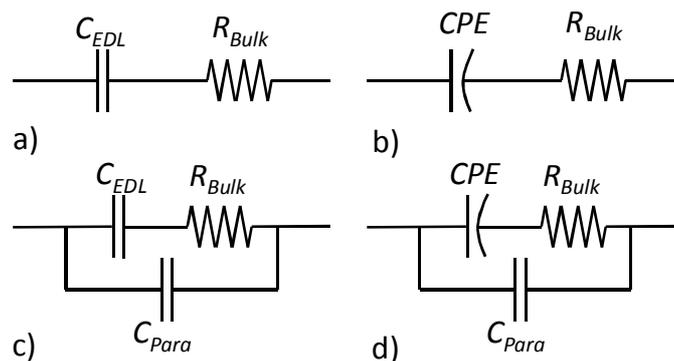


Fig. 6-4 : Quatre topologies de circuits électriques équivalents pour l'identification en milieu salin.

Dans le circuit CR série (Fig. 6-4a)), la capacité C_{EDL} modélisant l'EDL est remplacée par un CPE (Fig. 6-4b)). Enfin, pour chacune des topologies a) et b), une capacité parallèle C_{Para} représentant les parasites est ajoutée (Fig. 6-4c) et d)). Les résultats sont présentés sur la Fig. 6-5 et les données relatives aux identifications sont consignées dans le Tableau 6-1.

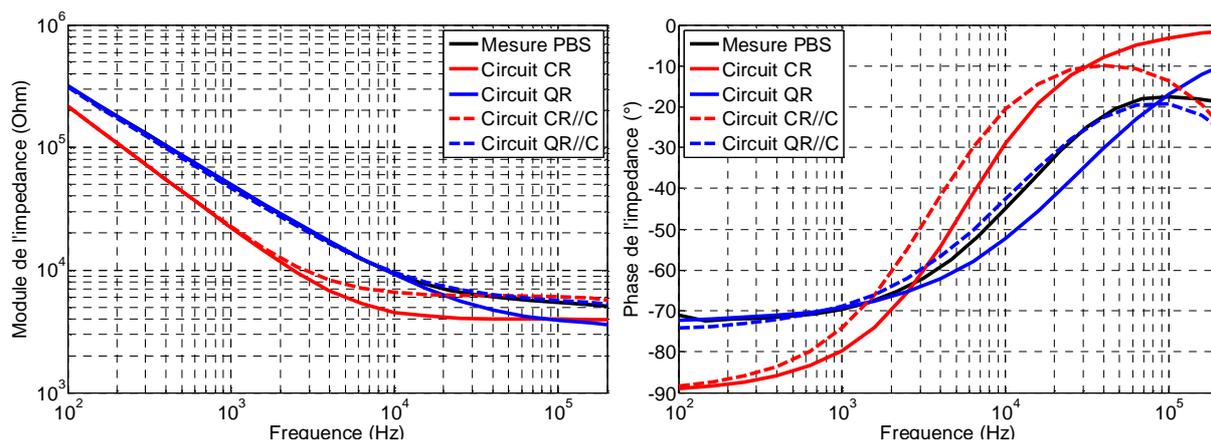


Fig. 6-5 : Spectre d'impédance pour la configuration contact-GCE réalisé dans du PBS avec les tracés des identifications sur quatre types de circuit (CR, QR, CR//C et QR//C).

Sur la Fig. 6-5, on distingue deux groupes de courbes d'identification : en rouge, les deux circuits utilisant une capacité pour modéliser l'EDL et en bleu les deux circuits utilisant un CPE pour modéliser l'EDL. Graphiquement, les circuits comprenant le CPE correspondent mieux à la mesure surtout aux basses fréquences. De plus, dans chacun des groupes, les circuits comprenant la capacité parallèle, qui modélise les parasites, correspondent mieux à la mesure surtout aux hautes fréquences.

Configuration contact 1-GCE (MEA RETINE) Topologie circuit	R_{Bulk} (Ohm)	C_{EDL} (nF)	Q (nF.s $^{\alpha-1}$)	α	C_{Para} (pF)	X^2
Modèle COMSOL	4897	9.94				--
a) Circuit CR	3977 ($\sigma=0.17\Omega$)	7.25 ($\sigma=0.26fF$)				11.42
b) Circuit QR	3363 ($\sigma=0.20\Omega$)		17.26 ($\sigma=4fF.s^{\alpha-1}$)	0.809 ($\sigma=0.5$)		5.24
c) Circuit CR//C	6253 ($\sigma=0.21\Omega$)	7.23 ($\sigma=11.8fF$)			53.53 ($\sigma=11.8fF$)	6.53
d) Circuit QR//C	5617 ($\sigma=0.28\Omega$)		14.94 ($\sigma=9.76fF.s^{\alpha-1}$)	0.835 ($\sigma=0.5$)	50.43 ($\sigma=12.2fF$)	1.74

Tableau 6-1 : Valeurs des paramètres de quatre circuit équivalent utilisés pour identifier la mesure effectuée sur la configuration contact-GCE dans du PBS.

Les données du Tableau 6-1 étayant ces conclusions. Les déviations sur les valeurs des paramètres du circuit sont toujours inférieures au pourcent (exception faite de α dont la déviation est toujours 0.5). La dernière colonne du tableau présente la valeur du critère X^2 . Les

analyses graphiques sont confirmées par l'évolution du critère, c'est-à-dire que d'une part la correspondance augmente si on choisit d'utiliser un CPE plutôt qu'une capacité pour modéliser l'EDL et d'autre part, l'intégration de la capacité parasite dans le circuit équivalent améliore la correspondance et permet d'accéder aux valeurs « réelles » des autres éléments du circuit. Ces résultats montrent que le circuit électrique équivalent retenu (Fig. 5-9) est bien approprié pour représenter l'impédance en milieu salin.

Finalement, nous tirons une troisième conclusion à partir de ces résultats : la modélisation de l'EDL à l'aide d'une capacité n'est pas valable dans toute la gamme d'électrodes possibles et par conséquent l'utilisation d'un élément à phase constante est nécessaire. Nous observons cependant que les simulations COMSOL estiment correctement (Fig. 6-2 et Fig. 6-5) la gamme de niveaux d'impédance : [200 Ω , 100 k Ω] pour la Medtronic 3389, [5 k Ω , 200 k Ω] pour la MEA RETINE en configuration contact-GCE et [20 k Ω , 30 M Ω] pour la MEA RETINE en configuration contact-contact.

6.3 SYNTHÈSE

Cette étude, préalable à des implantations en milieu *in vivo*, a permis de caractériser la MEA RETINE, en allant jusqu'à l'identification des données d'impédance sur des circuits électriques équivalents. Ces résultats ont été consolidés par la comparaison de la mesure avec un modèle numérique représentant le milieu salin.

La caractérisation du SEME en milieu salin nous a néanmoins montré les limites du modèle numérique mis en place dans le chapitre 5, l'utilisation d'un CPE étant nécessaire pour modéliser correctement la double couche électrique et ainsi obtenir une bonne correspondance avec la réalité.

Cependant, au vu de la bonne correspondance des gammes d'impédance entre mesures et simulations, nous estimons que le modèle numérique pourra contribuer au dimensionnement du système présenté dans la partie 3.

Chapitre 7: EXPERIENCES EN MILIEU IN VIVO

Dans ce chapitre, nous mettons en évidence la problématique liée à la délivrance des stimuli électriques (cf. Partie 1 chapitre 3), et justifions l'intérêt de l'intégration de la mesure d'impédance dans l'implant afin de pouvoir estimer régulièrement l'impédance in situ.

Pour cela, nous présentons tout d'abord, le banc de mesure qui a été installé à l'Institut des Neurosciences de la Timone (INT). Nous comparons ensuite des impédances mesurées en milieu salin et en milieu in vivo ce qui nous permet de valider le circuit électrique équivalent retenu pour représenter le milieu in vivo. Pour terminer, nous montrons des cas réels de filtrage des signaux contrôlés en tension et de saturation du stimulateur contrôlant des signaux en courant.

7.1 BANC DE MESURE ET PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Les expériences *in vivo* utilisant les MEA RETINE ont été réalisées avec l'équipe de F. Chavane à l'INT dans le cadre d'expériences de stimulation rétinienne sur des rats.

Le banc de mesure est le même que celui utilisé dans le milieu salin (Fig. 7-1). Les mesures sont toujours effectuées entre un contact et la grande contre électrode (GCE) en mode PEIS, en limitant le passage aux basses fréquences pour éviter de générer de l'électrochimie et par conséquent de dégrader le système électrode-tissu.

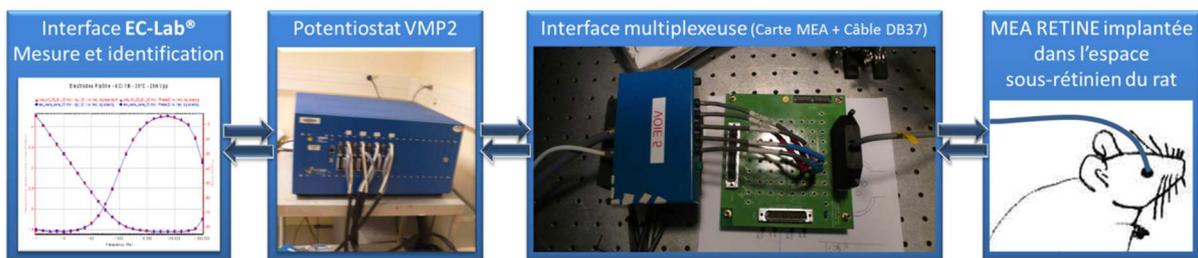


Fig. 7-1 : Banc de mesure constitué des mêmes éléments que pour l'étude en milieu salin avec la MEA RETINE implantée dans la rétine du rat.

La MEA RETINE est implantée chez le rat par un chirurgien (S. Roux ou F. Matonti, INT). Une petite incision peu profonde est pratiquée sur le dessus du globe oculaire, puis du liquide physiologique (BSS pour Balanced Saline Solution, Braun Medical inc) est injecté dans l'ouverture, entre l'épithélium pigmentaire et la rétine, afin de décoller la rétine et de pouvoir insérer la MEA dans l'espace sous-rétinien. La difficulté consiste ensuite à positionner la matrice à l'endroit désiré sous la rétine. Généralement, c'est la fovéa qui est visée car c'est une zone de grande concentration de photorécepteurs, présentant donc une plus forte probabilité d'activation des cellules lors de la stimulation [94].

Il existe un temps de « stabilisation » de la MEA dans les tissus qui dépend de la qualité de l'implantation. En effet, l'introduction de liquide physiologique dans l'espace sous-rétinien implique que la MEA n'est pas obligatoirement à proximité des tissus d'intérêt dès le début de l'expérience. L'utilisation de la mesure d'impédance peut permettre de vérifier la stabilisation de l'implantation à l'aide d'un suivi temporel de l'impédance et des variations temporelles des valeurs des éléments du CEE.

7.2 COMPARAISON DES RESULTATS OBTENUS EN MILIEU SALIN ET EN MILIEU IN VIVO

Le banc de mesure présenté précédemment a permis de réaliser plusieurs campagnes de mesure dans les locaux de l'INT. Lors de chaque expérience, les électrodes sont testées au préalable dans un milieu salin, ici du BSS. Cela permet de vérifier sur site quels contacts des MEA RETINE sont fonctionnels avant implantation.

Cette section présente une comparaison des spectres obtenus dans le BSS et en milieu *in vivo*. De cette façon, nous vérifions que l'implantation est valable avant de passer aux expérimentations *in vivo* spécifiques. Dans un premier temps, nous comparons l'ensemble des mesures réalisées en salin et en *in vivo*. Puis pour montrer la validité du CEE retenu, une courbe est choisie pour chacun des cas salin et *in vivo* et identifiée au circuit adéquat.

7.2.1 COMPARAISON SUR L'ENSEMBLE DES MESURES REALISEES A L'INT

7.2.1.1 Protocole

Les spectroscopies d'impédance ont été réalisées sur 33 contacts de quatre MEA 2^{ème} génération (17 contacts effectifs) implantées dans quatre rétines de rats différents. Les mesures présentées ont été réalisées à différents temps post-implantation entre un contact et la grande contre-électrode de la MEA. Les spectres sont présentés sur la Fig. 7-2 : en bleu les mesures réalisées en BSS (30 mesures échantillons) et en rouge dans la rétine (110 mesures échantillons). Les courbes en jaune sont les spectres moyens. La limite basse de la bande de fréquence est 100 Hz car en-deçà les signaux sont trop bruités (bruit à 50 Hz).

7.2.1.2 Résultats

La différence entre les courbes « BSS » et les courbes « *in vivo* » est très significative (flèches pointillées). Sur le module, l'écart aux basses fréquences ($f < 1$ kHz) est de quasiment deux décades et les niveaux d'impédance dans le milieu salin sont supérieurs au mégohm pour $f = 100$ Hz. Aux hautes fréquences, les niveaux de module d'impédance sont presque équivalents. Sur le spectre de phase, la remontée du spectre du BSS est limitée à -50° , tandis que celle du spectre « *in vivo* » atteint -15° . Bien que la transition du régime capacitif (basses fréquences) vers le régime résistif (hautes fréquences) ne soit pas très marquée, notamment dans le cas du BSS, on note un décalage de la fréquence de coupure de ≈ 100 kHz à ≈ 1 kHz après implantation.

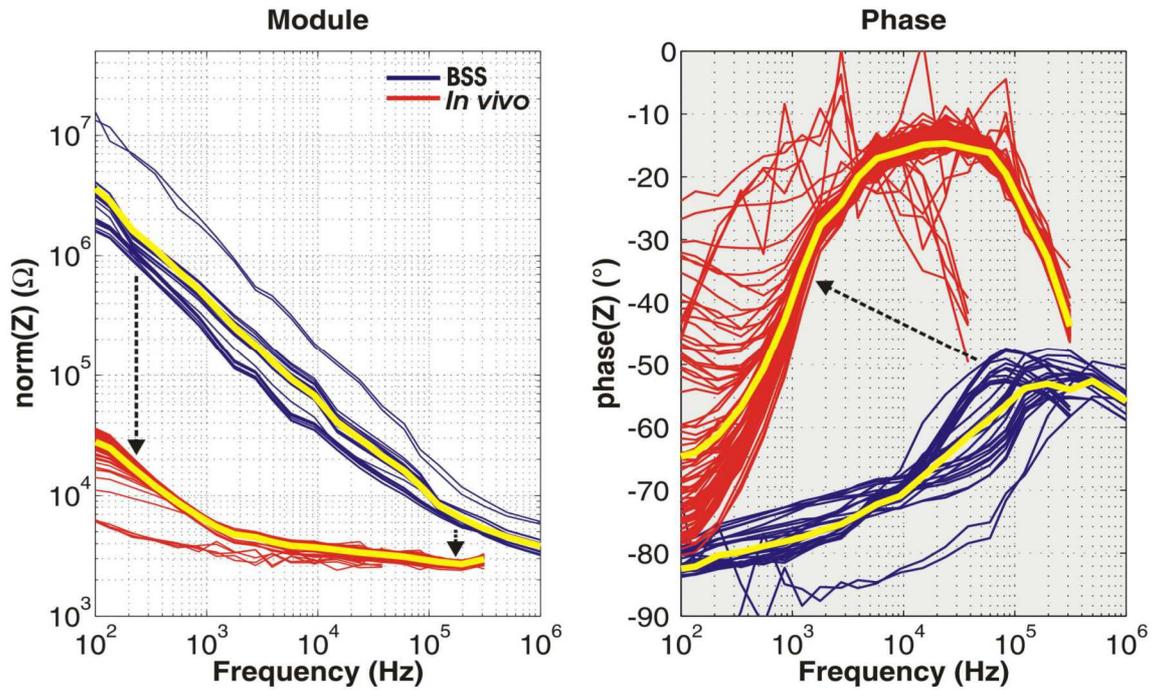


Fig. 7-2 : Spectres d'impédance (à gauche, le module et à droite, la phase) et spectres moyens (en jaune) réalisés dans du BSS (en bleu) et dans le milieu *in vivo* (en rouge). Figure reprise de [95].

7.2.1.3 Discussions

D'après ces observations sur les spectres d'impédance mesurés et en revenant sur les contraintes de délivrance des stimuli électrique, on peut affirmer que le milieu salin est plus contraignant que le milieu *in vivo*. En effet, les niveaux d'impédance étant plus importants de deux décades en milieu salin, la saturation du stimulateur surviendra pour des niveaux de courant plus faibles et le filtrage des stimuli sera plus marqué avec une atténuation plus importante du signal.

Cette étude montre qu'il existe une différence importante dans les phénomènes physico-chimiques et les objets qui définissent l'impédance dans le cas d'une mesure en BSS et dans le cas du milieu *in vivo*. Pour analyser cette différence, nous comparons dans le paragraphe suivant deux mesures, réalisées dans chacun des milieux, et réalisons une identification avec le circuit électrique équivalent précédemment retenu.

7.2.2 COMPARAISON DE DEUX MESURES

7.2.2.1 Protocole

Nous comparons deux mesures réalisées au même niveau de tension 10 mVpp et sur le même contact d'une MEA RETINE 2^{ème} génération (configuration E16-GCE, MEA21). Une mesure a été réalisée dans du BSS (solution tampon) et l'autre après implantation sous la rétine du rat.

7.2.2.2 Résultats

La différence entre les deux spectres présentés sur la Fig. 7-3 est semblable à celle relevée entre les deux jeux de données (BSS et *in vivo*) présentés sur la Fig. 7-2. Les conclusions tirées de cet exemple précis pourront éventuellement être étendues à l'ensemble des courbes. Les identifications ont été calculées pour le circuit équivalent de la Fig. 5-9. Pour ce test, les niveaux de tension de balayage étant de 10 mVpp, les valeurs de la résistance de transfert de charge sont très importantes et leur influence sur le spectre analysé est négligeable. Les résultats numériques sont consignés dans le Tableau 7-1.

La dernière colonne du Tableau 7-1 quantifie la qualité des identifications de la mesure en BSS et en milieu *in vivo* avec respectivement $X^2=0.108$ et $X^2=0.499$. Ces résultats inférieurs à l'unité montrent la forte corrélation entre les spectres calculés des circuits équivalents et ceux provenant des mesures en BSS et en milieu *in vivo*.

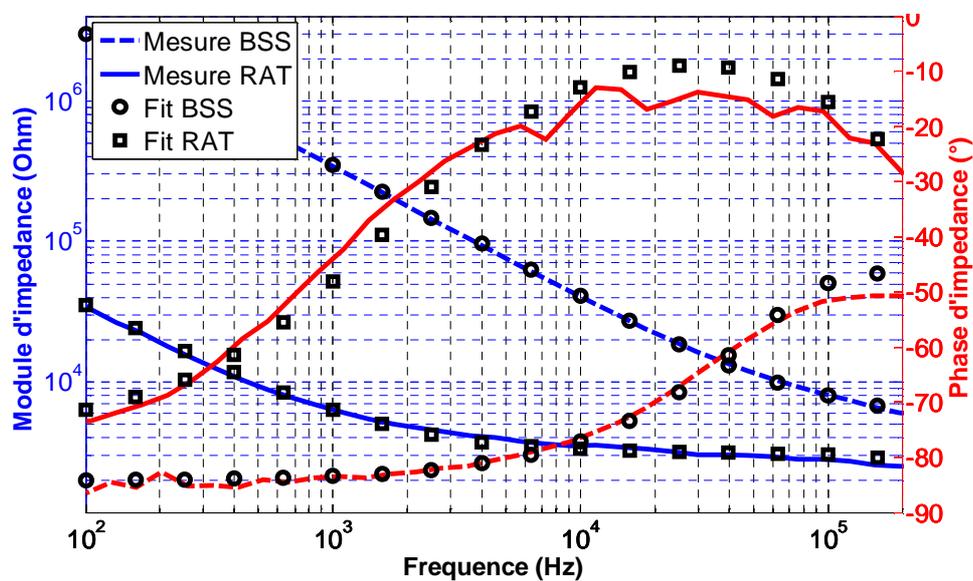


Fig. 7-3 : Comparaison des spectres mesurés en BSS et en milieu *in vivo* sur une MEA RETINE dans une configuration contact-GCE. Les spectres issus des identifications du circuit équivalent de la Fig. 5-9 gauche sont représentés à l'aide de marqueurs (rond pour le milieu salin et carré pour le milieu *in vivo*).

Configuration contact 16-GCE (MEA RETINE)	R_{Bulk} (Ohm)	Q (nF.s $^{\alpha-1}$)	α	C_{Mem} (pF)	C_{Para} (pF)	X^2
Mesure BSS	5237 (0.38 Ω)	0.804 (10fF. s $^{\alpha-1}$)	0.936 (0.5)		85.6 (18fF)	0.108
Mesure RAT	3086 (0.28 Ω)	125 (12pF. s $^{\alpha-1}$)	0.847 (0.5)	41.4 (12fF)	85.2 (18fF)	0.499

Tableau 7-1 : Données issues des identifications des courbes de mesure en BSS et en milieu *in vivo*. Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'écart type sur la valeur retournée

7.2.2.3 Interprétations

On remarque que la résistance R_{Bulk} est plus faible en *in vivo* qu'en BSS mais reste du même ordre de grandeur soit quelques kilohms. La « capacité d'interface » modélisée par Q est plus importante de deux ordres de grandeurs en *in vivo*. Cela est confirmé par le fait que le spectre est décalé vers les basses fréquences après implantation. La surface de l'électrode semble avoir augmenté après implantation, ce qui est impossible. Pour tenter d'expliquer un tel phénomène, on peut supposer que la présence dans le milieu *in vivo* d'éléments chargés sur la surface de l'électrode tels des protéines contribuent à étendre la zone d'EDL et augmenter virtuellement la capacité à l'interface [95].

Le circuit équivalent présenté à la Fig. 5-9 permet de rendre compte très précisément (X^2 très faible) des résultats de mesure en milieu *in vivo*. Grâce à la séparation des composantes de l'interface ($CPE//R_{TC}$) et du milieu ($R_{Bulk}//C_{Mem}$) nous pourrions estimer les signaux délivrés aux tissus (Fig. 7-4). Ce circuit équivalent sera également utilisé pour représenter le milieu *in vivo* dans la partie 3 où nous présenterons notre stratégie de stimulation.

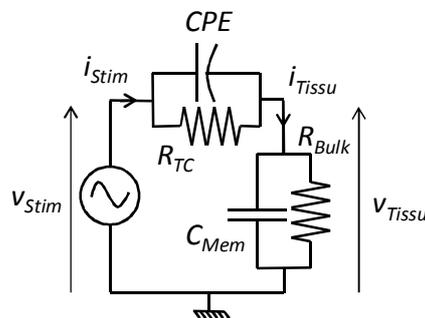


Fig. 7-4 : Séparation des composantes de l'interface et du milieu dans l'impédance grâce à la représentation de l'impédance par un circuit électrique équivalent.

7.3 MISE EN EVIDENCE DE LA PROBLEMATIQUE EN MILIEU IN VIVO

Dans cette section, nous mettons en évidence les contraintes que génère l'impédance dans des cas réels de stimulation électrique en milieu *in vivo*. Deux exemples sont présentés : d'abord le filtrage des stimuli contrôlés en tension puis la saturation de l'étage de sortie d'un stimulateur contrôlant les stimuli en courant. Ces deux exemples illustrent l'intérêt de pouvoir estimer, comme décrit précédemment, les signaux effectivement appliqués aux tissus.

7.3.1 FILTRAGE DES STIMULI CONTROLES EN TENSION

Pour montrer le filtrage appliqué au signal transmis au milieu (v_{Tissu}), nous avons placé une résistance R_s , de valeur négligeable, en série avec l'impédance du SEME (Fig. 7-5gauche). Cette méthode permet de mesurer le courant traversant l'impédance. A partir du schéma du CEE validé à la section précédente (Fig. 7-4), on peut écrire :

$$v_{Tissu} = Z_{Tissu} i_{Tissu} = \frac{R_{Bulk}}{1 + j\omega R_{Bulk} C_{Mem}} i_{Tissu} = \frac{R_{Bulk}/R_s}{1 + j\omega R_{Bulk} C_{Mem}} v_{Rs} \quad \text{Équation 7-1}$$

Afin de simplifier l'analyse des courbes, on peut constater que la fréquence de coupure du filtre $R_{Bulk} C_{Mem}$ parallèle est de quelques centaines de kilohertz puisque $R_{Bulk} \approx 5 \text{ k}\Omega$ et $C_{Mem} \approx 100 \text{ pF}$ soit $f_c = \frac{1}{2\pi R_{Bulk} C_{Mem}} \approx 318 \text{ kHz}$. Ainsi, le gain entre v_{Tissu} et v_{Rs} est approximativement de R_{Bulk}/R_s avec un déphasage nul. Le signal mesuré sur la résistance a donc approximativement le même gabarit que le signal transmis aux tissus à un gain près.

Pour l'exemple, un signal carré biphasique (15 V, 1 kHz, 100 μ s par phase) est appliqué dans une configuration monopolaire (contact-GCE) sur la MEA RETINE implantée (Fig. 7-5droite). Les valeurs des paramètres du signal, notamment la fréquence, ont été choisies afin d'atténuer le filtrage pour des questions de lisibilité. En effet, pour des valeurs de tension et de fréquence plus faibles, seul un pic très étroit est mesuré.

On remarque bien un filtrage de type passe-haut avec uniquement les fronts du signal carré de stimulation (v_{STIM}) qui sont transmis au tissu. Ce filtrage dépend de l'impédance du SEME. La connaissance de l'impédance par la mesure puis par l'identification sur un circuit électrique équivalent permettrait d'anticiper l'effet de ce filtrage sur le signal.

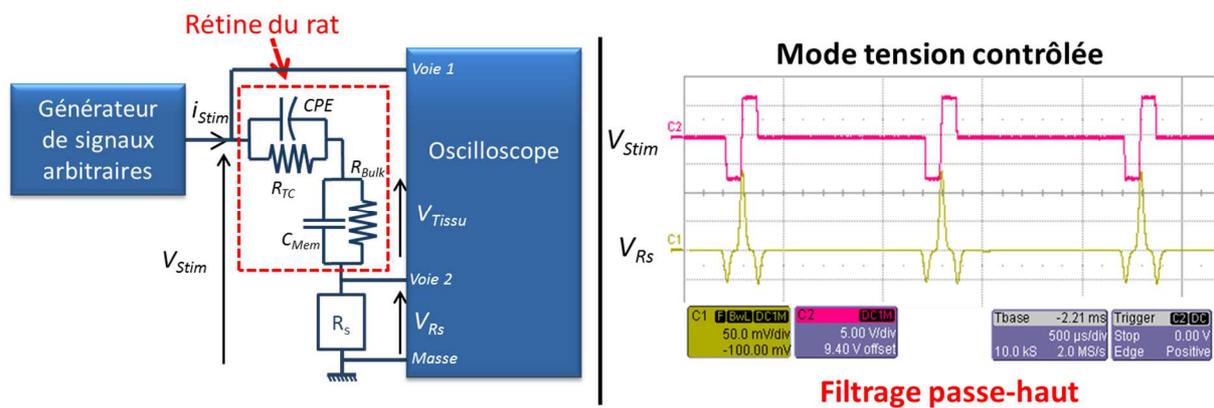


Fig. 7-5 : A gauche, le montage électronique (A. Noca, CEA-Leti) permettant d'observer la forme du signal délivré dans le tissu et à droite une capture d'écran de l'oscilloscope avec le signal généré par le stimulateur (V_{STIM}) et le signal mesuré sur la résistance série (V_{RS}).

7.3.2 SATURATION DE L'ÉTAGE DE SORTIE DU STIMULATEUR

Pour montrer un cas de saturation de l'étage de sortie, nous avons observé la tension développée aux bornes d'un stimulateur générant des stimuli en courant (Fig. 7-6gauche) et dont l'excursion de tension de sortie est bornée à $[-2.5 \text{ V}, 2.5 \text{ V}]$, c'est-à-dire la tension d'alimentation de l'étage de sortie.

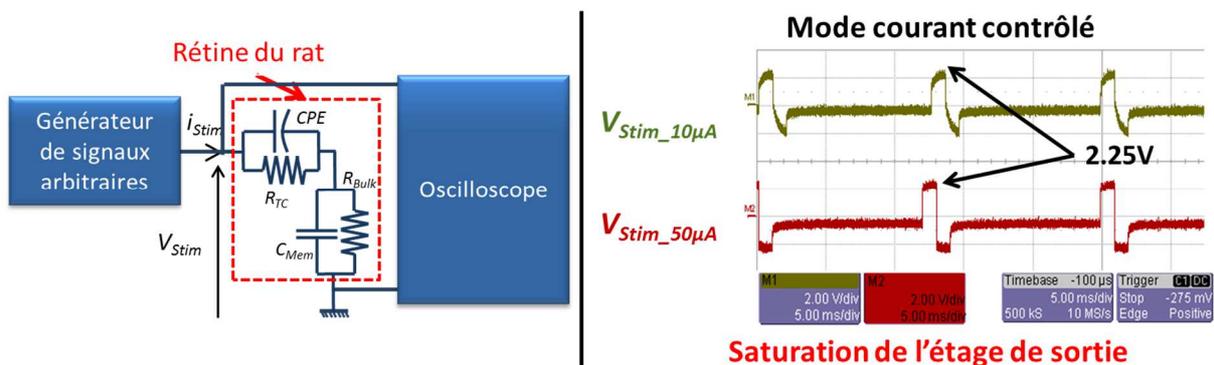


Fig. 7-6 : A gauche le montage électronique permettant d'observer la forme du signal délivré dans le tissu et à droite une capture d'écran de l'oscilloscope avec le signal généré par le stimulateur (V_{STIM}) et le signal mesuré sur la résistance série (V_{RS}).

Deux signaux carrés biphasiques ($10 \text{ uA}/50 \text{ uA}$, 80 Hz , 1 ms par phase) sont appliqués dans une configuration monopolaire sur la MEA RETINE implantée (Fig. 7-6droite).

On remarque que bien qu'étant appliqué sur la même impédance, le signal de 50 uA d'amplitude ne développe pas une tension supérieure à celle correspondant au signal de 10 uA ; celle-ci reste bornée à $+2.25 \text{ V}$ dans les deux cas. C'est la preuve que l'étage de sortie sature. Le courant de sortie du stimulateur n'est donc plus maîtrisé et le signal délivré aux cibles de l'impédance est inconnu.

De même que dans le paragraphe précédent, on conclut que la connaissance a priori de l'impédance vue par l'étage de sortie du stimulateur permettrait d'éviter l'utilisation de niveaux de courants dont on est certain qu'ils entraîneront une saturation du système.

7.4 SYNTHÈSE

Dans ce chapitre, nous avons présenté une étude de l'impédance en milieu *in vivo* mettant en œuvre des MEA RETINE implantées dans des rétines de rats.

Nous avons pu comparer les résultats obtenus en milieu *in vivo* avec des résultats en milieu salin. Les niveaux d'impédance vus en milieu *in vivo* sont beaucoup moins importants que ceux rencontrés dans les tampons salins (PBS/BSS). Les gabarits des courbes d'impédance sont également peu corrélés. Il apparaît dans cette comparaison que l'impédance impacte moins la délivrance des stimuli électriques dans les conditions *in vivo*.

Nous avons mis en évidence dans des manipulations *in vivo* que les stimuli électriques délivrés par le générateur pouvaient être complètement déformés au passage de l'interface. Les basses fréquences des signaux contrôlés en tension sont filtrées par la capacité à l'interface et les niveaux d'impédance sont suffisamment élevés pour que des signaux de quelques dizaines de microampères d'amplitude saturent l'étage de sortie du stimulateur mis en œuvre. L'impédance doit donc être connue pour réaliser une stimulation électrique efficace et contrôlée.

CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE

Il a été démontré dans cette partie que l'impédance du système électrode milieu environnant pouvait effectivement déformer les signaux appliqués aux cibles de la stimulation et, qu'en conséquence, la connaissance de cette impédance est nécessaire pour maîtriser avec certitude le signal délivré. Or, nous avons montré, en comparant des impédances simulées et mesurées dans un milieu salin, que la modélisation mathématique que nous avons mis en œuvre est loin de prédire correctement le comportement électrique du système électrode-milieu environnant. La complexité et la variété des milieux *in vivo* n'ont pas été simulées mais on peut supposer que le résultat sera encore plus imprévisible compte tenu des connaissances actuelles et des limitations dans les modèles. La mesure de l'impédance doit donc être embarquée dans l'implant et être réalisée *in situ*.

Avec la mesure d'impédance et l'identification à un circuit équivalent, l'information de déformation des stimuli électriques est accessible. C'est une donnée pertinente pour le biologiste ou le médecin qui souhaite connaître l'efficacité d'une forme d'onde donnée sur un tissu excitable donné. Pour aller au-delà d'une simple information sur le signal délivré, nous proposerons dans le chapitre suivant une nouvelle méthode de stimulation permettant de contrôler effectivement la forme des signaux délivrés aux cibles à partir de la mesure de l'impédance du SEME

Le modèle numérique développé, bien qu'imparfait et limité au milieu salin, est utile comme outil de caractérisation des électrodes pour par exemple valider la filière technologique de ces dernières. Il sera également utile pour dimensionner le système de stimulation en contribuant à la définition des gammes d'impédance et de fréquence requises. En effet, nous avons montré que l'impédance du milieu salin est plus contraignante (plus forts niveaux d'impédance et plus haute fréquence de coupure) que l'impédance du milieu *in vivo*. Ainsi un système dimensionné pour le milieu salin devrait être adapté au milieu *in vivo*.

PARTIE 3 : PROPOSITION D'UNE NOUVELLE STRATEGIE DE STIMULATION ET PERSPECTIVES D'INTEGRATION

Nous avons montré, dans les parties précédentes, l'intérêt d'intégrer la mesure d'impédance dans un système de stimulation. Dans le même temps, nous avons montré l'intérêt d'utiliser des circuits électriques équivalents afin de calculer la forme d'onde du stimulus vu par les cibles à partir du signal défini dans le stimulateur. Nous proposons dans cette dernière partie une stratégie de stimulation, exploitant le circuit électrique équivalent calculé d'après la mesure d'impédance, qui permet de faire en sorte que le signal en tension ou en courant vu par les cellules soit identique à la consigne donnée par le biologiste.

Ce contrôle permet à ce dernier de considérer le couple stimulateur-électrodes comme une boîte noire et de se concentrer sur l'analyse des résultats fonctionnels pour un stimulus donné. En effet, les contraintes sur la déformation des stimuli électriques sont annulées et il est possible de chercher à optimiser l'efficacité de l'implant tant pour l'activation cellulaire que pour l'énergie dissipée, tout en garantissant la sécurité du patient. Une utilisation généralisée de cette stratégie permettrait une comparaison plus réaliste des résultats obtenus entre les différents travaux publiés dans la littérature sans avoir à tenir compte des électrodes employées ou du système de stimulation.

La partie 3 est organisée en quatre chapitres :

Le chapitre 8 présente un état de l'art des formes d'onde et des méthodes non conventionnelles utilisées pour la stimulation électrique. L'objectif de cette revue est de voir à quel point des alternatives viables sont proposées pour remplacer les systèmes figés actuels, et d'identifier leurs limites.

Le chapitre 9 détaille la méthode de stimulation qui a été proposée dans cette thèse. Nous présentons successivement le principe général consistant à utiliser les données d'impédance pour adapter la forme d'onde de stimulation, l'architecture fonctionnelle proposée et un exemple d'application en simulation. Une extension, prenant en compte les non-linéarités, est proposée dans dernière partie du chapitre.

Nous démontrons, en trois étapes progressives, la validité de notre méthode dans le chapitre 10. Dans un premier temps, nous l'appliquons sur des circuits électriques équivalents câblés, déterminés à partir de résultats de mesure d'impédance *in vivo*. Puis nous validons la méthode et le banc de test par des expériences en milieu salin. Finalement, des tests réalisés en milieu *in vivo* à l'Institut des Neurosciences de la Timone (INT) permettent de conclure sur cette preuve de concept.

Le chapitre 11 est une ouverture sur une implémentation de l'architecture dans le but d'une intégration sur circuit du système multi-application. Après avoir présenté quelques spécifications des systèmes commerciaux et académiques pour les applications visées, nous présentons les choix d'implémentation et le dimensionnement des sous-fonctions du système. Finalement, la simulation de l'architecture sur un cas concret nous permet de valider la faisabilité de la méthode et son intérêt au niveau énergétique.

Chapitre 8: ETAT DE L'ART DES FORMES D'ONDE UTILISEES EN STIMULATION ELECTRIQUE

Dans ce chapitre, nous présentons les évolutions et l'état de l'art de la recherche d'une forme d'onde efficace et sûre pour la stimulation et qui reste économe en énergie. Nous distinguons les études expérimentales et les études combinant simulation et modélisation dont la preuve de concept expérimentale reste à faire.

8.1 TRAVAUX EXPERIMENTAUX

8.1.1 EVOLUTION DE LA STIMULATION CONVENTIONNELLE

La première révolution dans la stimulation électrique fut l'utilisation de pulses biphasiques. Comme nous l'avons présenté dans le chapitre 3, il a été démontré expérimentalement que les pulses monophasiques induisent des dégradations de l'électrode et du tissu environnant. En 1952, J.C. Lilly [96] démontra que les impulsions monophasiques en courant dégradaient les tissus et proposa de tester un pattern où une impulsion positive et une négative se suivaient (Fig. 8-1). On appelle communément le signal biphasique représenté sur la figure ci-dessous un Lilly pulse.

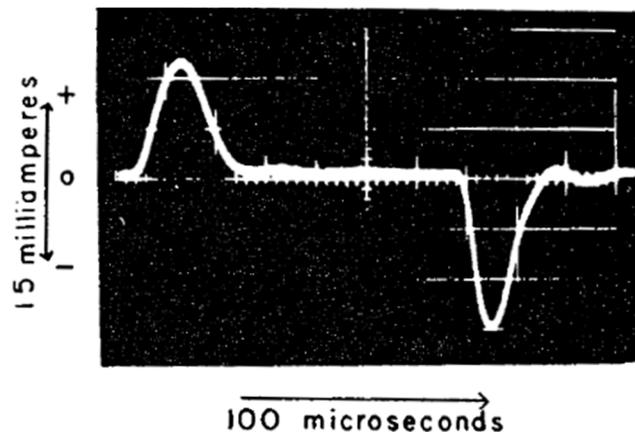


Fig. 8-1 : Premier pulse biphasique ou Lilly pulse (Lilly [96])

Dans [97], les études histologiques des cerveaux de deux singes stimulés en courant ont montré des dégâts moins importants avec les Lilly pulses. Ces résultats ont été validés chez l'homme plus de 50 ans après par l'équipe de Benabid et Piallat [66].

Actuellement, les patterns de stimulation en courant comportent généralement deux phases. La première a pour but de dépolariser la membrane et de générer, moduler ou inhiber des Potentiels d'Action. La deuxième phase permet d'annuler la charge créée à l'interface électrode-tissu lors de la première phase de la stimulation. Cela permet d'éviter l'application d'un niveau de tension continue au cours de la stimulation [76], le nombre de charges mis en mouvement dans le milieu étant identique pour les deux phases. ($S_1=S_2$, Fig. 8-2). Plusieurs études ont montrées l'influence de la forme et de l'amplitude du signal de décharge [31], [98]. Les signaux biphasiques sont souvent asymétriques afin que la seconde phase ne déclenche pas de stimulations non désirées.

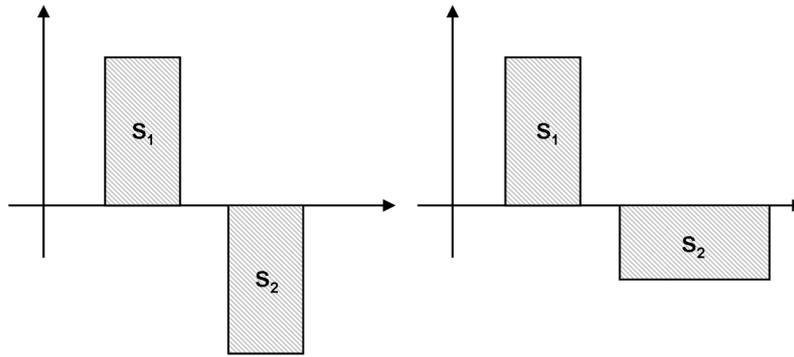


Fig. 8-2 : A gauche, un pulse biphasique symétrique et à droite un pulse biphasique asymétrique.

Une étude de Donaldson et Donaldson [99]-[100] reprend les résultats de J. C. Lilly [97] et conclut que le Lilly pulse est pertinent et qu'une décharge passive à l'aide de capacités est suffisante pour des fréquences de répétition basses (le temps que la décharge passive ait ramené la tension à zéro).

Pour pallier à un biais possible entre les charges des deux phases, une fonction dite d'annulation de charges est souvent intégrée pour limiter le risque de voir des phénomènes électrochimiques se produire sur l'électrode. Cette fonction peut-être implémentée selon plusieurs architectures [101], [102], [103] et [104] et vise à évacuer les charges en excès de l'électrode vers la masse du circuit.

La stimulation conventionnelle, c'est-à-dire basée sur l'utilisation d'une impulsion carrée contrôlée en tension ou en courant est pourtant limitée par les problématiques que nous avons mises en évidence dans la partie précédente. Les concepteurs de systèmes de stimulation ont donc commencés depuis une vingtaine d'années à proposer des évolutions pour ces systèmes.

8.1.2 PERSPECTIVES D'OPTIMISATION DE LA STIMULATION ELECTRIQUE

A l'Institut de Technologie de l'Illinois, P.Troyk et al ont développé un stimulateur intégré complet pour la stimulation du cortex visuel [105]-[106]. Leur stimulateur contient une fonction de surveillance de la différence de potentiel entre l'électrode et une électrode de référence Ag/AgCl. La stimulation est réalisée à courant constant. Deux modes existent : soit le courant est établi puis est graduellement diminué lorsque la tension d'électrode approche le seuil maximal, soit le courant est maintenu constant et lorsque la tension d'électrode atteint le seuil maximal, le courant est coupé. Ces deux techniques préviennent de la dégradation des électrodes et des tissus environnants.

Une technique qui combine les avantages des modes tension et courant a été proposée par Kelly et Wyatt du MIT [73] puis reprise par Ghovanloo [107], de l'université d'état de Caroline du Nord (NC State). Elle consiste à charger un grand nombre de capacités de différentes tailles puis à les décharger vers l'électrode (Fig. 8-3) avec des timings précis.

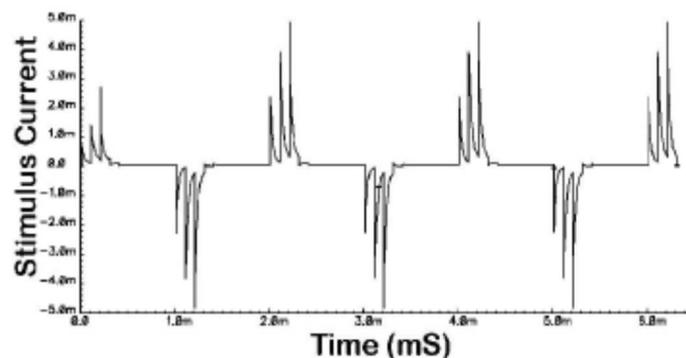


Fig. 8-3 : Forme d'onde en courant de type Stimulation à Capacité Commutées (Switched-Capacitor Stimulation) (Ghovanloo [107])

Cette technique est nommée SCS (pour Switched-Capacitor Stimulation). La décharge d'une capacité permet de connaître la quantité de charges délivrée mais également de limiter la tension appliquée [108].

En 2010, Halpern et al. publient un article sur la conception de formes d'onde de courant contrôlées [108]. Ces formes d'onde sont calibrées de manière à transmettre une quantité de charges définie par l'utilisateur tout en limitant la tension de sortie (Fig. 8-4). Toute la stratégie repose sur le fait de calculer pour un nombre donné de pas et une largeur donnée, l'amplitude optimale de chaque impulsion de courant afin de contrôler au mieux la tension.

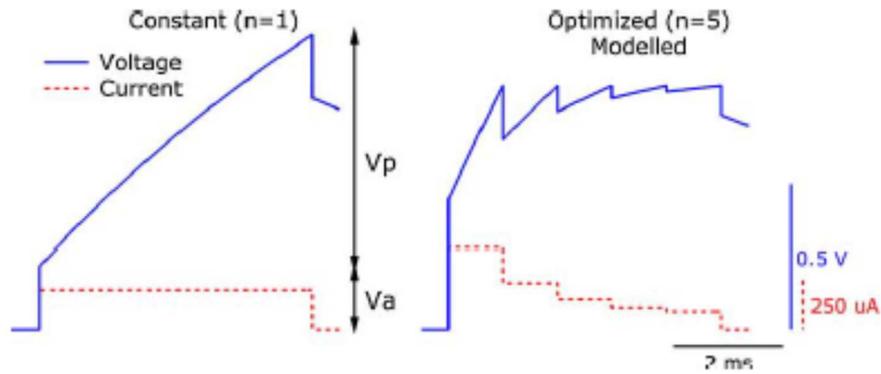


Fig. 8-4 : A gauche, la forme d'onde théorique au passage d'un pulse de courant et à droite la forme d'onde adaptée permettant de limiter la tension générée (Halpern et al. [109])

La preuve de concept dans cette étude a été menée sur des circuits électriques équivalents à l'impédance vue entre les électrodes, puis sur un modèle *in vitro* et un modèle *in vivo*. L'utilisation de cinq pas permet de réduire la tension de sortie de 10 à 20 %. Malgré ses résultats intéressants, il y a plusieurs limites dans cette étude. Tout d'abord, le signal adapté est celui appliqué à l'interface et non aux tissus. Ensuite, le circuit électrique équivalent utilisé pour réaliser l'identification (Fig. 8-5) ne prend pas en compte la résistance du milieu dans lequel sont plongées les électrodes mais seulement la résistance d'accès due aux câbles de connexion. Enfin, le signal adapté est calculé sur le modèle *in vivo* puis est appliqué directement au tissu pour les tests fonctionnels. Le signal réellement délivré ainsi que les courbes d'impédance sur lesquelles ont été réalisées les identifications ne sont pas présentés dans l'étude, ce qui ne permet pas de dire si oui ou non le modèle *in vivo* était suffisant par rapport aux conditions réelles d'expérimentation.

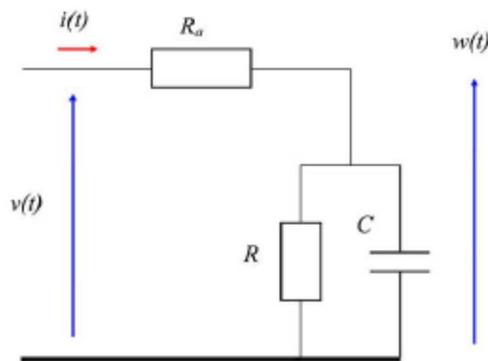


Fig. 8-5 : Circuit électrique équivalent de l'impédance du SEME avec la résistance d'accès des fils (R_a) et l'interface électrode-tissu (R/C), (Halpern et al. [109]).

Finalement, [110] traite de l'utilisation de sinusoïdes de différentes fréquences pour améliorer la sélectivité de la stimulation sur des groupes de neurones et des parties du neurone lui-même. Les auteurs ont montré qu'au cours d'une stimulation rétinienne, la variation de la fréquence

permet de cibler de manière très sélective des groupes de cellules composant la rétine. En effet, la variation de la densité et des types de canaux ioniques rencontrées dans chaque sous-structure du neurone laisse supposer une réponse, à une excitation électrique, variant selon la sous-structure. Les stimuli utilisés sont des sinus de 5 Hz, 25 Hz et 100 Hz dont les amplitudes varient de 1 à 80 μA . Ce type de signal est choisi notamment pour sa pureté spectrale contrairement à un signal carré qui est composé de nombreuses harmoniques. Les signaux sinusoïdaux activent respectivement les photorécepteurs, les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires. Ces travaux, présentent une évolution vers une stimulation plus sélective. On peut commencer à envisager des patterns de stimulation en deux, trois voire quatre dimensions en fonction des cibles à activer et selon une séquence fonctionnelle adéquate.

8.2 TRAVAUX EN SIMULATION

A l'origine, la stimulation électrique était une technique complètement empirique. Sa mise en équation progressive à partir du début du XX^e siècle autorise les scientifiques à modéliser des conditions expérimentales de stimulation implantée. A partir des modèles établis, de nombreux travaux ont été publiés quant à l'utilisation de formes d'onde de stimulation non conventionnelles visant à améliorer l'efficacité de la stimulation [26], [27]–[30], [31], [32].

Tout d'abord en 2001, Hornig et al. montrent sur un modèle de rétine intégrant les cinq couches cellulaires qu'il est possible d'adapter la forme du stimulus afin d'accroître la sélectivité spatiale. Le principe est décrit Fig. 8-6. Le stimulus A, d'une amplitude de 40 μA , active la cellule 1 mais pas la cellule 2. La technique proposée utilise un stimulus B comprenant une phase d'amplitude calibrée de sorte que la cellule 1 entre dans la période réfractaire (Partie 1 §1.2.2) et ne soit pas activable durant la milliseconde suivante. L'ajout d'une impulsion de plus forte amplitude à la fin de cette phase permet d'activer spécifiquement la cellule 2 sans activer la cellule 1.

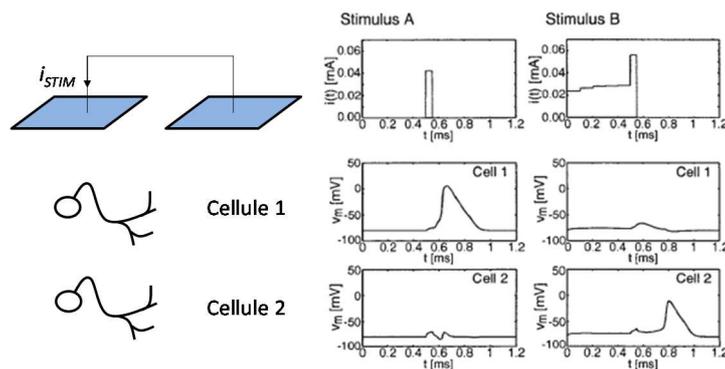


Fig. 8-6 : Principe de sélectivité spatiale basé sur l'ajout d'un « prépulse » au stimulus électrique existant (Hornig et al. [111]).

En 2004, Vučković et al. proposent, de manière analogue à Hornig et al., d'utiliser des stimuli originaux (Fig. 8-7) en ajoutant un « prépulse » de forme variable (carré, rampe, exponentielle) qui rend la forme d'onde complète plus économe en énergie et plus sélective grâce à un blocage anodique. Le blocage anodique permet, en neurostimulation, par l'ajout d'une première phase de faible amplitude mais de longue durée de bloquer l'activation des fibres de large diamètre pendant un temps donné. L'ajout d'une seconde impulsion plus courte et de plus grande amplitude permettra alors d'activer spécifiquement les fibres de faible diamètre [31].

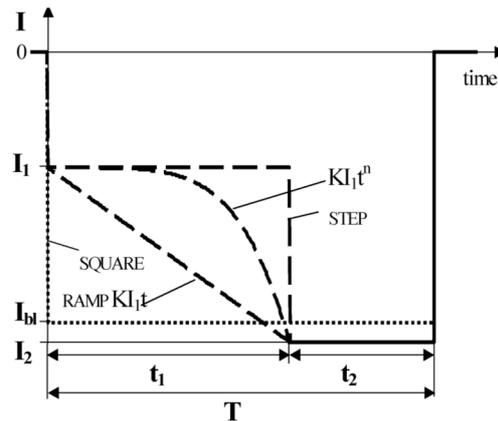


Fig. 8-7 : Formes d'onde contenant un « prépulse » permettant d'améliorer la sélectivité inter-fibres en neurostimulation (Vučković et al. [31]).

Sahin et al. présentent en 2007 une comparaison en simulation sur les formes d'ondes non rectangulaires, à savoir : rampe croissante, rampe décroissante, exponentielle croissante, exponentielle décroissante, gaussienne et sinus [27]. L'étude, qui prend en compte la géométrie des microélectrodes utilisées et l'interface avec les tissus, permet d'étudier, à partir d'un modèle électrique de membrane neuronale, la rapidité du déclenchement de Potentiels d'Action, et de comparer la charge électrique et l'énergie de la forme en fonction des largeurs de phase. Le signal le plus efficace pour l'injection de charge est la rampe décroissante. L'exponentielle décroissante et la gaussienne sont recommandées pour l'activation des tissus avec de petites électrodes.

De manière analogue à Sahin et al., Robillard propose en 2008 une étude sur les formes de stimuli électriques dans le cortex visuel, basée sur le modèle d'Hodgkin et Huxley [112], [113]. L'étude teste l'application d'une série de formes d'impulsion prédéfinies (exponentielle, rectangulaire, sinusoïdale ...) à ce modèle. L'auteur propose en conclusion d'utiliser une forme exponentielle croissante dont la constante de temps est adaptée à celle du système électrode-tissu. Il note également que les signaux sinusoïdaux (quart de sinusoïde et demi sinusoïde) se détachent du reste des candidats comme la forme d'onde la plus efficace énergétiquement. Des travaux sur des systèmes de stimulation avec formes d'onde exponentielles et sinusoïdales furent menés par la suite [114].

En 2008-2009, Cantrell et al. étudient la forme d'onde la plus sûre parmi les formes carrée, sinusoïdale et gaussienne [28], [29]. Dans leur système, ils modélisent des électrodes disques en Platine ainsi que les noyaux de cellules en regard. De cette manière, dans [28] ils calculent les densités de courant sur les électrodes en fonction de la forme d'onde et montrent que la forme gaussienne permet de répartir au mieux cette densité de courant et donc de moins agir sur les tissus. Dans [29], ils montrent que l'utilisation des signaux contrôlés en tension est plus sûre

pour éviter de générer des réactions électrochimiques. Leurs données montrent également que les signaux non carrés sont légèrement plus efficaces, c'est-à-dire qu'à charge égale, plus d'activations sont engendrées.

Enfin, Foutz et McIntyre présentent, en 2010, une étude sur l'efficacité des formes d'onde en DBS à partir d'un modèle très similaire à celui de Sahin. Les formes étudiées sont les mêmes en y ajoutant le triangle. Ils calculent à l'aide d'un modèle multi-physique, la charge et l'énergie nécessaire pour activer 25 neurones dans une population de 50. C'est finalement un signal triangulaire de largeur 1ms qui serait la forme optimale pour le DBS car elle permet d'économiser 64 % de l'énergie utilisée par un signal carré tout en activant le même nombre de cellules.

8.3 SYNTHÈSE

De l'état de l'art précédent, nous pouvons retenir les points suivants :

L'utilisation de signaux biphasiques, garantissant un équilibre énergétique entre les phases positives et négatives est indispensable pour éviter la dégradation du tissu environnant et de l'électrode.

Des travaux récents, tant expérimentaux qu'en modélisation et simulation, montrent que la forme d'onde peut avoir un impact sur l'efficacité de la stimulation, notamment sa sélectivité spatiale, et sur le rendement énergétique. Contrôler précisément non seulement les niveaux, mais aussi la forme du signal délivré à la cible est donc un enjeu important.

A ce stade, ces travaux ne prennent en compte ni les variations de l'impédance au cours du temps ni sa variation en fonction du niveau du signal. Ces points ne peuvent être adressés qu'en intégrant une mesure d'impédance dans le système de stimulation et en considérant les non-linéarités.

Il convient de noter que la considération de cette problématique est très récente, en témoigne le nombre réduit de travaux sur les formes d'onde non conventionnelles, la plupart ayant été réalisés dans les années 2000.

Chapitre 9: PROPOSITION D'UNE NOUVELLE STRATEGIE DE STIMULATION

Dans ce chapitre, nous présentons, à partir des conclusions tirées précédemment, une stratégie innovante de stimulation électrique. A partir du traitement des données de la mesure de l'impédance du système électrode-milieu environnant, le signal délivré au milieu est contrôlé afin de reproduire exactement la consigne définie par l'utilisateur. Un exemple en simulation est présenté pour illustrer cette méthode.

9.1 INTRODUCTION

Nous avons passé en revue dans le chapitre 8, les stratégies d'adaptation de la stimulation proposées dans la littérature, mettant en particulier en évidence qu'une adaptation de la forme d'onde peut améliorer la stimulation et son efficacité énergétique. Dans la partie 2, nous avons démontré que la stimulation électrique ne peut être réalisée de manière contrôlée et efficace sans connaissance préalable de l'impédance du système électrode-milieu environnant (SEME). Or, les systèmes de stimulation précédemment cités n'intègrent pas de module de mesure d'impédance ce qui apparaît limiter la portée de l'adaptation notamment au cours d'expériences chroniques (long terme) où l'impédance évolue [115], [116].

Notre stratégie repose sur la séparation, dans l'impédance, des contributions de l'interface électrode-milieu et du milieu. Pour cela, nous utilisons la méthode d'identification des données de la mesure d'impédance sur un circuit électrique équivalent (CEE). Grâce à ce CEE, nous déterminons la fonction de transfert entre la sortie du stimulateur et le signal dans le milieu. L'inverse de cette fonction de transfert nous permet alors de calculer le stimulus à générer à partir du signal de consigne que l'on souhaite transmettre au milieu. Nous utiliserons les circuits électriques équivalents retenus dans la partie 2, pour le milieu salin et le milieu *in vivo* (respectivement présentés au §6.2.4 et au §7.2.2).

9.2 STRATEGIE D'ADAPTATION DE LA STIMULATION ELECTRIQUE EN REGIME LINEAIRE

Dans cette section, nous présenterons tout d'abord le fonctionnement global de la méthode de stimulation, en supposant que la réponse électrique du SEME est linéaire. Le circuit équivalent retenu pour le milieu *in vivo*, rappelé sur la Fig. 9-1 sera utilisé comme exemple de CEE pour illustrer le propos.

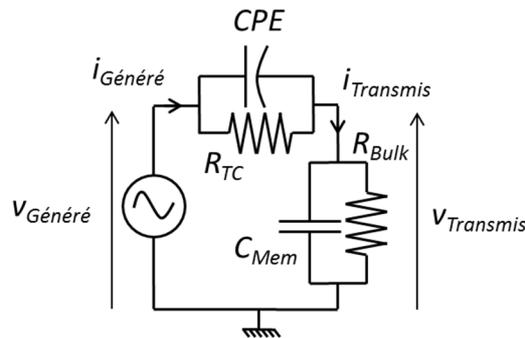


Fig. 9-1 : Circuit électrique équivalent retenu pour le milieu *in vivo*.

D'une manière générale, lorsque les éléments du CEE choisis sont représentatifs des phénomènes sous-jacents, il est possible de séparer les composantes de l'impédance à l'interface entre l'électrode et le milieu environnant et celles dans le milieu. La Fig. 9-2 illustre ce point : le signal de sortie du stimulateur, et donc mesurable, est au point A (S_A) tandis que le signal d'intérêt, vu dans le milieu, est au point B (S_B). La connaissance de $Z_{Interface}$ et Z_{Milieu} est nécessaire pour déterminer S_B à partir de S_A .

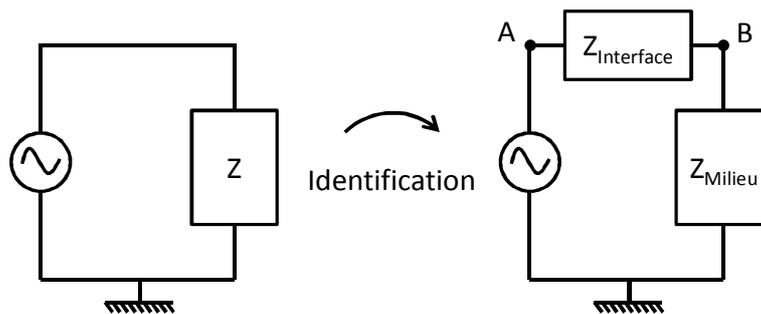


Fig. 9-2 : Séparation des composantes de l'interface et du milieu dans l'impédance grâce à la représentation par un circuit électrique équivalent et l'identification de la mesure.

Dans l'exemple du circuit équivalent de la Fig. 9-1, Le couple $CPE//R_{TC}$ représente la contribution de l'interface et le couple $R_{Bulk}//C_{Mem}$ celle du tissu [52]. On remarquera que les notations des signaux ont évolué : le signal de sortie du stimulateur S_{Stim} (v_{Stim} ou i_{Stim}) devient

$S_{G\acute{e}n\acute{e}r\acute{e}}$ ($v_{G\acute{e}n\acute{e}r\acute{e}}$ ou $i_{G\acute{e}n\acute{e}r\acute{e}}$) et S_{Tissu} (v_{Tissu} ou i_{Tissu}) devient $S_{Transmis}$ ($v_{Transmis}$ ou $i_{Transmis}$) afin d'éviter les confusions. La figure suivante présente les liens entre les différents signaux.

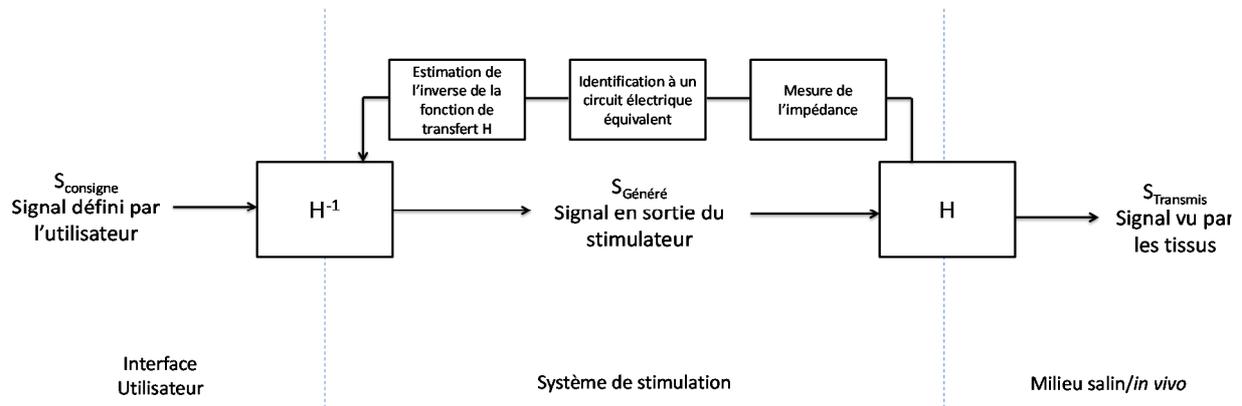


Fig. 9-3 : Schéma de principe pour contrôler effectivement les formes d'ondes délivrées aux tissus

En préalable, une mesure d'impédance, suivie d'une identification, permettent de déterminer les paramètres du circuit électrique équivalent retenu. Puis, à partir du circuit électrique équivalent, nous déterminons la fonction de transfert, entre signal de sortie du stimulateur et signal vu par les tissus, notée H (Fig. 9-3). L'estimation de l'inverse mathématique de cette fonction de transfert est notée H^{-1} . Le signal défini par le médecin, appelé $S_{Consigne}$, est alors appliqué en entrée de H^{-1} pour déterminer le signal $S_{G\acute{e}n\acute{e}r\acute{e}}$ que le générateur de stimuli doit fournir. Ce signal voit en sortie du stimulateur la fonction de transfert H . Il en résulte que le signal dans le milieu $S_{Transmis}$ est donc théoriquement identique à celui défini par l'utilisateur puisque :

$$S_{Transmis} = H \cdot S_{G\acute{e}n\acute{e}r\acute{e}} = H \cdot (H^{-1} \cdot S_{Consigne}) = (H \cdot H^{-1}) S_{Consigne} = S_{Consigne} \quad \text{Équation 9-1}$$

Il faut noter que cette fonction de transfert H dépend du choix de l'utilisateur de contrôler le courant ou la tension dans le milieu et du choix du concepteur de générer les stimuli en tension ou en courant. En effet, en reprenant comme exemple le circuit électrique de la Fig. 9-1, quatre types de fonction de transfert sont envisageables :

- Le stimulateur génère $i_{G\acute{e}n\acute{e}r\acute{e}}$ pour contrôler $v_{Transmis}$. H est l'impédance du circuit.
- Le stimulateur génère $v_{G\acute{e}n\acute{e}r\acute{e}}$ pour contrôler $v_{Transmis}$. H est le gain en tension du circuit.
- Le stimulateur génère $i_{G\acute{e}n\acute{e}r\acute{e}}$ pour contrôler $i_{Transmis}$. H est le gain en courant du circuit.
- Le stimulateur génère $v_{G\acute{e}n\acute{e}r\acute{e}}$ pour contrôler $i_{Transmis}$. H est l'admittance du circuit.

Cette méthode permet d'adresser les contraintes identifiées sur la délivrance des stimuli. En effet, en stimulation contrôlée en tension, le signal transmis aux tissus n'est plus déformé car il

est asservi. De même, pour les stimuli contrôlés en courant, il sera possible de déterminer le courant maximum délivrable à l'implant sans risquer une saturation de l'étage de sortie. Cette stratégie permet aussi de contrôler la quantité de charges transmises et est compatible avec toute forme d'onde autorisant ainsi toutes les optimisations. Le rafraichissement des données d'impédance au cours du temps assure de garder un stimulus adapté lorsque l'impédance du SEME et par conséquent H varie.

9.3 ARCHITECTURE FONCTIONNELLE

9.3.1 ARCHITECTURE FONCTIONNELLE DU SYSTEME DE STIMULATION MIS EN ŒUVRE

La Fig. 9-4 présente l'architecture fonctionnelle du système d'adaptation de la stimulation électrique que nous avons mis en œuvre afin de valider le principe proposé. Dans la preuve de concept que nous présentons, les fonctions, décrites précédemment, ont été réalisées à partir d'appareils commerciaux et le traitement des données est réalisé par du code Matlab/Simulink dédié. Le bloc système électrodes-milieu environnant noté « SEME » sur la figure sera tour à tour, des maquettes électroniques modélisant le circuit équivalent d'un milieu *in vivo* (une macroélectrode et une matrice de microélectrodes), un milieu salin (tampon PBS) et enfin un milieu *in vivo* (MEA implanté dans l'espace sous-rétinien chez le rat).

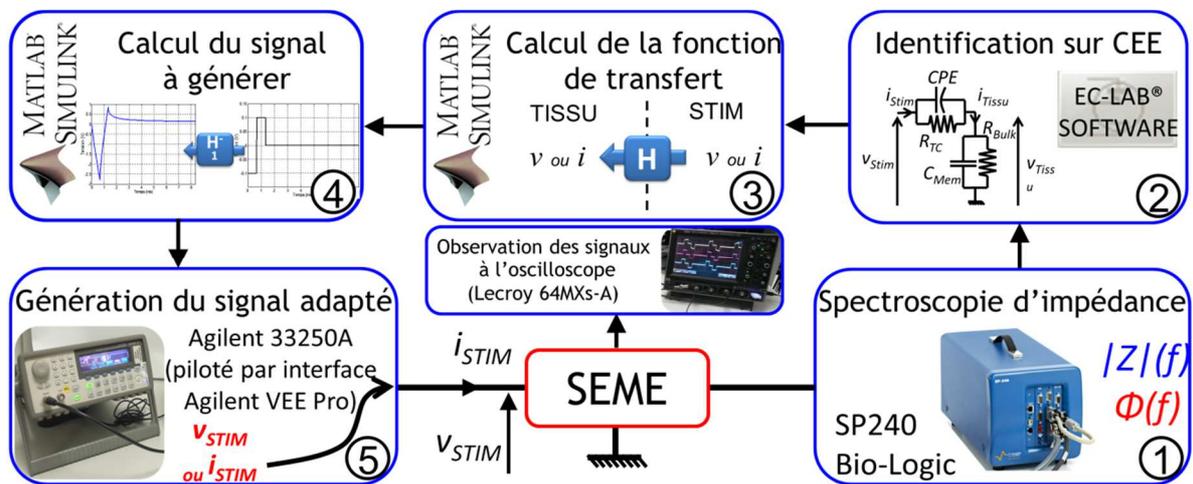


Fig. 9-4 : Architecture fonctionnelle du système de stimulation.

Les paragraphes suivants décrivent chacun des blocs de l'architecture présentée sur la Fig. 9-4.

9.3.2 SPECTROSCOPIE D'IMPEDANCE

La mesure d'impédance qui est réalisée est une spectroscopie d'impédance. Pour la réaliser nous utilisons un potentiostat modèle SP240 (Fig. 9-4 (1)) de la société Bio-Logic Science Instrument [117], en effectuant un balayage fréquentiel sinusoïdal à tension constante PEIS. L'intérêt du modèle SP240 est qu'il permet de réaliser la mesure sur une large gamme d'amplitude de tension [1 mVp, 2.5 Vp]. La spectroscopie d'impédance est généralement réalisée sur la bande de fréquence [10 Hz, 200 kHz] avec dix points de mesure par décade. De cette manière, on extrait un tableau de valeurs pour le module de l'impédance $|Z|(f)$ et pour sa phase $\phi(f)$.

9.3.3 IDENTIFICATION SUR CIRCUIT ELECTRIQUE EQUIVALENT

Comme présenté dans la partie précédente (chapitre 5), l'identification des courbes d'impédance est réalisée à l'aide du logiciel EC-Lab®. L'algorithme d'identification utilisé est celui du simplexe avec l'option de conditionnement « aléatoire » qui a donné les meilleurs résultats (cf §5.2.2). Les circuits électriques équivalents retenus pour les identifications en milieu salin et en milieu *in vivo* (Fig. 9-4 (2)) sont les mêmes que dans la partie précédente. Pour chaque identification nous précisons la déviation standard calculée sur chacun des éléments du circuit équivalent ainsi que l'indice global de convergence X^2 (méthode des moindres carrés).

9.3.4 CALCUL DE LA FONCTION DE TRANSFERT INVERSE ET DU SIGNAL A GENERER

Les calculs sont réalisés dans le logiciel Matlab/Simulink à partir des informations extraites de l'identification, c'est à dire les valeurs des éléments du circuit équivalent. Le signal de sortie du stimulateur $S_{Génééré}$ est relié au signal dans le tissu $S_{Transmis}$, par une fonction de transfert H utilisant les mêmes paramètres que ceux du circuit électrique équivalent.

La technique mise en œuvre consiste à considérer que le circuit équivalent (CEE), dont la fonction de transfert H est issue, est un système physique linéaire et invariant dans le temps et que l'on peut par conséquent écrire :

$$S_{Transmis} = H \cdot S_{Génééré} \Leftrightarrow S_{Génééré} = H^{-1} \cdot S_{Transmis} \quad \text{Équation 9-2}$$

Par exemple, considérons que $S_{Génééré} = V_{Génééré}$ et $S_{Transmis} = V_{Transmis}$. Le circuit équivalent choisi est celui défini dans le chapitre précédent et rappelé sur la Fig. 9-4(2). Le calcul de la fonction de transfert H (les étapes intermédiaires sont placées en Annexe n°2) donne :

$$H = \frac{V_{Transmis}}{V_{Génééré}} = A_{eq} \frac{1+(i\omega)^{\alpha}QR_{TC}}{1+R_{eq}(i\omega C_{Mem}+(i\omega)^{\alpha}Q)} \quad \text{Équation 9-3}$$

Où $A_{eq} = \frac{R_{Bulk}}{R_{TC}+R_{Bulk}}$ et $R_{eq} = \frac{R_{TC}R_{Bulk}}{R_{TC}+R_{Bulk}}$.

On en déduit l'inverse de la fonction de transfert notée H^{-1} :

$$H^{-1} = \frac{1}{A_{eq}} \frac{1 + R_{eq}(i\omega C_{Mem} + (i\omega)^{\alpha} Q)}{1 + (i\omega)^{\alpha} Q R_{TC}} \quad \text{Équation 9-4}$$

Finalement, le système calcule le signal à générer $S_{Généré}$ à partir d'un signal de consigne quelconque $S_{Consigne}$ selon l'équation suivante :

$$S_{Généré} = H^{-1} \cdot S_{Consigne} \quad \text{Équation 9-5}$$

Cette méthode est uniquement adaptée au cas où H est inversible. L'utilisation de circuits électriques équivalents remplit ses conditions d'inversibilité.

9.3.5 GENERATION DU SIGNAL ADAPTE

Pour la génération du signal de stimulation, nous utilisons un générateur de signaux aléatoires (Fig. 9-4 (5)) de la société Agilent Technologies, modèle 33250A [118]. Une interface logicielle, Agilent VEE Pro, permet de programmer les signaux calculés précédemment dans le générateur. Chacun des signaux chargés peut contenir jusqu'à 64000 points. Les signaux sont résolus sur 12 bits avec une gamme dynamique de [0, 10 Vp]. La fréquence de répétition est réglable entre 10 Hz et 80 MHz.

9.4 EXEMPLES D'APPLICATION DE LA METHODE D'ADAPTATION POUR UN CAS LINEAIRE

Dans cet exemple, nous supposons que la réponse du SEME est linéaire. Ce comportement linéaire est caractérisé par une mesure d'impédance à bas niveau de tension de balayage. Le choix de l'amplitude du stimulus dans l'exemple n'a donc pas d'importance en soi, la réponse du milieu n'étant supposément pas affectée par cette valeur.

9.4.1 ADAPTATION DE LA STIMULATION

Dans cette section, nous partons d'une mesure effectuée avec la MEA RETINE en milieu salin (configuration contact-GCE) à faible niveau de tension présentée sur la Fig. 6-2 et la Fig. 6-5 et reportée sur la Fig. 9-5. Les valeurs de l'identification sont reprises dans la dernière ligne du Tableau 6-1 et reportées dans le Tableau 9-1.

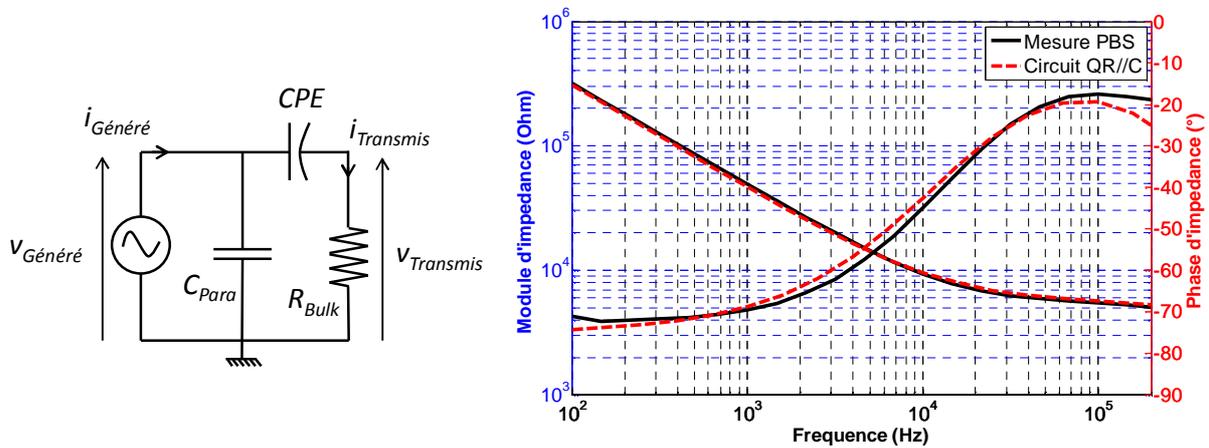


Fig. 9-5 : Données utilisées dans l'exemple d'adaptation de la stimulation.

Configuration contact 1-GCE (MEA RETINE)	R_{Bulk} (Ohm)	Q (nF.s $^{\alpha-1}$)	α	C_{Para} (pF)	χ^2
Circuit QR_{Bulk}/C_{Para}	5617 ($\sigma=0.28\Omega$)	14.94 ($\sigma=9.76\text{fF}\cdot\text{s}^{\alpha-1}$)	0.835 ($\sigma=0.5$)	50.43 ($\sigma=12.2\text{fF}$)	1.74

Tableau 9-1 : Valeurs des paramètres du circuit électrique équivalent.

La mesure ayant été réalisée en mode PEIS à faible tension (10mVpp), il n'était pas nécessaire d'ajouter la résistance R_{TC} dans le circuit équivalent pour l'identification (Fig. 9-5). On calcule la fonction de transfert H (gain en tension du circuit) comme suit :

$$H = \frac{V_{Transmis}}{V_{Génééré}} = \frac{(i\omega)^{\alpha}QR_{Bulk}}{1+(i\omega)^{\alpha}QR_{Bulk}} \quad \text{Équation 9-6}$$

H est inversible donc il vient :

$$H^{-1} = \frac{V_{Transmis}}{V_{Généré}} = \frac{1+(i\omega)^{\alpha}QR_{Bulk}}{(i\omega)^{\alpha}QR_{Bulk}} \quad \text{Équation 9-7}$$

A l'aide des valeurs numériques, les spectres sont calculés et représentés sur la Fig. 9-6.

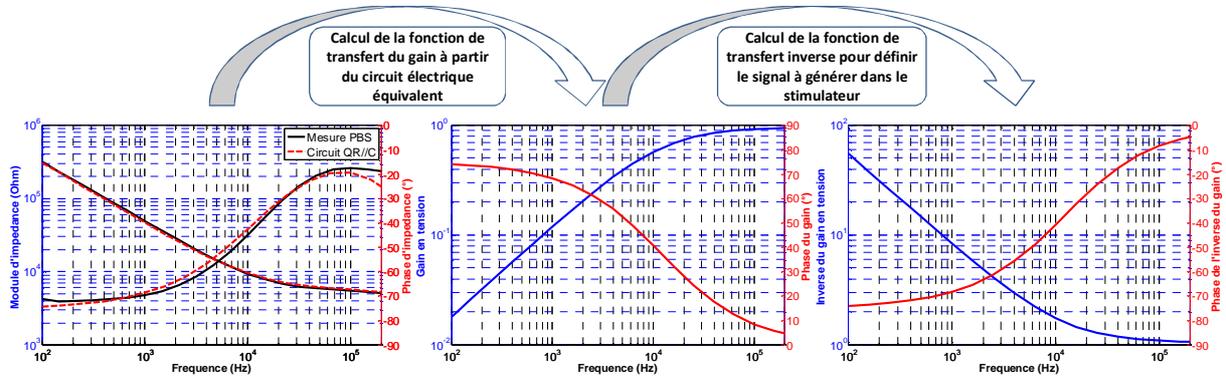


Fig. 9-6 : A gauche, spectres de l'impédance mesurée et du circuit électrique équivalent, au centre, spectre de la fonction de transfert reliant le signal $V_{Transmis}$ (sortie) au signal $V_{Généré}$ (entrée) et à droite, spectre de la fonction de transfert inverse qui permet de déterminer le stimulus à générer.

Nous définissons un signal de consigne biphasique, de 100 mV d'amplitude répété à 120 Hz (à gauche sur la Fig. 9-7). La durée des phases cathodiques et anodiques est fixée arbitrairement à 10 % de la période du stimulus. Le signal est appliqué à la fonction H^{-1} afin de calculer le signal à générer (au centre sur la Fig. 9-7). Puis, pour vérifier la corrélation du signal transmis (à droite sur la Fig. 9-7) avec le signal de consigne, le signal à générer est appliqué à la fonction H .

La corrélation peut être estimée en utilisant le coefficient d'intercorrélation Γ_{XY} . Si l'on considère deux signaux X et Y de N échantillons notés respectivement x_i et y_i avec $i=1, 2, \dots, N$, alors le coefficient Γ_{XY} détermine le degré de ressemblance entre les signaux X et Y par :

$$\Gamma_{XY} = \frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}} \quad \text{Équation 9-8}$$

où \bar{x} et \bar{y} sont les moyennes des échantillons de respectivement X et Y.

Dans le cas de cette simulation, $\Gamma_{XY} = 1$ car la fonction de transfert inverse estimée H^{-1} , même si elle a été estimée à partir d'une mesure approximative, correspond exactement à l'inverse de la fonction H dans laquelle le signal généré passe après être virtuellement mis en forme. Le signal $S_{Mesuré}$ est donc exactement identique au signal $S_{Consigne}$.

Le calcul de la corrélation des signaux $S_{Consigne}$ et $S_{Mesuré}$ par Γ_{XY} permettra d'estimer la qualité de l'adaptation de la forme des stimuli. Il faudra en plus estimer l'amplitude du signal transmis de manière indépendante puisque le coefficient Γ_{XY} n'en tient pas compte. On note que dans les cas

pratiques présentés dans les chapitres suivants, un montage électronique sera mis en place afin d'estimer l'amplitude du signal transmis puisque celui-ci ne sera pas mesurable directement.

Sur la Fig. 9-7, l'amplitude du signal de consigne est de 100 mV. Le signal adapté à générer est non symétrique. Son amplitude maximale est de -2.75 V. Le signal vu dans le tissu a la même forme que celui de consigne et également la même amplitude.

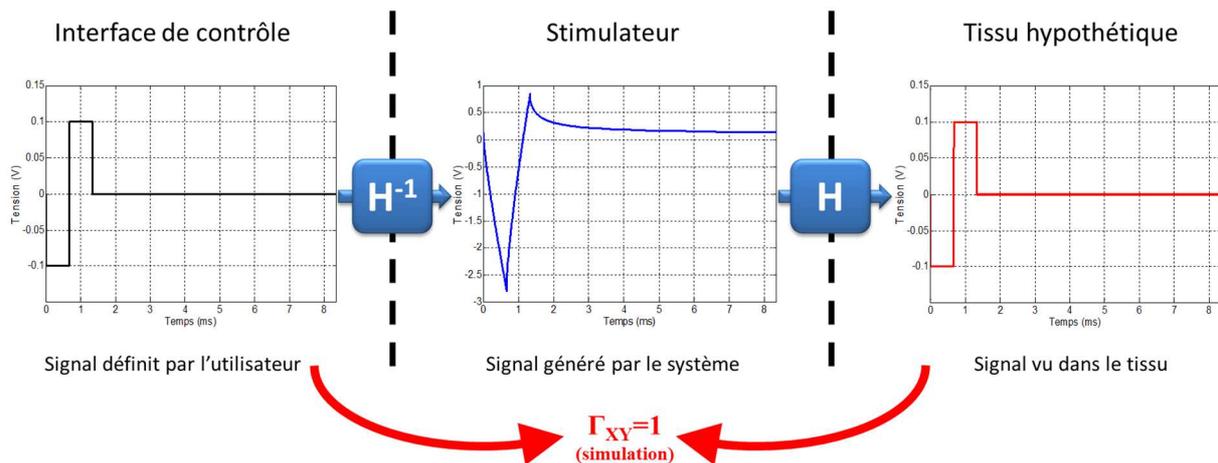


Fig. 9-7 : A gauche, signal de consigne défini par l'utilisateur, au centre, le signal devant être généré dans le stimulateur et à droite, le signal qui est hypothétiquement transmis dans le milieu.

Cette première analyse du résultat montre que la méthode atteint théoriquement notre premier objectif qui est l'obtention d'un contrôle de la forme et de l'amplitude du signal délivré aux cibles de la stimulation.

9.4.2 PREMIERE APPROCHE DU GAIN EN ENERGIE PAR STIMULATION CONTROLEE

En plus du contrôle précis du stimulus transmis, notre deuxième objectif est l'économie d'énergie. Le dispositif de mesure d'impédance est un ajout par rapport à un système de stimulation classique. La consommation énergétique sera donc accrue. Cependant, un tel bloc n'est pas supposé fonctionner la plupart du temps. Le protocole de fonctionnement envisagé suppose d'alimenter le bloc uniquement pour actualiser les mesures d'impédance (cf stratégie §9.2 Partie 3) minimisant ainsi le surcoût énergétique. Il faudra finalement déterminer si l'économie réalisée en utilisant des formes d'onde plus efficaces fonctionnellement est avantageuse en comparaison de la surconsommation précédemment décrite.

Pour évaluer l'économie énergétique sur notre exemple, et ne possédant pas de modèle intégrant le phénomène d'accoutumance de la membrane neuronale, nous réutilisons en première approche le modèle simple de Lapique vu au §1.2.4 (Partie 1) et appliquons les signaux vus dans les tissus avec et sans adaptation de la forme (Fig. 9-8gauche).

Pour atteindre un niveau de signal suffisant, nous testons plusieurs niveaux de tension de sortie, de 1 Vp à 5 Vp, pour le signal $v_{Génééré}$ non adapté. Nous calculons pour chacun de ces signaux la réponse en tension de la membrane neuronale (Fig. 9-8droite).

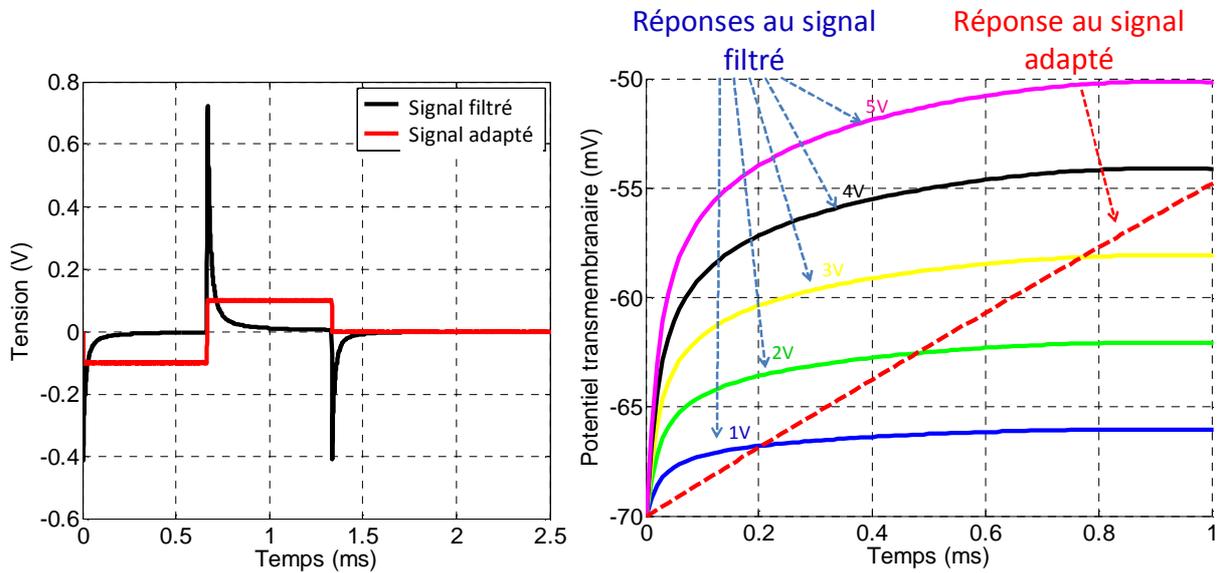


Fig. 9-8 : Calcul des réponses du modèle de membrane aux stimuli électriques filtrés et adaptés.

La montée du potentiel transmembranaire est linéaire dans le cas du signal adapté. Elle est de type exp^{-at} dans le cas du signal non adapté. Notons également que pour atteindre le même seuil de dépolarisation de la membrane (ici fixé arbitrairement à -55 mV), il faut un signal de plus grande amplitude sans adaptation qu'avec adaptation. On calcule pour cet exemple une valeur de 3.8 V pour une amplitude de $v_{Génééré}$ adapté de 2.75 V.

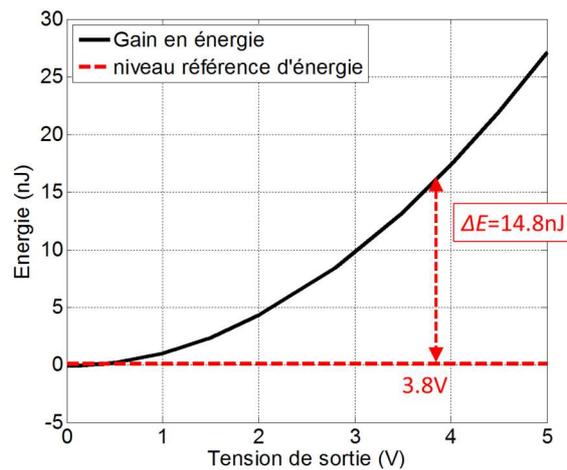


Fig. 9-9 : Gain énergétique en fonction de l'amplitude du signal $v_{Génééré}$ non adapté.

A partir des signaux théoriques sur la membrane neuronale, nous comparons les quantités d'énergie dépensées pour activer la cible. Le graphique de la Fig. 9-9 montre l'évolution de

l'énergie utilisée par un signal non adapté avec pour référence l'énergie utilisée par un signal adapté soit 0.87 nJ. Si l'on considère que le niveau d'activation de la membrane est équivalent pour un signal non adapté de 3.8 V, le gain d'énergie réalisé est alors de $15.64 - 0.87 = 14.8$ nJ.

Ce résultat qui montre un gain potentiel en énergie de stimulation ne considère cependant pas l'accoutumance. Or le signal adapté induit une montée linéaire du potentiel transmembranaire qui pourrait être trop lente par rapport à la montée du seuil de déclenchement. Ces travaux seront à affiner ultérieurement par l'expérience ou en utilisant un modèle plus évolué de la membrane, par exemple le modèle de Hodgkin-Huxley.

9.4.3 CONCLUSION SUR LE CAS LINEAIRE

Dans la suite de ce travail, étant donné que nous n'utilisons que des fonctions de transfert inversibles et que nous n'introduisons pas les bruits générés par l'environnement et le système, qui n'ont pour l'instant pas été quantifiés, nous utiliserons la méthode d'inversion de H afin de définir le signal à générer.

A ce stade, signalons ici un problème potentiel lié aux non-linéarités de l'impédance. En effet, il a été souligné au §3.3.3 (Partie 1) que la topologie et les valeurs des éléments du circuit équivalent étaient dépendants des niveaux de courant/tension. Or, la mesure d'impédance est généralement effectuée à faibles niveaux de courant/tension (quelques μA /une dizaine de mV) par sécurité pour le patient et pour la durée de vie de l'électrode. A l'inverse, la stimulation est plutôt effectuée à forts niveaux (plusieurs centaines de μA /plus de 1 V d'amplitude) pour déclencher des activations cellulaires. Les phénomènes mis en jeu ne sont pas les mêmes et l'impédance vue par le stimulus adapté est différente de celle qui a servi à calculer l'adaptation.

La pertinence de la méthode d'adaptation actuellement proposée peut donc être en partie remise en cause si des très forts niveaux de tension/courant interviennent. C'est pourquoi nous proposons dans la section suivante une méthode afin d'intégrer une contribution de ces non-linéarités dans le traitement des signaux mesurés.

9.5 PRISE EN COMPTE DU COMPORTEMENT NON-LINEAIRE DE L'IMPEDANCE

Aux basses fréquences et pour des forts niveaux de signal, les courants faradiques décrits dans la partie 1 §2.2.1.2 introduisent des effets non-linéaires dans la réponse du système électrode-milieu environnant (SEME) [78].

Les courbes de Lissajous permettent de caractériser la linéarité de la réponse d'un système. La réponse temporelle de la sortie d'un système (Y) est tracée en fonction d'un signal sinusoïdal fourni en entrée (X) (Fig. 9-10). La forme de ces courbes est ellipsoïdale pour un système dont la réponse est linéaire (signal d'amplitude V_1 sur la Fig. 9-10) et non-ellipsoïdale dans le cas contraire (signal d'amplitude V_2 sur la Fig. 9-10).

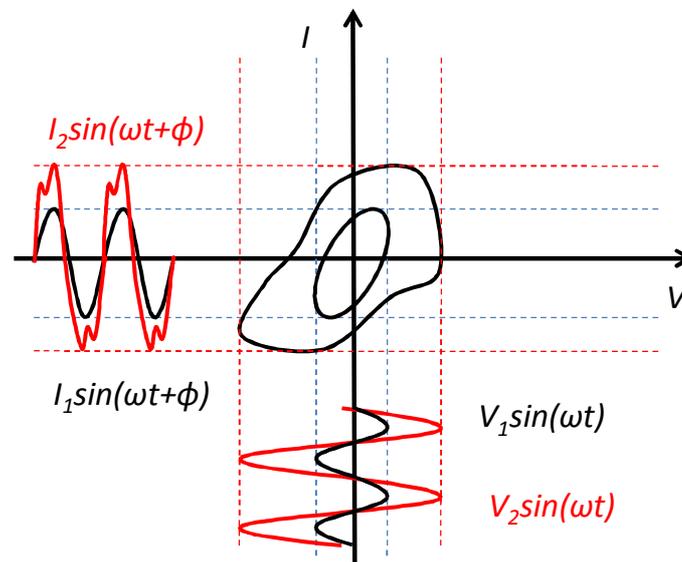


Fig. 9-10 : Principe de construction d'une courbe de Lissajous

9.5.1 MISE EN EVIDENCE DES NON-LINEARITES ET DE LA DISTORSION DU SIGNAL

9.5.1.1 Protocole de mesure

Les mesures ont été effectuées dans un milieu salin (PBS) pour quatre niveaux de tension de balayage (10 mVpp, 1 Vpp, 5 Vpp et 10 Vpp) sur la bande fréquence [1 Hz, 1 MHz]. Pour l'électrode Medtronic 3389 les mesures ont été réalisées entre les deux contacts distaux. Pour la MEA RETINE, les mesures ont été réalisées entre le contact central et la grande contre-électrode (GCE).

9.5.1.2 Résultats de mesure en milieu salin

Pour une même fréquence, ici 100 Hz, nous observons Fig. 9-11 gauche une variation de la réponse en fonction de la tension d'excitation. Tout d'abord, à bas niveau de tension, on note que

la variation du courant en fonction de la tension est non-linéaire (évolution de l'ellipse entre 10 mVpp et 1 Vpp). Ceci traduit, à une fréquence donnée, une impédance dépendant de la tension. D'autre part, la réponse à 5 Vpp est une ellipse très déformée. En considérant sur la partie droite de la figure, l'acquisition du signal d'excitation à 5 Vpp et du signal de réponse du système, on note que la forme du signal de sortie (en bleu) n'est plus sinusoïdale. Ceci induit l'apparition d'harmoniques dans le contenu spectral du signal. La spectroscopie d'impédance est donc non valide à cette fréquence, et pour ce niveau de tension de balayage.

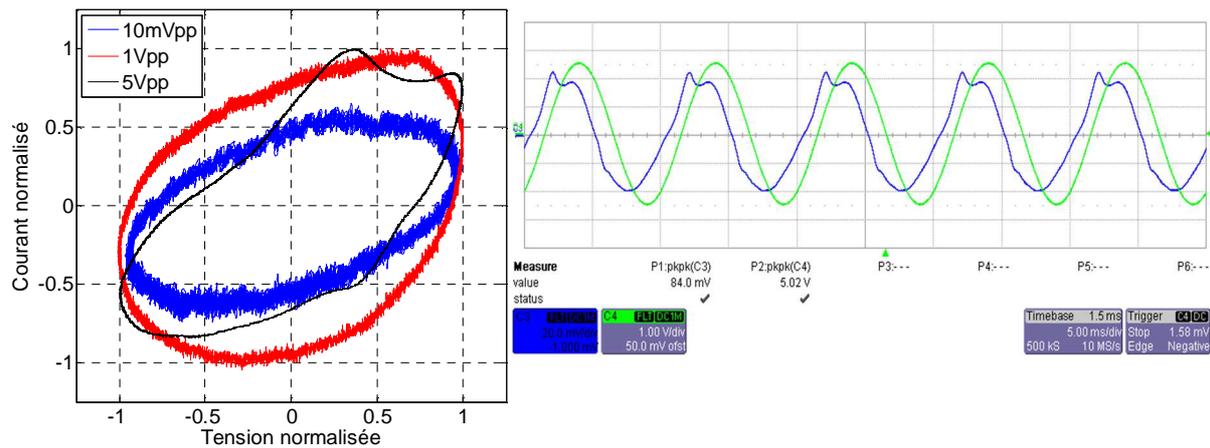


Fig. 9-11 : A gauche, variation de la courbe de Lissajous avec l'augmentation du niveau de signal (amplitude normalisée) et à droite, écran de l'oscilloscope avec l'entrée en vert (tension) et la sortie (en bleu) pour le cas à 5 Vpp@100 Hz avec la MEA RETINE.

Les graphiques de la Fig. 9-11 présentent les résultats pour un signal d'excitation de 5 Vpp. On note qu'aux fréquences inférieures ou égales à 10 Hz, le système est non-linéaire pour l'électrode Medtronic. Un comportement identique apparaît déjà à 100 Hz pour la MEA RETINE.

Les zones extrêmes (fortes tensions/forts courants) de la courbe de Lissajous correspondent aux zones où apparaissent les processus les plus toxiques puisque la probabilité de production de dichlore Cl_2 et de dioxygène O_2 est très élevée [78]. Nous avons observé à basse fréquence et à forte tension sur l'électrode Medtronic 3389, la production de bulles dans le PBS. La nature du gaz n'a cependant pas été identifiée. Il faut absolument éviter de déclencher de telles réactions en milieu *in vivo*. Il y a donc un double intérêt à limiter la bande de fréquence de mesure : d'une part on conserve une mesure d'impédance pertinente et d'autre part on évite la dégradation du milieu *in vivo* et des électrodes implantées. La méthode que nous proposons ci-dessous n'adresse pas ces zones extrêmes.

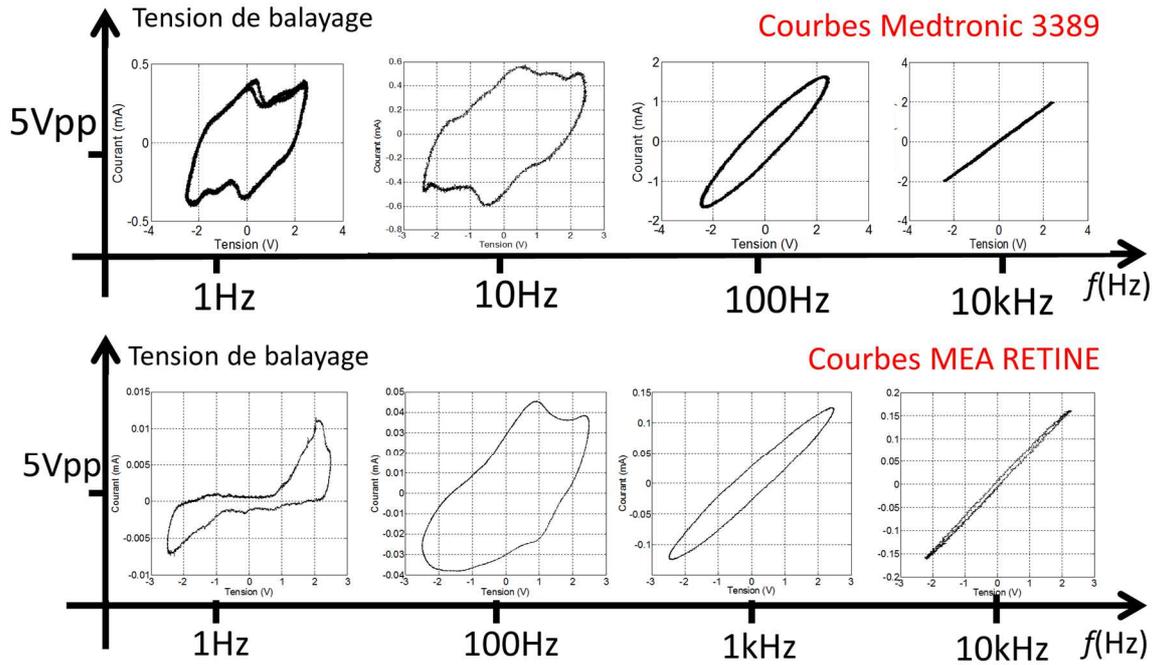


Fig. 9-12 : Courbes de Lissajous obtenues pour l'électrode Medtronic 3389 et la MEA RETINE.

9.5.2 METHODE PROPOSEE

9.5.2.1 Principe

Afin de prendre en compte la dépendance du circuit électrique équivalent avec la tension, l'étape qui calcule le signal à générer par l'implant à partir de l'estimation de la fonction de transfert inverse est modifiée. Le signal de consigne est décomposé en une somme finie de sinusoides auxquelles on applique une fonction de transfert inverse calculée en fonction du niveau de signal de la sinusoides. Pour cela, on réalise :

- plusieurs spectres d'impédance sur une même configuration d'électrode à plusieurs niveaux de tension de balayage (Fig. 9-14 et Fig. 9-15),
- une identification pour chacune des mesures des paramètres d'un circuit électrique équivalent unique,
- la génération d'abaques décrivant la variation de chacun des paramètres du circuit équivalent en fonction de la tension (Fig. 9-16). A partir de ces abaques sont créées les fonctions de transfert dédiées aux niveaux de signal des harmoniques (Fig. 9-17).

Cette approche n'est valide que si, lors de l'acquisition des spectres d'impédance, la réponse du système à une excitation mono-fréquentielle est également mono-fréquentielle. Avant

d'appliquer la méthode proposée, il faut donc déterminer la bande de fréquence exploitable lors d'une spectroscopie à fort niveau de tension.

9.5.2.2 Limitation de la bande fréquentielle d'étude

Pour estimer précisément la gamme fréquentielle de mesure, nous calculons le taux de distorsion harmonique (THD¹) pour chacun des points de fréquence, avec la relation suivante :

$$THD = \sqrt{\frac{\sum_{h=2}^H V_h^2}{V_f^2}} \quad \text{Équation 9-9}$$

où V_h est la valeur efficace de composante harmonique de rang h , V_f est la valeur efficace de la composante fondamentale et H le rang de la composante harmonique de plus haute fréquence prise en compte. Ce calcul est présenté ici pour une mesure de la réponse en tension du système.

Le THD doit être le plus faible possible pour assurer une mesure correcte de l'impédance. Bien qu'il n'existe pas de valeur standard fixée, il existe des valeurs limites recommandées. Par exemple, la norme IEEE Std 519, indique qu'un THD inférieur à 5 % minimise les cas de dysfonctionnements dans les équipements électriques [119].

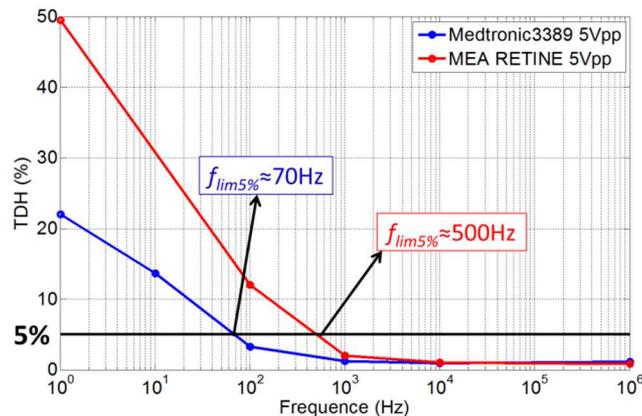


Fig. 9-13 : Taux de distorsion en fonction de la fréquence pour une tension de balayage de 5 Vpp.

L'application de cette limite sur le THD calculé à 5 Vpp (Fig. 9-13) entraîne pour l'électrode Medtronic 3389 et la MEA RETINE, des limites basses de fréquence d'environ 70Hz et 500Hz.

Afin d'obtenir une bande fréquentielle de mesure suffisamment large, le niveau de tension de balayage sera limité à 4 Vpp (2 Vp) pour laquelle les limites basses de fréquences avant distorsion sont d'environ 10Hz pour la Medtronic 3389 (THD_4 Vpp@10 Hz=4.6 %) et 100 Hz pour la MEA RETINE (THD_4 Vpp@100 Hz=5.2 %). Pour réaliser notre spectrométrie d'impédance, le nombre de points par décade fréquentielle est généralement fixé à six. Le

¹ Total Harmonic Distorsion

balayage en tension étant effectué entre 1 mV et 4 Vpp et la bande de fréquence réelle du potentiostat SP240 étant limitée à environ 200kHz, la bande de fréquence standard utilisée par la suite sera [10 Hz, 200 kHz] pour l'électrode Medtronic 3389 et [100 Hz, 200 kHz] pour la MEA RETINE.

9.5.3 EXEMPLE D'APPLICATION DE LA METHODE PROPOSEE

9.5.3.1 Extraction des valeurs des éléments du CEE

Protocole

Pour l'exemple, une mesure d'impédance a été réalisée sur une MEA RETINE pour la configuration contact-GCE dans du PBS. Un balayage fréquentiel à tension constante est effectué entre 100 Hz et 200 kHz pour des tensions crête-crête de 1 mV à 4 V (quatre points de tension par décade). Une sélection de ces courbes est présentée Fig. 9-14 et Fig. 9-15. Ces graphiques mettent en évidence que les spectres de module et de phase de l'impédance évoluent avec l'amplitude de la tension de balayage de la spectroscopie d'impédance.

Résultats

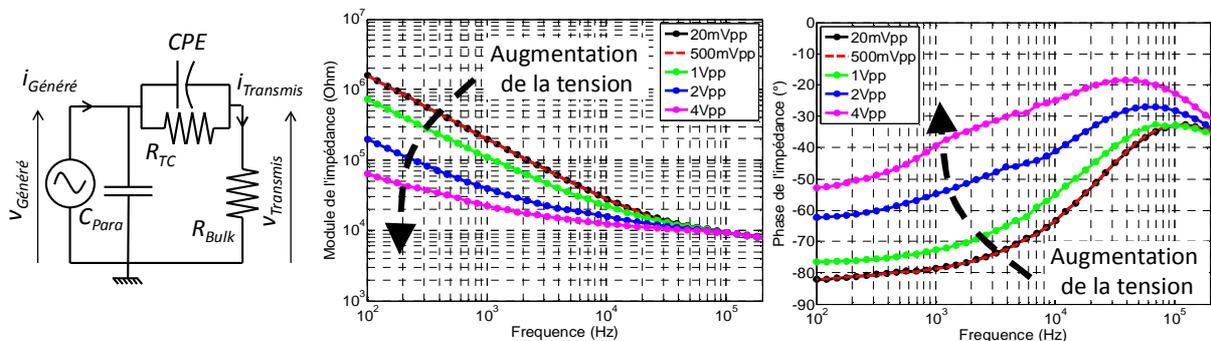


Fig. 9-14 : Variation du spectre d'impédance avec l'augmentation de la tension (Diagramme de Bode)

Pour les courbes réalisées en dessous de 500 mVpp, les spectres de module et de phase se superposent. Au-delà, on note une variation très importante des valeurs du module pour les basses fréquences où les courants faradiques sont dominants. A 100 Hz, $|Z|_{20mVpp} \approx 2$ MOhm et $|Z|_{4Vpp} \approx 60$ kOhm soit une variation du module d'un facteur 30 environ. A la même fréquence, $\phi_{20mVpp} \approx -82^\circ$ et $\phi_{4Vpp} \approx -53^\circ$ soit une variation du déphasage d'un facteur 1.5.

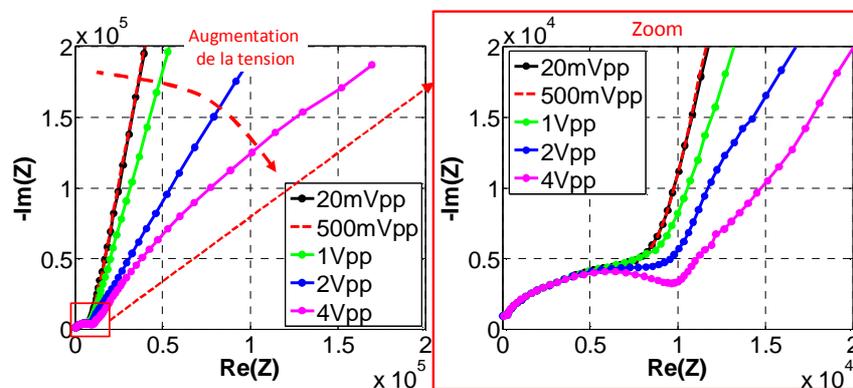


Fig. 9-15 : Variation du spectre d'impédance avec l'augmentation de la tension (Plan complexe).

La visualisation dans le plan complexe (Fig. 9–15) permet de discuter l'évolution des valeurs des paramètres α , Q et R_{TC} . En effet, la pente de la courbe à basse fréquence (graphique de gauche) montre une diminution de α avec l'augmentation de l'amplitude de la tension de balayage. De même, l'arrondissement de la courbe à 4 Vpp à basse fréquence suppose la diminution de R_{TC} et par conséquent l'apparition de réactions électrochimiques.

Afin de modéliser les variations des différents éléments du circuit électrique équivalent (Fig. 9–14 gauche), une identification est réalisée sur chacune des mesures. Les valeurs obtenues en fonction de la tension permettent de créer les abaques de la Fig. 9–16. De ces points de mesure, nous extrayons une fonction polynomiale qui servira dans l'étape de calcul du signal à générer.

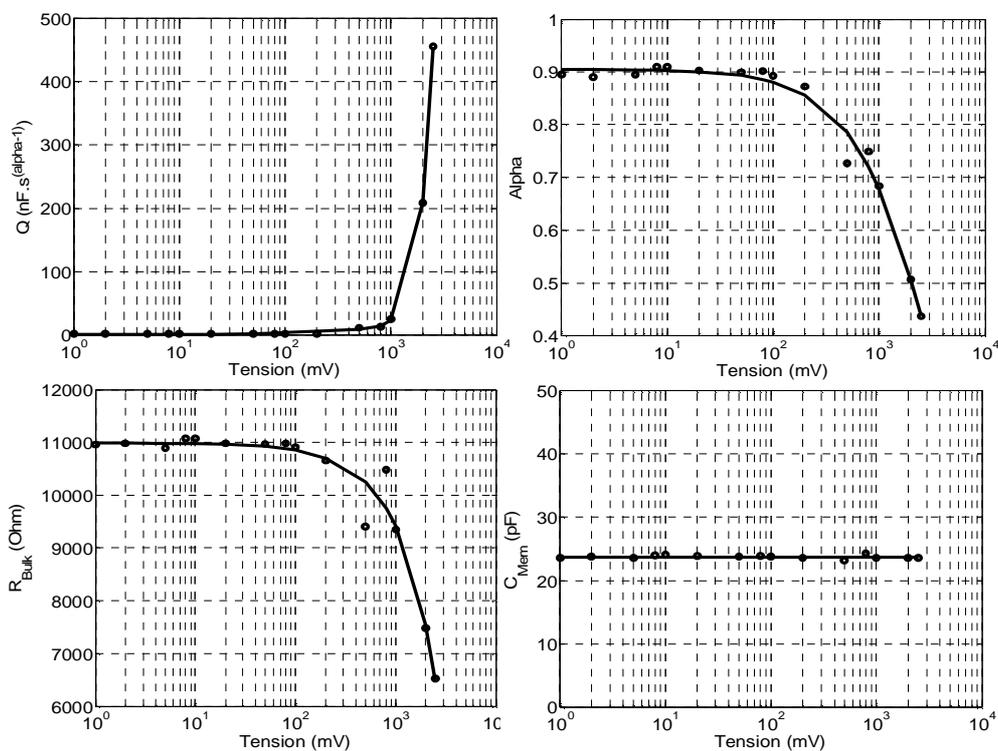


Fig. 9–16 : Abaques des paramètres du circuit équivalent en fonction de la tension. Les résultats pour R_{TC} renvoyés par l’algorithme étant aberrants, ils ne sont pas présentés ici.

Discussion

De la Fig. 9–16, nous notons que R_{Bulk} diminue avec l'augmentation de la tension, Q augmente et α diminue. Des expériences similaires ont été conduites par McAdams [78] sur trois types d'électrodes : une électrode de Platine (Telectronic 224), une électrode poreuse (Sorin S80) et une électrode de carbone vitreux activé. Les résultats avec l'électrode de Platine ont montré des tendances similaires sur α et Q ainsi que R_{TC} , bien que les amplitudes des signaux d'excitation aient été limitées à 150 mV dans [78].

Les résultats sur le paramètre R_{TC} sont généralement aberrants à basse tension avec une déviation supérieure à la valeur du paramètre. On note dans la plupart des expériences, une diminution de la valeur du paramètre avec l'augmentation de la tension. En général, les quelques derniers points du balayage en tension sont pertinents mais cela ne permet pas de définir un polynôme représentatif pour toute la gamme. Pour cette raison, le paramètre R_{TC} est généralement exclu du calcul de la fonction de transfert.

9.5.3.2 Application de la méthode

Pour tenter de prendre en compte les non-linéarités, on utilise les fonctions polynômiales générées précédemment afin de créer une fonction de transfert inverse adaptée à chaque niveau de signal de chacune des composantes fréquentielles du signal de consigne (Fig. 9-17). Cette méthode de prise en compte des non linéarités reste cependant discutable d'un point de vue électrochimique puisqu'elle est basée sur l'hypothèse que chacune des composantes fréquentielles du signal a une action indépendante sur le système physique, par exemple sur les phénomènes d'oxydoréduction à l'origine des courants faradiques.

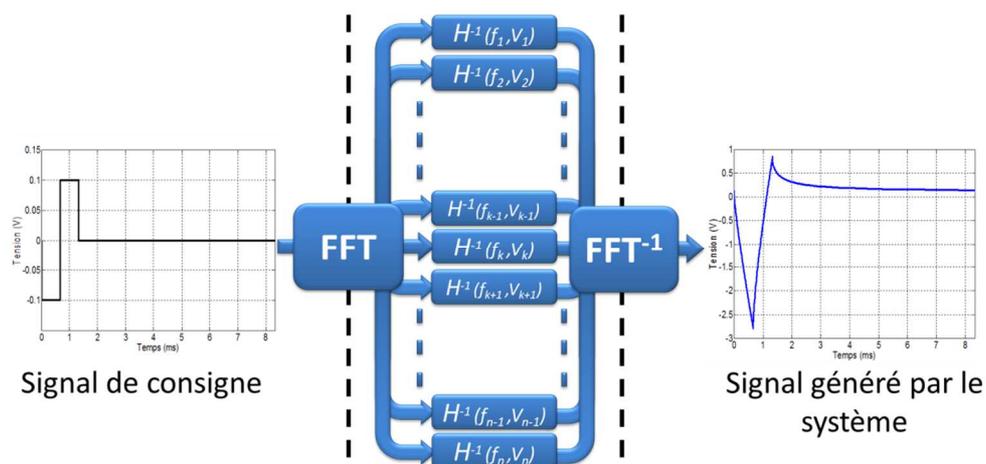


Fig. 9-17 : Prise en compte des non-linéarités lors du calcul de la forme d'onde à générer.

La Fig. 9-18 montre les différences entre les signaux à générer $V_{Génééré}$ et $V_{Génééré_NL}$ calculés avec respectivement prise en compte et non-prise en compte des non-linéarités au cours de l'adaptation de la stimulation. Les données utilisées pour réaliser ces simulations sont extraites des mesures et des identifications précédentes. On remarque que la forme du signal évolue très peu. Même à 5 Vpp d'amplitude, les signaux $V_{Génééré}$ et $V_{Génééré_NL}$ sont corrélés à plus de 98 %. C'est principalement l'amplitude du signal qui diffère, avec un écart allant jusqu'à environ 35 % à 5 Vpp. En effet, à fort niveau de tension, l'atténuation du signal lors du passage de l'interface est moins importante ce qui mène logiquement à une diminution de l'amplitude du signal à appliquer pour un même niveau de tension du signal transmis.

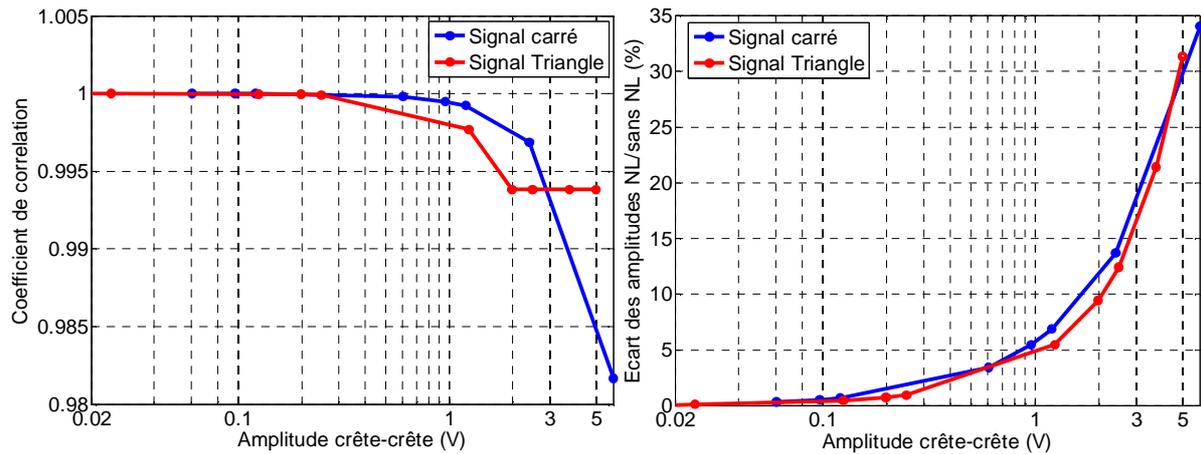


Fig. 9-18 : Comparaison des signaux générés avec et sans prise en compte des non-linéarités.

Cette méthode de prise en compte va par conséquent impacter principalement le contrôle de l'amplitude du signal délivré au milieu.

9.5.3.3 Discussion

Les résultats précédents montrent que la méthode de prise en compte des non-linéarités à partir de données de mesure de la MEA RETINE impacte principalement l'amplitude du signal à générer, la forme d'onde transmise au milieu restant relativement inchangée.

Cette méthode a été intégrée dans l'adaptation de la stimulation. Il resterait cependant à évaluer expérimentalement son apport au contrôle du signal transmis dans le milieu.

La prise en compte des non-linéarités n'est que partielle aux vues des hypothèses faites et des résultats de simulation. Ainsi, malgré cette compensation, la qualité de l'adaptation devrait diminuer à fort niveau de signal et particulièrement pour des signaux possédant des composantes dont l'amplitude est supérieure au niveau maximal de balayage de la spectroscopie d'impédance c'est-à-dire 4 Vpp.

9.6 SYNTHÈSE

A partir des expériences menées en milieu salin et *in vivo* et des conclusions sur les études menées dans la littérature sur les formes d'onde des stimuli, nous avons proposé, dans ce chapitre, une stratégie innovante de stimulation permettant de contrôler la forme d'onde des stimuli à proximité des tissus cibles à partir des données issues de la spectroscopie d'impédance.

Cette méthode est basée sur la mesure de l'impédance du système électrode milieu environnant (SEME) et sa représentation par des circuits électriques équivalents. Une fonction de transfert, reliant le signal en sortie du stimulateur au signal vu dans les tissus, est établie à partir des valeurs des éléments du circuit électrique équivalent. Elle permet, à partir d'un signal de consigne donné, d'estimer quel signal générer pour que le signal transmis au milieu soit le plus proche possible du signal de consigne. Un exemple simulé de cette méthode a montré son fonctionnement et permis de discuter ses limites éventuelles. Une étape supplémentaire a été ajoutée pour adresser partiellement la limitation principale de notre méthode qui provient du comportement non-linéaire de l'impédance avec l'intensité du signal.

Chapitre 10: ADAPTATION DE LA STIMULATION : PREUVES DE CONCEPT ET TESTS FONCTIONNELS

La stratégie de stimulation proposée est ici validée progressivement à l'aide de circuits électriques équivalents modélisant un milieu in vivo, puis en milieu salin et finalement en milieu in vivo. Des résultats d'expériences fonctionnelles sur la rétine, mettant en œuvre cette méthode, sont également présentés à la fin du chapitre.

10.1 INTRODUCTION

Nous avons présenté dans le chapitre précédent une méthode permettant d'obtenir un contrôle de la forme d'onde transmise aux tissus. Afin de valider cette méthode nous mettons successivement en place trois niveaux de validation expérimentale. Cette validation nous permet de valider petit à petit le système d'adaptation en rajoutant des contraintes supplémentaires.

Le premier niveau sur maquette électrique permet de s'affranchir de tout risque de dégradation du tissu et de l'électrode ainsi que des phénomènes de non-linéarités. Ces deux contraintes sont introduites au cours de la validation en milieu salin. Cette étape est une répétition avant les tests en milieu *in vivo* où les contraintes liées à l'environnement expérimental *in vivo* sur l'animal s'ajoutent. Cette validation est l'étape ultime qui assure de la pertinence de notre méthode dans un cadre applicatif.

La validation progressive permet d'apporter la rigueur nécessaire à de telles expérimentations qui sont généralement couplées à des tests médicaux sur l'animal et doivent être effectuées précisément et rapidement. Cela permet également de tester au fur et à mesure des étapes les limites de la méthode et du système mis en place à partir d'appareils commerciaux.

10.2 TESTS SUR CIRCUITS ELECTRIQUES EQUIVALENTS

Dans cette section, nous présentons une validation expérimentale de notre méthode d'adaptation, sur des maquettes électroniques reproduisant un circuit électrique équivalent et ses paramètres identifiés sur des mesures *in vivo*.

10.2.1 BANC DE TEST

Le principe du banc de test mis en œuvre ainsi que la topologie des circuits câblés sur plaque de test sont présentés sur la Fig. 10-1(gauche). La mise en œuvre à partir d'éléments commerciaux est visible sur la Fig. 10-1(droite). Cette étape apporte une première validation sur un cas simple n'incluant pas une évolution non-linéaire de l'impédance à fort niveau de signal. De plus, la mesure de $V_{Transmis}$ est effectuée directement aux bornes de R_{Bulk} ou de C_{Mem} amenant une comparaison simple avec le signal de consigne. A ce stade, nous avons remplacé l'élément à phase constante, difficile à réaliser [49], par une simple capacité.

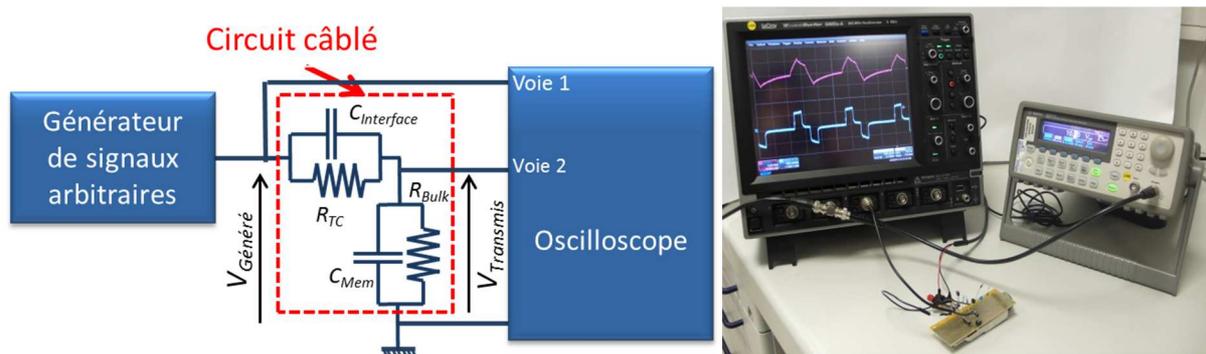


Fig. 10-1 : A gauche, le schéma de principe du banc de mesure et à droite la mise en œuvre pratique.

Les calculs des valeurs des résistances et capacités utilisées dans les circuits câblés sont présentés dans un premier temps, et les résultats de l'adaptation sont décrits dans un second temps.

10.2.2 DONNEES EXPERIMENTALES

Deux mesures ont été choisies : la première réalisée à l'aide d'une macroélectrode et la seconde à l'aide d'une matrice de microélectrodes. Elles permettent de vérifier la faisabilité et la pertinence de la méthode pour différents gabarits d'impédance.

Des collaborations entre le CEA-Leti (P. Pham), l'Institut Clinattec (A. L. Benabid) et le Grenoble Institut des Neurosciences (O.David, S.Chabardès et B.Piallat) ont permis de réaliser des mesures *in vivo* au GIN dans le cerveau du macaque (Fig. 3-7). L'électrode Medtronic 3389 étant trop large pour être utilisée chez le macaque, ces mesures ont été réalisées à l'aide d'une électrode

MicroDeep D08-05AM de DIXI Medical [134]. L'électrode de 0.8 mm de diamètre possède 5 contacts annulaires de 2 mm de long espacées de 1.5 mm. Pour l'électrode MEA RETINE, nous avons repris une mesure *in vivo* réalisée chez le rat à l'INT.

Les deux mesures ont été réalisées à 10 mVpp sur la bande de fréquence [10 Hz, 200 kHz]. Elles ont été identifiées sur deux circuits électriques équivalents : le premier est équivalent à celui présenté sur la Fig. 10-1 pour modéliser rigoureusement l'interface ; le second est celui présenté sur ladite figure et intègre une capacité $C_{interface}$. La Fig. 10-2 présente les spectres des impédances mesurées *in vivo* ainsi que ceux obtenus avec les CEE. La mesure est représentée avec des points, le circuit R//Q+R//C avec un trait plein et le circuit R//C+R//C avec un trait en pointillé.

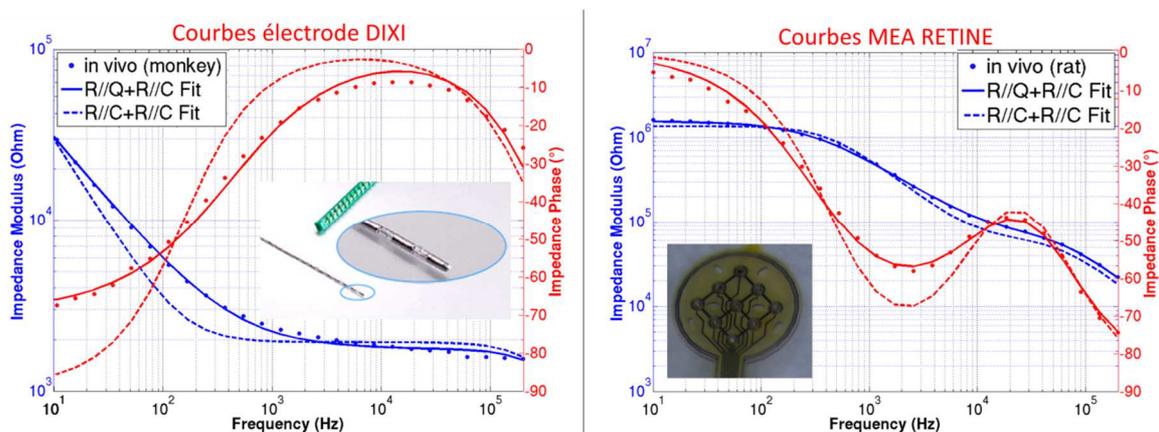


Fig. 10-2 : Spectroscopie d'impédance (norme en bleu et phase en rouge) *in vivo* chez le macaque à gauche et chez le rat à droite ainsi que les spectres des CEE identifiés sur la mesure.

On remarque sur la différence de gabarit entre le spectre de la macroélectrode et celui de la MEA. Les niveaux d'impédance (environ 6 k Ω @100 Hz pour l'électrode DIXI et 1 M Ω pour la MEA) montrent une atténuation cent fois plus grande dans le cas de la MEA. La fréquence de coupure est d'environ 1 kHz pour l'électrode DIXI et 20 kHz pour la MEA. La mesure présentée pour la MEA RETINE est légèrement différente des mesures présentée par la suite puisqu'elle a été réalisée entre les petites contre-électrodes et la grande contre-électrode de la première génération (de plus grande surface que les électrodes utilisées par la suite). Ce résultat est le premier obtenu en milieu *in vivo* et a donc été utilisé pour la première étape de la preuve de concept. Les résultats d'identification sont consignés dans les tableaux suivants. Les écarts types retournés pour chaque valeur par l'algorithme d'identification sont entre parenthèses.

Mesure	R_{TC} (k Ω)	$Q_{interface}$ (μ F)	$Alpha$	R_{bulk} (k Ω)	C_{Mem} (pF)	X^2
Macaque	373 (16k Ω)	1.38 (134pF)	0.767 (0.5)	1.75 (0.32 Ω)	269 (80fF)	0.088
Rat	1.51 (1.76 Ω)	1.06nF (12.6fF)	0.848 (0.5)	54.7 (1.5 Ω)	48.8 (1.6fF)	0.025

Tableau 10-1 Données issues de l'identification des mesures in vivo sur le circuit R//Q+R//C.

Mesure	R_{TC} (k Ω)	$C_{interface}$ (nF)	R_{bulk} (k Ω)	C_{Mem} (pF)	X^2
Macaque	269 (2.35)	533 (1.4pF)	1.9 (0.24 Ω)	289 (100fF)	2.23
Rat	1310 (0.83 Ω)	0.28 (0.78fF)	77.8 (0.87 Ω)	42 (1.0fF)	0.29

Tableau 10-2 : Données issues de l'identification des mesures in vivo sur le circuit R//C+R//C.

On note dans le Tableau 10-1 et le Tableau 10-2 l'augmentation du critère X^2 , d'un facteur 25 pour la macroélectrode et un facteur 10 pour la MEA, lors du remplacement du CPE par une capacité. Néanmoins, les valeurs de X^2 restent relativement faibles (de l'ordre de l'unité) et on peut voir graphiquement que les gabarits des courbes des CEE sont bien corrélés à ceux des mesures. L'identification à l'aide d'un circuit R//C+R//C est donc en première approximation satisfaisante pour tester notre méthode.

10.2.3 RESULTATS

Nous avons défini un signal de consigne $v_{Consigne}$ carré biphasique (1 V, 500 Hz) avec un temps de repos (1 ms) entre les phases anodiques (1 ms) et cathodiques (1 ms). L'objectif en choisissant de telles valeurs (non conventionnelles dans la stimulation électrique) était de montrer que pour un même signal de consigne en entrée, le signal à générer était radicalement différent d'une application à une autre.

La Fig. 10-3 présente les captures d'écran de l'oscilloscope. Le signal mis en forme par le générateur Agilent $v_{Génééré}$ (en bleu) est appliqué en entrée du CEE. Le signal vu dans l'hypothétique tissu $v_{Transmis}$ (en vert) est mesuré aux bornes de la résistance R_{bulk} . Il est comparé au signal de consigne $v_{Consigne}$ (en rouge) également généré.

La corrélation entre le signal mesuré et le signal de consigne est de 98.5 % dans la configuration macroélectrode et de 97.5 % dans la configuration MEA, démontrant ainsi la pertinence de l'approche proposée dans ce cas simple.

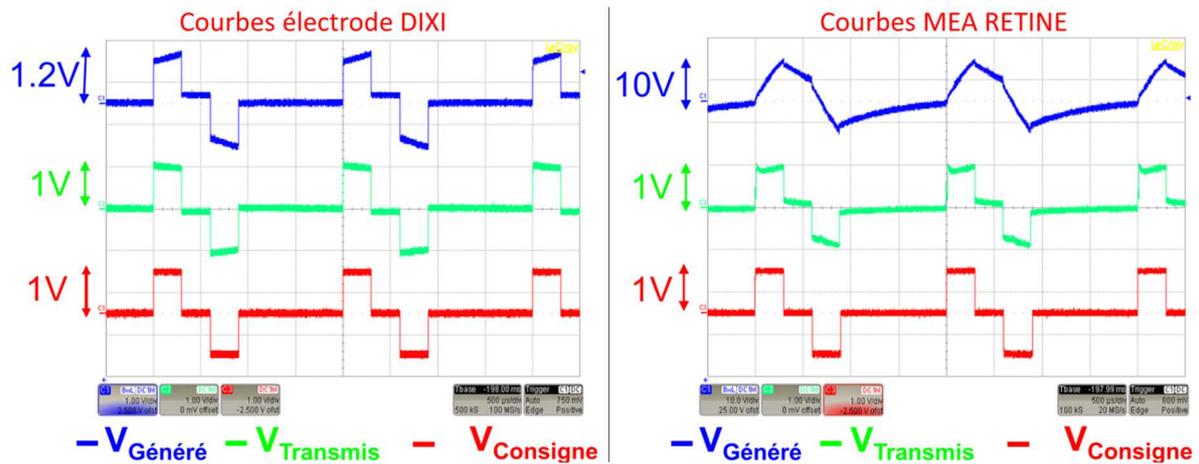


Fig. 10-3 : Capture d'écran de l'oscilloscope montrant, à gauche, les résultats pour le CEE représentant l'électrode DIXI et, à droite, pour le CEE représentant la MEA RETINE¹.

On remarque également sur la Fig. 10-3, la différence entre les signaux $v_{Généré}$ de chaque application. Le filtrage du CEE représentant la configuration avec la macroélectrode impacte faiblement le signal car le signal « adapté » a une amplitude supérieure de 20 % et un gabarit proche, corrélé à 97.8 %. A l'inverse, le signal $v_{Généré}$ pour la configuration avec la MEA a un gabarit complètement décorrélé du signal de consigne (61.7 %). De plus, l'amplitude de $v_{Généré}$ nécessaire pour obtenir un signal de 1 V d'amplitude dans le milieu est de 10 V pour la configuration MEA soit 1000 % d'augmentation. L'impact de l'interface sur le signal est donc important.

10.2.4 SYNTHÈSE

Ces premiers tests ont permis de mettre en œuvre la majeure partie du système d'adaptation, soit la mesure d'impédance, le traitement des données d'impédance et la génération de signal, sans prise en compte de non-linéarités. Ils ont mis en évidence de fortes valeurs d'intercorrélation entre les signaux de consigne et les signaux mesurés indiquant un fonctionnement satisfaisant du système.

¹ Les parasites visibles sur les transitions du signal $v_{Transmis}$, notamment pour la configuration MEA sont principalement dus à l'impédance d'entrée de l'oscilloscope.

10.3 TESTS EN MILIEU SALIN

Nous présentons ici la mise en œuvre de notre méthode d'adaptation dans un milieu salin, ici une solution de PBS. Un montage électronique simple permet d'estimer le signal vu dans le milieu d'étude. Ce deuxième niveau de tests incluant les contraintes de mesure du signal dans le milieu et de non-linéarité de l'impédance, permet de poursuivre la validation de notre approche, tout en préparant le banc pour les expériences en milieu *in vivo*.

10.3.1 BANC DE TEST ET PROTOCOLE DE MANIPULATION

Le banc mis en œuvre est présenté sur la Fig. 10-4. Les notations utilisées pour définir les signaux $i_{Transmis}$ et $v_{Transmis}$ réfèrent au tissu hypothétique dans le cas du milieu salin. Un montage électronique permet d'estimer les signaux $i_{Transmis}$ et $v_{Transmis}$ à partir de la mesure de v_R , tension aux bornes d'une résistance mise en série avec l'impédance du SEME.

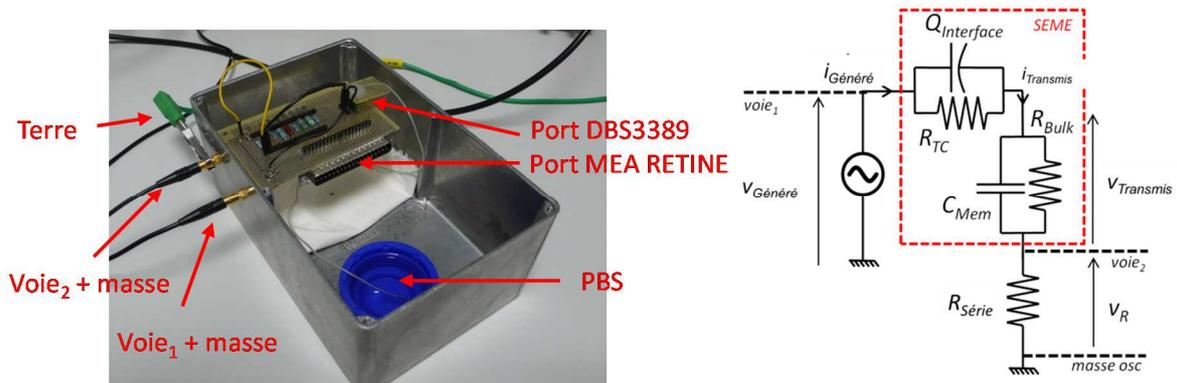


Fig. 10-4 : A gauche, le banc de test pour la preuve de concept en milieu salin et à droite, le montage permettant d'estimer le niveau de signal vu dans le milieu.

Pour que cette mesure n'influence pas l'état du système, la résistance série $R_{Série}$ doit être négligeable devant le module de l'impédance Z afin que :

$$|v_{Génééré}| = (|Z| + R_{Série})|i_{Génééré}| \approx |Z||i_{Génééré}| \quad \text{Équation 10-1}$$

En mesurant le signal v_R , il est possible de remonter aux signaux $i_{Transmis}$ et $v_{Transmis}$ par :

$$i_{Transmis} = \frac{v_R}{R_{Série}} \quad \text{Équation 10-2}$$

$$v_{Transmis} = \frac{Z_{Tissu}}{R_{Série}} v_R \quad \text{Équation 10-3}$$

avec dans notre cas $Z_{Tissu} = \frac{R_{Bulk}}{1 + i\omega R_{Bulk} C_{Mem}}$.

Si l'on reprend l'analyse faite au §7.3 (Partie 2), on peut négliger la capacité C_{Mem} et estimer que le signal $v_{Transmis}$ et le signal v_R sont liés par la relation :

$$v_{Transmis} \approx \frac{R_{Bulk}}{R_{Série}} v_R \quad \text{Équation 10-4}$$

Pour procéder à l'adaptation des stimuli électriques, il faut suivre le protocole suivant :

- Plonger l'électrode dans le milieu salin (Phosphate Buffer Solution).
- Valider la stabilisation de l'électrode dans le milieu par un suivi temporel du spectre de l'impédance.
- Réaliser des spectroscopies d'impédance entre 1 mV et 2 Vp avec le potentiostat SP240.
- Traiter les données (Identification sur un circuit électrique équivalent incluant un CPE, et calcul de la fonction de transfert).
- Calculer le signal à générer à partir de la méthode d'inversion directe (circuit équivalent linéaire mais comportant un CPE) en prenant en compte les non-linéarités et le charger dans le générateur Agilent.
- Procéder aux tests, acquérir les signaux à l'oscilloscope et comparer les résultats.

Contrairement aux tests réalisés sur les maquettes électroniques, les conditions de mesure à forts niveaux de potentiels vont induire la présence de non-linéarités. Dans un premier temps, nous avons confirmé avec l'électrode Medtronic 3389 la dégradation de la qualité de l'adaptation avec le niveau de signal, avec des tests à faible tension et à forte tension, pour des signaux carrés et des signaux triangulaires. Puis, nous avons effectué des tests sur la MEA RETINE avec un seul type de signal mais en balayant plus largement les niveaux de tension. Cette analyse servira de référence car elle sera reproduite par la suite en milieu *in vivo*.

10.3.2 RESULTATS SUR L'ELECTRODE MEDTRONIC 3389

Nous présentons ici les résultats de l'adaptation de la stimulation en milieu salin pour l'électrode Medtronic 3389, en utilisant notre méthode de prise en compte des non-linéarités. Nous présentons en premier lieu des données de mesure d'impédance et les résultats d'identification qui sont la base de l'adaptation. Ces mesures ont été réalisées dans les limites de validité présentées précédemment sur les deux contacts les plus distaux de l'électrode. Nous présentons ensuite les captures d'écran de l'oscilloscope et les analyses des signaux permettant d'estimer la qualité de l'adaptation du signal vu dans le milieu salin. Ces analyses sont réalisées pour des faibles, puis pour des forts, niveaux de tension.

10.3.2.1 Données expérimentales

Les spectres d'impédance ont été réalisés entre 1 mVp et 2 Vp (16 niveaux de tension). La Fig. 10-5 présente une sélection de ces courbes. On remarque la variation attendue du spectre avec l'augmentation de cette tension. A delà de 100 mVp, le gabarit des spectres d'impédance est modifié. Comme discuté au §9.5, nous supposons que les courants faradiques deviennent dans ce cas prédominants par rapport aux courants capacitifs. Ces variations sont caractérisées par une diminution du module et une augmentation de la phase à basse fréquence. Des variations plus importantes apparaissent à partir de 2 Vp pour des fréquences inférieures à 1 kHz. Nous supposons qu'avec l'augmentation de la tension, de nouvelles réactions électrochimiques apparaissent (par exemple la dégradation du Platine de l'électrode [55]) modifiant à nouveau le spectre.

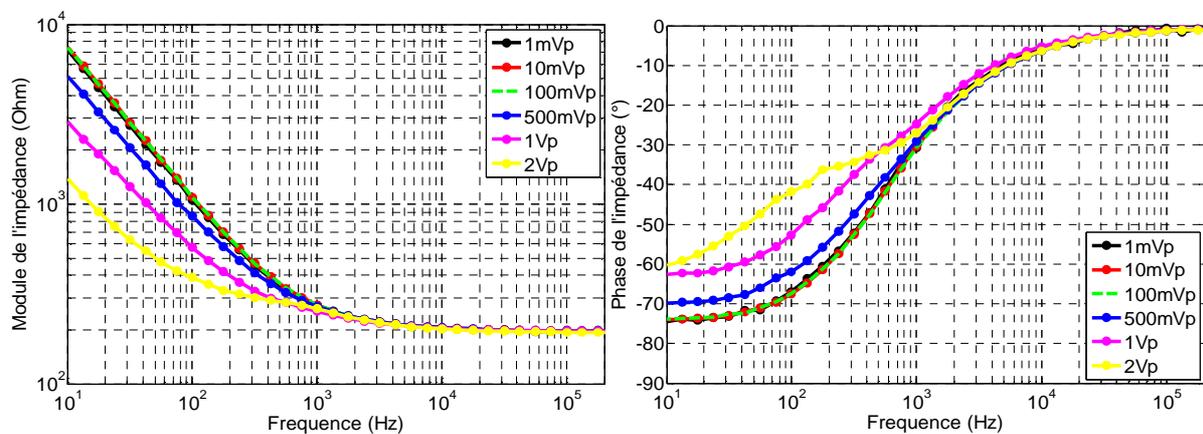


Fig. 10-5 : Sélection de spectres d'impédance réalisés avec l'électrode Medtronic 3389 dans le PBS avec une tension de balayage comprise entre 1 mVp et 2 Vp.

Les données de mesure ont été identifiées sur le circuit électrique équivalent comprenant un élément à phase constante.

10.3.2.2 Adaptation à faible niveau de tension

Nous présentons ici l'adaptation d'un signal carré et d'un signal triangulaire avec l'électrode Medtronic 3389 pour des faibles niveaux de tension. Le signal que l'on souhaite observer dans le milieu est biphasique, d'amplitude 10 mV et répété à 130 Hz. La résistance série utilisée pour observer le courant dans l'impédance vaut 10 Ω . Pour le signal carré, les phases cathodiques et anodiques représentent 40 % de la période du pattern. Les résultats simulés et expérimentaux sont présentés sur la Fig. 10-6. Le signal mesuré sur la résistance série est désigné par $S_{Mesuré}$.

On note sur l'acquisition à l'oscilloscope que l'amplitude et la fréquence du signal à générer $S_{Génééré}$ ont bien été respectées. Le coefficient d'intercorrélation donne 96.3 % de correspondance

entre les signaux $S_{Mesuré}$ et $S_{Consigne}$. De plus, en se basant sur l'analyse au §7.3 (Partie 2), on obtient une amplitude de ce signal égale à $500 \mu V * 197/10 = 9.9 \text{ mV}$ soit l'amplitude du signal de consigne à 1 % près.

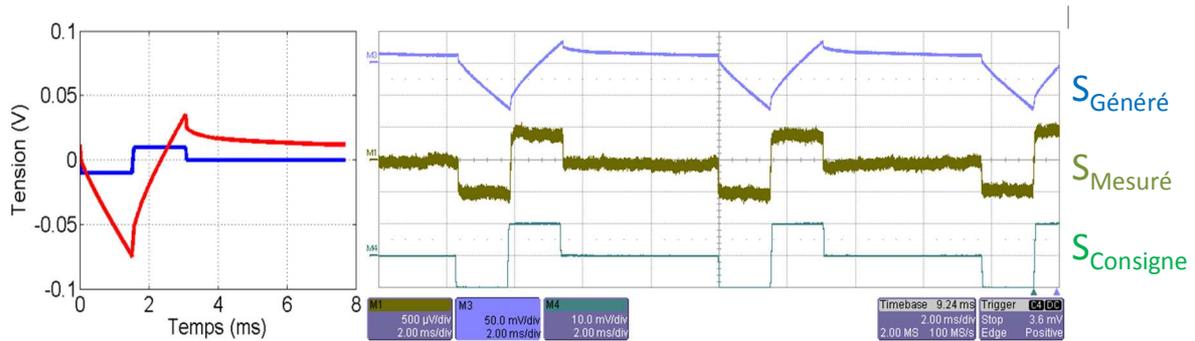


Fig. 10-6 : A gauche, résultat de simulation avec le signal de consigne carré en bleu et le signal à générer en rouge et à droite, capture d'écran de l'oscilloscope pour l'électrode Medtronic 3389.

Pour le signal triangulaire, les paramètres sont les mêmes à l'exception des phases cathodiques et anodiques qui durent 1ms chacune. Les résultats simulés et expérimentaux sont présentés Fig. 10-7. Le rapport des amplitudes maximales de tension des signaux de consigne et à générer (bleu et rouge) est égal à 3 pour le cas triangulaire alors qu'il est de 7 pour le cas carré. Cela signifie que, pour une consigne d'amplitude donnée, il faut utiliser des tensions plus importantes pour générer des signaux carrés que des signaux triangulaires. Cela n'influence pas de manière significative les résultats d'adaptation pour les faibles niveaux de tension mais nous verrons dans le paragraphe suivant que cela a son importance pour des tensions fortes.

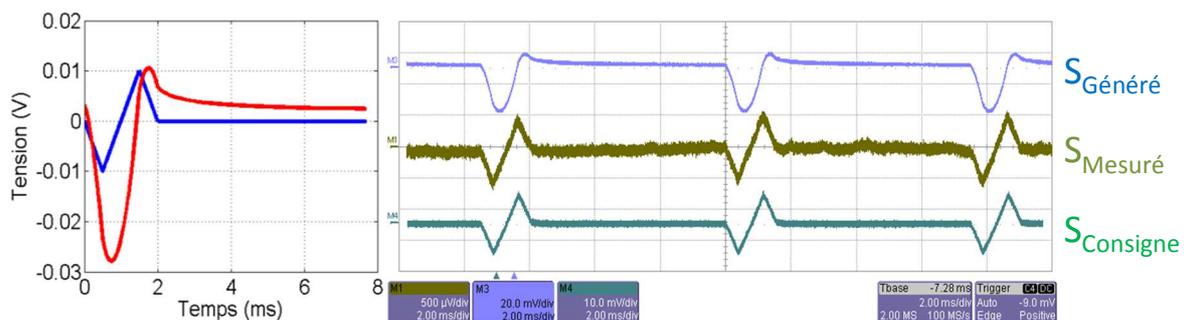


Fig. 10-7 : A gauche, résultat de simulation avec le signal de consigne triangulaire en bleu et le signal à générer en rouge, à droite, capture d'écran de l'oscilloscope pour l'électrode Medtronic 3389.

D'après l'acquisition à l'oscilloscope, le signal à générer $S_{Génééré}$ respecte également les paramètres définis. Le coefficient d'intercorrélation donne 95.7 % de correspondance entre les signaux $S_{Mesuré}$ et $S_{Consigne}$. De même que pour le cas « carré », le signal $S_{Mesuré}$ a une amplitude $500 \mu V$ ce qui nous donne une estimation de l'amplitude du signal dans le milieu de 9.9 mV .

Ces résultats sont satisfaisants et valident le contrôle des signaux de faible amplitude (10 mV) dans le milieu salin. Le paragraphe suivant montre les résultats pour des signaux de consigne de 3 V d'amplitude.

10.3.2.3 Adaptation à fort niveau de tension

Dans ce paragraphe, nous présentons l'adaptation à fort niveau de tension d'un signal carré et d'un signal triangulaire avec l'électrode Medtronic 3389. L'amplitude du signal à obtenir est de 3 V soit 300 fois supérieure à celle utilisée dans les tests précédents. Les autres caractéristiques des signaux ainsi que la valeur de la résistance série sont les mêmes que précédemment.

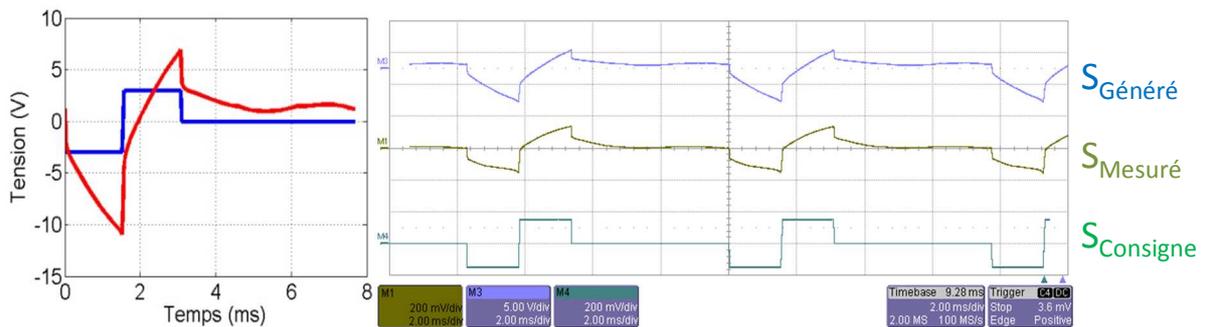


Fig. 10-8 : *A gauche, résultat de simulation avec le signal de consigne carré en bleu et le signal à générer en rouge, à droite, capture d'écran de l'oscilloscope pour l'électrode Medtronic 3389.*

Sur la Fig. 10-8, le résultat de simulation pour les signaux carrés montre que l'amplitude crête-crête requise théoriquement pour obtenir le signal de consigne est de 17.5 V. Or, dans notre cas, les mesures d'impédances ont été limitées à 2 Vp. Ainsi, un signal $S_{Généré}$ d'amplitude supérieure à 2 Vp ne sera probablement pas correctement adapté. En effet au-delà de 2 Vp, c'est-à-dire en dehors de la zone basée sur des données mesurées, le calcul est réalisé par extrapolation grâce à la fonction polynômiale.

Pour les signaux de la Fig. 10-8, le coefficient d'intercorrélation donne 68.4 % de correspondance entre les signaux $S_{Mesuré}$ et $S_{Consigne}$. Le signal $S_{Mesuré}$ a une amplitude de 170 mV ce qui donne une estimation de l'amplitude du signal dans le milieu de 3.35 V, soit un dépassement de la tension de consigne de 11.7 %.

Les résultats du cas triangulaire sont présentés Fig. 10-9. Le rapport des excursions maximales de tension des signaux de consigne et à générer est d'environ 1.83 pour les signaux triangulaires contre 3.5 pour les carrés. Ceci illustre que les limites de l'adaptation seront également fonction de la forme d'onde du stimulus. En effet, en extrapolant à partir du cas présent et en considérant une excursion de tension de sortie limite du stimulateur, on pourrait contrôler dans le milieu un signal triangulaire dont l'amplitude serait environ deux fois supérieure à celle d'un carré.

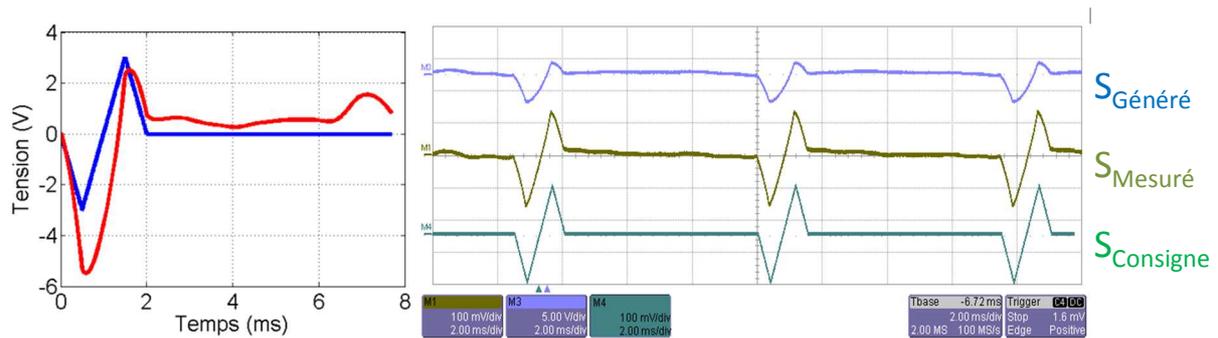


Fig. 10-9 : A gauche, résultat de simulation avec le signal de consigne triangulaire en bleu et le signal à générer en rouge, à droite, capture d'écran de l'oscilloscope pour l'électrode Medtronic 3389.

Pour les signaux de la Fig. 10-9, le coefficient d'intercorrélation donne 97.7 % de correspondance entre les signaux $S_{Mesuré}$ et $S_{Consigne}$. Ce résultat est équivalent à celui obtenu pour les faibles niveaux de tension. En comparaison avec le signal carré, on peut insister sur le fait que l'amplitude maximale requise étant inférieure dans le cas « triangulaire », on attend une adaptation plus satisfaisante. Le signal $S_{Mesuré}$ a une amplitude de 145 mV, ce qui donne une estimation de l'amplitude du signal dans le milieu de 2.85 V soit un écart de 5 % avec la consigne.

10.3.2.4 Synthèse sur l'adaptation en milieu salin avec l'électrode Medtronic

Les résultats présentés sur l'adaptation du signal avec l'électrode Medtronic 3389 sont synthétisés dans le Tableau 10-3. Nous avons montré que l'adaptation à bas niveau de tension était satisfaisante ($\Gamma_{XY} > 95\%$) mais qu'à fort niveau de tension, sa qualité était dégradée. Le cas du triangle à fort niveau a montré cependant une adaptation correcte ($\Gamma_{XY} = 97.7\%$) probablement grâce à une tension maximale de $S_{Généré}$ nécessaire deux fois moins importante pour le triangle (5.5 V) que pour le carré (10.5 V).

Forme	Amplitude de $S_{Consigne}$	Amplitude estimée du signal transmis	Amplitude maximale de $S_{Généré}$	Rapport des amplitudes $r_{amp} = \frac{S_{Généré}}{S_{Consigne}}$	Corrélation entre $S_{Consigne}$ et $S_{Mesuré}$	Corrélation entre $S_{Généré}$ et $S_{Mesuré}$
Carré	10mV	9.9mV (1%)	70mV	7	96.3%	37.0%
	3V	3.35V (11%)	10.5V	3.5	68.4%	88.9%
Triangle	10mV	9.9mV (1%)	30mV	3	95.7%	47.5%
	3V	729mV (5%)	5.5V	1.83	97.7%	86.1%

Tableau 10-3 : Données relatives à l'adaptation du signal en milieu salin pour l'électrode Medtronic. Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'erreur réalisée sur l'amplitude du signal transmis.

Dans la dernière colonne du tableau, la variation de la corrélation entre les signaux $S_{Mesuré}$ et $S_{Généré}$ permet par ailleurs d'estimer, dans le cas de signaux contrôlés en tension, l'importance du filtrage à l'interface. Ainsi, aux niveaux de tension faibles, la corrélation des signaux est faible

($\approx 40\%$) car le comportement capacitif de l'interface prédomine. A fort niveau de signal, lorsque l'effet capacitif est progressivement diminué, la corrélation monte jusqu'à environ 85-90 %. Si l'on prend l'exemple de la stimulation cérébrale profonde, on peut envisager que ce type de stimulation, aux fréquences et aux niveaux de tension de travail actuels pourrait ne pas requérir une adaptation du signal à générer puisque le signal transmis est pratiquement identique à ce dernier. Les tests avec l'électrode Medtronic n'ont pas été poursuivis en milieu *in vivo*, néanmoins il serait pertinent qu'une étude future adresse cette question dont les conclusions pourraient réduire la gamme d'applications visées par l'adaptation de la stimulation.

10.3.3 RESULTATS SUR LA MEA RETINE

Nous présentons ici les résultats de l'adaptation de la stimulation en milieu salin pour la MEA RETINE, en utilisant notre méthode prise en compte des non-linéarités. De même que pour l'électrode Medtronic 3389, nous présentons en premier lieu les données expérimentales qui servent à réaliser l'adaptation. Nous présentons également une étude de la qualité de l'adaptation en fonction du niveau de signal pour le cas d'un signal triangulaire.

10.3.3.1 Données expérimentales

De la même manière que pour l'électrode Medtronic 3389, des mesures d'impédances ont été réalisées pour des tensions variant de 1 mVp à 2 Vp. Une partie de ces courbes est présentée Fig. 10-10. Ces courbes confirment un changement de comportement de l'impédance à basse fréquence lorsque la tension de balayage dépasse environ 100 mVp. De plus, les niveaux d'impédance sont supérieurs à ceux rencontrés dans le cas de la macroélectrode. On peut donc s'attendre à devoir appliquer des niveaux de signaux beaucoup plus importants dans le cas MEA RETINE pour une consigne équivalente.

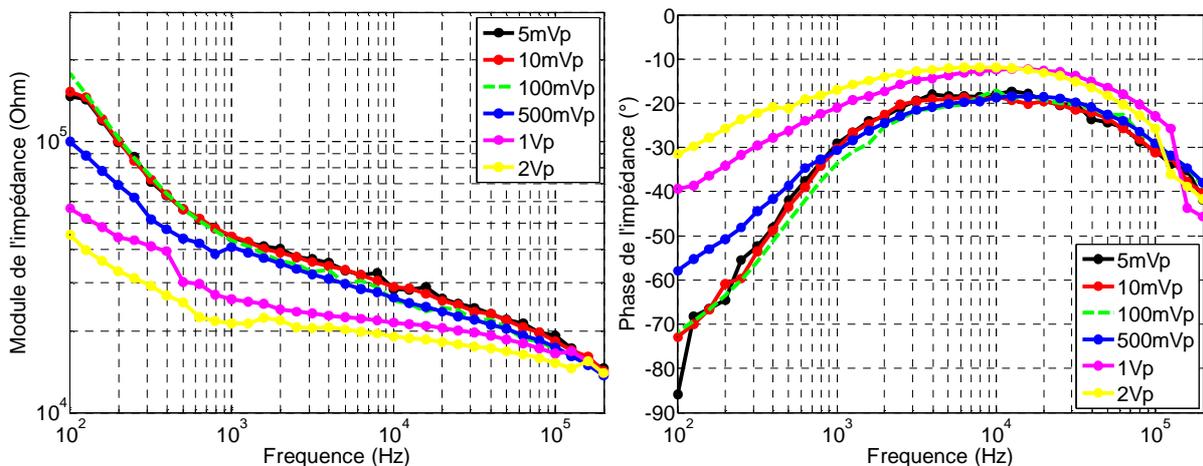


Fig. 10-10 : Sélection de spectres d'impédance réalisés avec la MEA RETINE dans le PBS avec une tension de balayage comprise entre 1 mVp et 2 Vp.

Les données de mesure ont été identifiées sur le même circuit électrique équivalent que celui utilisé pour la macroélectrode.

10.3.3.2 Etude de l'adaptation en milieu salin

Afin d'éviter de surcharger ce paragraphe, nous présentons ici uniquement la variation de la qualité de l'adaptation d'un signal triangulaire pour cinq niveaux de tension de consigne (1 mV à 3 V). Les résultats permettent d'étudier la variation de deux paramètres de l'adaptation : le contrôle de l'amplitude du signal dans le milieu et le contrôle de la forme. Le signal de consigne à transmettre dans le milieu est triangulaire, biphasique et répété à 130 Hz. Les résultats de simulation et d'expérience sont présentés Fig. 10–11. Les valeurs des amplitudes des signaux et des coefficients d'intercorrélation sont renseignées dans le Tableau 10-4. La valeur de résistance série est ajustée selon l'amplitude du signal de consigne afin d'obtenir un signal mesuré le moins bruité possible, tout en ne perturbant pas la stimulation.

Résistance série	Amplitude de $S_{Consigne}$	Amplitude estimée du signal transmis	Amplitude maximale de $S_{Généré}$	Rapport des amplitudes $r_{amp} = \frac{S_{Généré}}{S_{Consigne}}$	Corrélation entre $S_{Consigne}$ et $S_{Mesuré}$	Corrélation entre $S_{Généré}$ et $S_{Mesuré}$
5k Ω	1mV	1.1mV (10%)	29mV	29	91.2%	46.4%
1.8k Ω	10mV	11mV (10%)	295mV	29.5	97.7%	33.1%
100 Ω	500mV	415mV (17%)	1.4V	2.8	97.1%	47.8%
51 Ω	1V	729mV (27%)	2.95V	2.95	72.6%	87.8%
51 Ω	3V	3.01V (1%)	10.0V	3.33	68.3%	95.0%

Tableau 10-4 : Données relatives à l'adaptation du signal en milieu salin pour la MEA RETINE. Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'erreur réalisée sur l'amplitude du signal transmis.

Etude de l'évolution avec la tension de la qualité du contrôle des signaux dans le milieu

Nous analysons tout d'abord l'évolution de la qualité du contrôle des signaux dans le milieu en comparant les signaux mesurés et simulés. Les deuxième et troisième colonnes du Tableau 10-4 comparent l'amplitude du signal de consigne $S_{Consigne}$ et celle du signal transmis $S_{Transmis}$. L'écart entre ces amplitudes augmente, de 10 %@1 mV à 27 %@1 V, avec l'augmentation de l'amplitude de $S_{Consigne}$. La sixième colonne montre l'évolution de la corrélation des signaux $S_{Consigne}$ et $S_{Mesuré}$ avec l'augmentation de la tension. Un fort coefficient d'intercorrélation prouve que l'on contrôle la forme du signal délivré au milieu. Celui-ci varie de 97.7 %@10 mV à 68.3 %@3 V démontrant, comme attendu, que le contrôle sur le stimulus transmis diminue avec l'augmentation du niveau de tension. Cette corrélation est plus faible à 1 mV (91.2 %) car le signal $S_{Mesuré}$ est bruité (Fig. 10–11). Pour ces cas bruités, le calcul du coefficient d'intercorrélation a été effectué après filtrage des hautes fréquences et suppression des sections « planes ». Pour cela, un filtrage passe-bas ($f_c=1$ MHz) a été appliqué audit signal dans Matlab en post-traitement. De cette manière, à 1 mV, le coefficient d'intercorrélation remonte de 69.3 % à 91.2%, ce qui est cohérent.

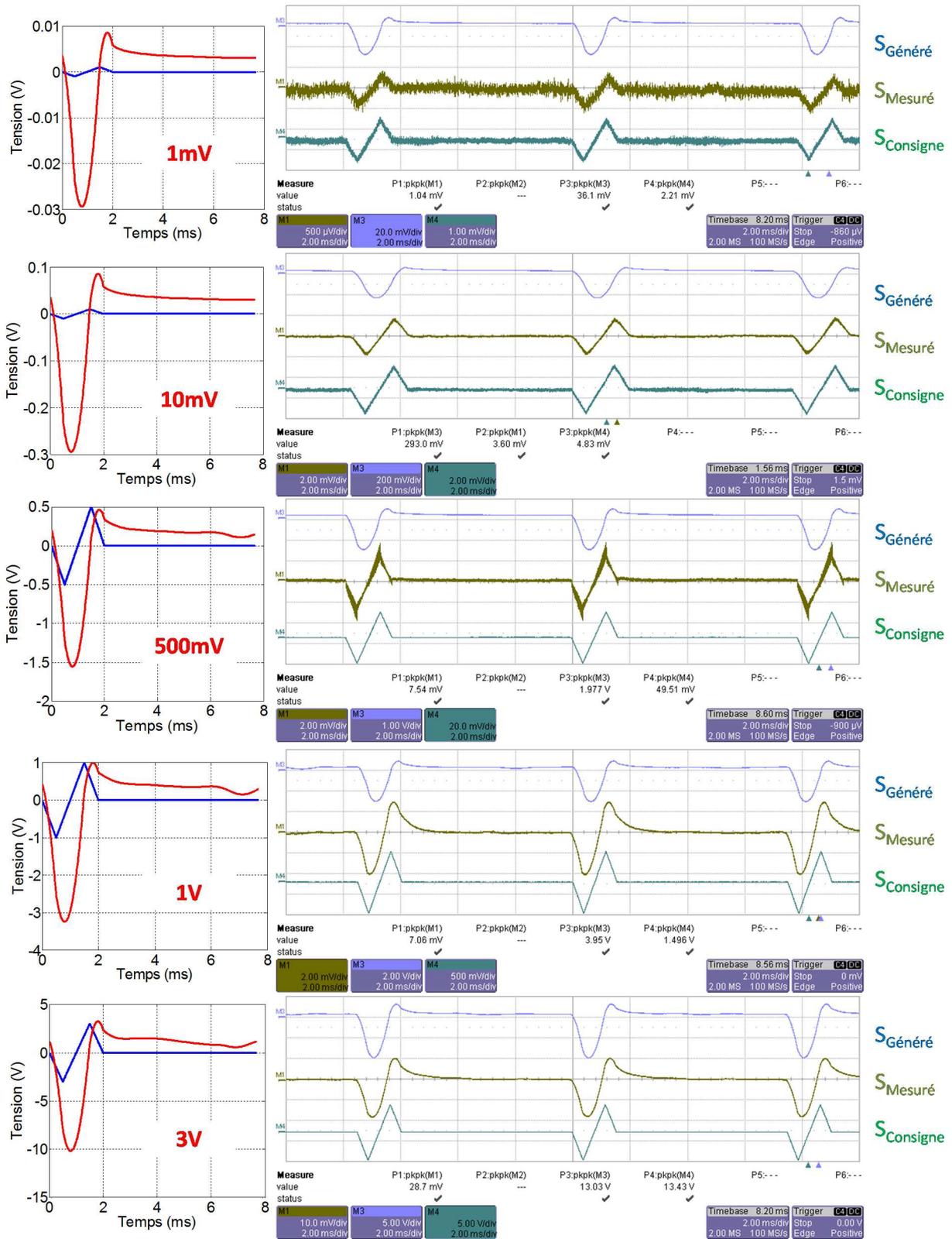


Fig. 10-11 : A gauche, résultat de simulation avec le signal de consigne triangulaire en bleu et le signal à générer en rouge et à droite, les acquisitions de l'oscilloscope pour un signal triangulaire biphasique répété à 130 Hz et dont l'amplitude varie entre 1 mV et 3 V.

Dans le cas à 3 V, l'écart entre l'amplitude de signal attendu et l'estimation en mesure est de 1 %. Ceci n'est pas en accord avec la tendance attendue et observée. Des observations ont été faites au microscope après ces expériences réalisées à fort niveau de tension, montrant la dégradation de certains des contacts (Fig. 10–12). Ces dégradations ont pour conséquence une modification de l'impédance, ce qui tendrait à expliquer le résultat non-cohérent obtenu pour une consigne de 3 V.

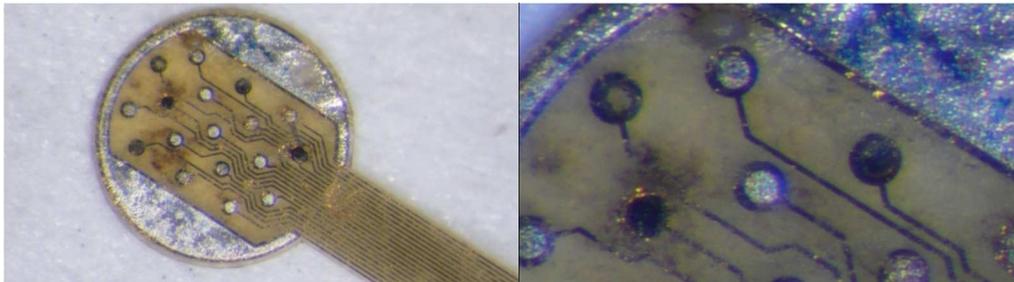


Fig. 10–12 : Photos de la MEA RETINE 17 plots après tests à fort niveau de tension.

Etude, en fonction de la tension, du filtrage induit par l'interface sur les signaux

Tout d'abord, nous calculons le rapport r_{amp} entre les amplitudes maximales des signaux générés et des signaux de consigne. Ce rapport diminue avec l'augmentation de la tension de consigne de $r_{amp}=27@1\text{ mV}$ à $r_{amp}\approx 3$ pour les forts niveaux de tension ($2.8@500\text{ mV}$, $2.95@1\text{ V}$ et $3.33@3\text{ V}$). Cette évolution de r_{amp} confirme qu'à forts niveaux de signal et aux fréquences de travail, c'est-à-dire la centaine d'hertz, le signal est moins atténué.

La dernière colonne du tableau illustre la diminution du filtrage lors du passage de l'interface. L'augmentation de la corrélation entre $S_{Génééré}$ et $S_{Mesuré}$, de $\Gamma_{XY}=46.4\%@1\text{ mV}$ à $\Gamma_{XY}=95.0\%@3\text{ V}$, montre que le filtrage est bien plus important aux basses tensions. Ces deux résultats sont cohérents avec l'évolution des spectres d'impédance de la Fig. 10–10 et avec les conclusions tirées de l'étude sur l'électrode Medtronic.

10.3.4 SYNTHÈSE DES TESTS EN MILIEU SALIN

A partir de ces tests en milieu salin, nous avons pu tirer certaines conclusions quant à la portée de la méthode d'adaptation proposée :

La mise en œuvre du banc d'adaptation de la stimulation dans le milieu salin a donné, dans l'ensemble, des résultats satisfaisants et cohérents avec nos attentes ; ils constituent une base solide pour les tests en milieu *in vivo* avec la MEA RETINE décrits dans la section suivante.

L'adaptation, très correcte pour les signaux de faible et moyen niveau, est limitée pour les forts niveaux de signal car la composante non-linéaire de l'impédance n'est pas correctement prise en compte ni par notre méthode et ni par le circuit électrique équivalent qui sert à adapter le signal généré. Les expériences ont montré une corrélation du signal transmis avec le signal de consigne inférieure à 70 % pour des amplitudes supérieures à 5.5 Vp pour la macroélectrode et 1.4 Vp pour la microélectrode.

Pour une amplitude de consigne donnée, la qualité de l'adaptation dépendra de la forme d'onde de consigne. Puisque le contenu fréquentiel est variable d'une forme d'onde à une autre, le niveau de signal maximal requis en sortie du stimulateur varie également. Ceci implique une participation variable des phénomènes non-linéaires et donc une qualité de contrôle variable selon la forme d'onde.

L'utilisation de la méthode peut induire l'application de signaux de fortes amplitudes. Un contrôle conscient de la part de l'expérimentateur doit donc être requis. Une étude au cas par cas de la dégradation des électrodes et des tissus en fonction de la bande de fréquence et du niveau de tension de balayage permettrait également de déterminer la gamme dynamique de sécurité des signaux de stimulation.

L'étude avec la macroélectrode tend à montrer une limite d'utilité de la méthode d'adaptation pour les applications mettant en œuvre des électrodes de grande surface et des niveaux de signaux importants.

10.4 TESTS EN MILIEU *IN VIVO*

Cette section présente tout d'abord la dernière étape de la validation de notre méthode, dans le milieu *in vivo*. Puis, en s'appuyant sur cette validation amont, des tests fonctionnels sur la rétine du rat sont décrits. Les résultats, préliminaires, montrent des activations corticales variables selon les types de signaux utilisés (carré, triangle) et selon s'ils ont été adaptés ou non.

10.4.1 PREUVE DE CONCEPT EN MILIEU *IN VIVO*

La contrainte principale rajoutée lors des tests *in vivo* est liée au travail sur l'animal. Le rat doit rester dans un état stable pour procéder aux tests. Ceux-ci doivent donc être réalisés le plus brièvement possible après implantation de la MEA et leur répétition doit être limitée au minimum nécessaire. Lors des tests fonctionnels qui associent deux expériences, la nôtre et celle de l'INT, cette contrainte est encore plus forte et limite le plan d'expérience. Enfin, l'expérimentation dans un environnement très contrôlé électriquement du fait de la sensibilité des appareils de mesure (cage de faraday, table d'opération reliée à la terre etc...) constitue une deuxième contrainte, plus faible, mais qui impacte tout de même la mesure d'impédance (§10.4.1.2).

10.4.1.1 Banc de test et protocole expérimental

Le banc de test mis en œuvre est le même que celui utilisé dans le milieu salin (Fig. 10-13). Différentes résistances série sont intégrées dans le montage afin de permettre une adaptation au cas par cas si les niveaux d'impédance sont très variables.

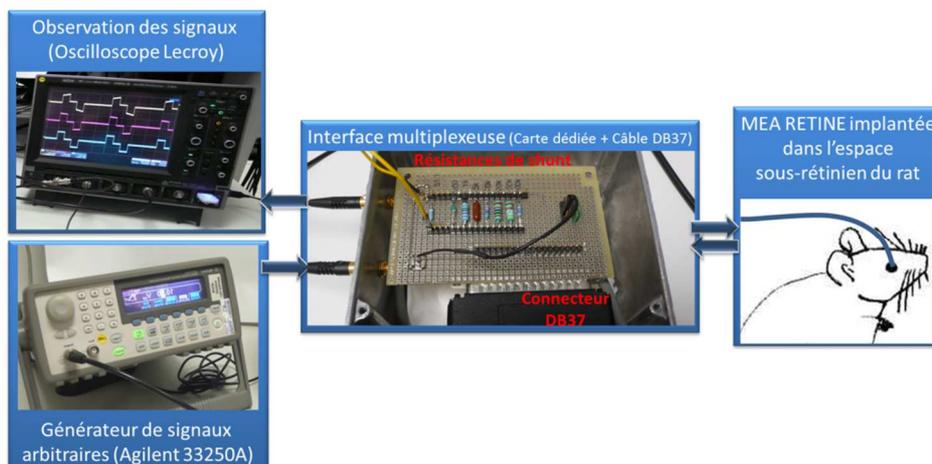


Fig. 10-13 : Banc de test en milieu *in vivo*.

Le protocole expérimental est le suivant :

- Implanter la MEA RETINE dans l'espace sous-rétinien du rat (S. Roux, INT).
- Valider la stabilisation de la MEA par un suivi temporel du spectre de l'impédance.
- Réaliser des spectroscopies d'impédance entre 1 mV et 2 Vp avec le potentiostat SP240.
- Traiter les données (Identification sur un circuit électrique équivalent comprenant un CPE, et calcul de la fonction de transfert).
- Calculer le signal à générer à partir de la méthode d'inversion directe, prendre en compte les non-linéarités et charger le signal dans le générateur.
- Procéder aux tests et acquérir les signaux à l'oscilloscope.

10.4.1.2 Données expérimentales *in-vivo*

L'étape la plus sensible dans le protocole expérimental est l'acquisition des données d'impédance. En effet, nous avons montré que sans ces données, il est impossible de connaître précisément le signal réellement délivré au milieu. De même qu'en milieu salin, les spectres d'impédance ont été réalisés entre 1 mVp et 2 Vp (16 niveaux de tension). La Fig. 10-14 présente une sélection de ces courbes.

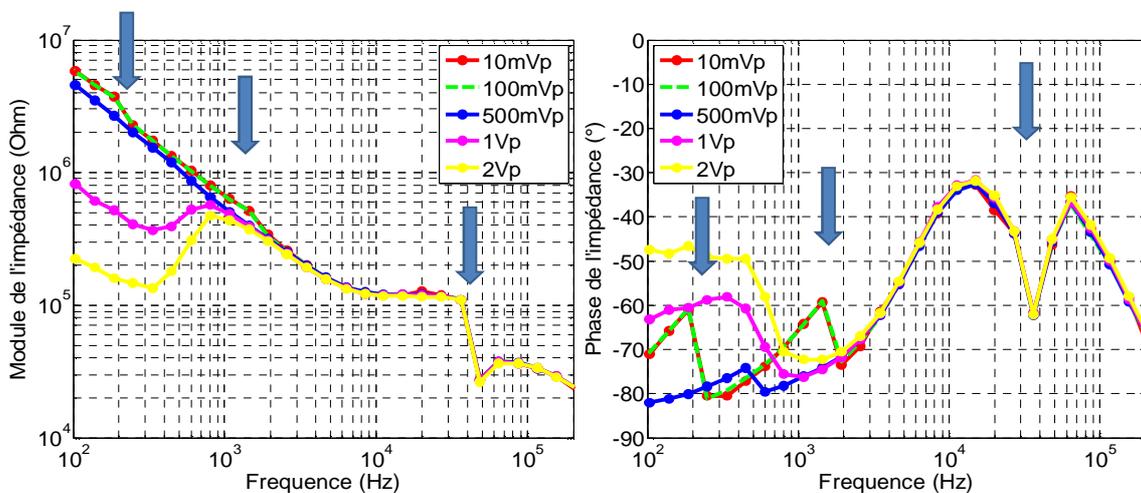


Fig. 10-14 : Sélection de spectres d'impédance réalisés avec la MEA RETINE implantée chez le rat avec une tension de balayage comprise entre 1 mVp et 2 Vp. Les flèches bleues indiquent les sauts

Les courbes obtenues présentent des discontinuités importantes (flèches bleues) à la fois sur le module et la phase de l'impédance. Nous avons constaté que ces perturbations apparaissent lors des changements de calibre du module de mesure d'impédance dans le potentiostat. Ceci est mis en évidence en représentant le courant de sortie du potentiostat et les spectres de module et de phase en fonction de la fréquence (Fig. 10-15). Le spectre exemple est celui réalisé à 100 mVp.

La courbe verte représente les niveaux de courant utilisés pour réaliser la mesure d'impédance. Les « sauts » ont bien lieu à la fréquence exacte des changements de calibre.

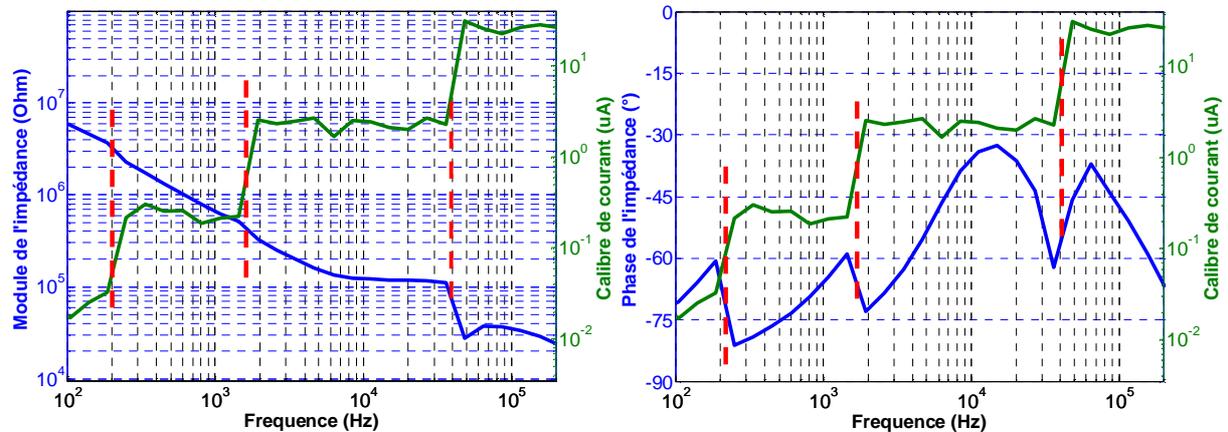


Fig. 10-15 : Mise en évidence du problème de stabilité du potentiostat lors des changements de calibre.

Ce phénomène problématique, n'a pas pu être reproduit sur paillasse. Notre hypothèse est que la présence d'une fuite de courant depuis le rat vers la terre déstabilise le module de mesure. En effet, le rat repose sur un support métallique vissé sur le banc de mesure qui est lui-même entièrement relié à la terre. Les architectures des modules d'impédance étant différents d'un modèle de potentiostat à l'autre, il est possible que, d'après la société Bio-Logic, seul le modèle SP240 utilisé ici soit affecté. Une solution serait d'isoler le rat mais d'une part, cela est peu compatible avec les contraintes opératoires ou de mesure de l'INT et d'autre part, les essais pour rendre flottant le potentiel électrique du rat n'ont pas donné de résultats concluants.

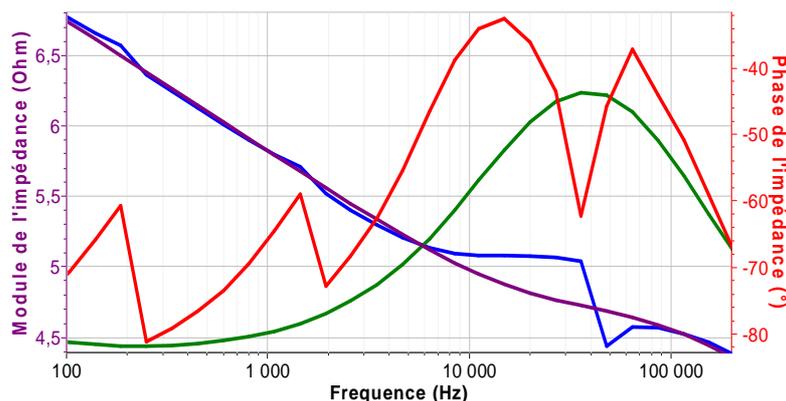


Fig. 10-16 : Spectre bruité (module en bleu et phase en rouge) et identification par un circuit électrique équivalent (module en violet et phase en vert).

Finalement et malgré ce problème non résolu, comme seul le modèle SP240 offre la possibilité de réaliser des mesures à forte tension, nous avons utilisé et traité les données « bruitées » pour réaliser l'identification. (Fig. 10-16). Le meilleur critère des moindres carrés obtenu

est de 2. Les données sont trop bruitées pour être correctement représentées par le CEE et l'identification ne nous a permis ici que d'obtenir un gabarit approximatif des spectres d'impédance. On peut anticiper que le contrôle de l'amplitude et de la forme du signal transmis au milieu sera plus qualitatif que quantitatif.

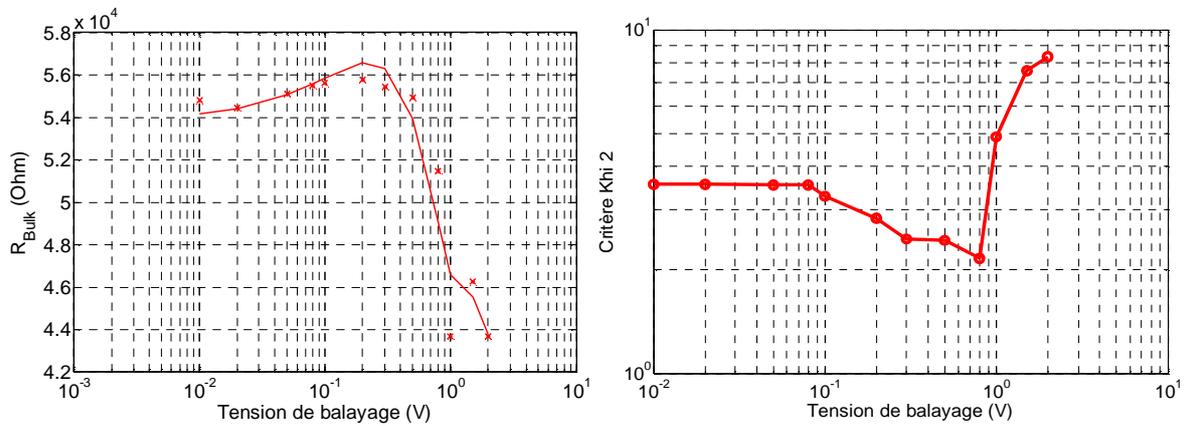


Fig. 10-17 : Variation de la résistance de bulk (à gauche) et du critère des moindres carrés (à droite) avec la tension de balayage de la spectroscopie d'impédance

Notons la valeur de 55 kOhm pour la résistance R_{Bulk} (Fig. 10-17, gauche), valable jusqu'à 500 mV, qui permettra par la suite d'estimer l'amplitude du signal dans le milieu à partir du signal mesuré sur la résistance série (Equation 10-4).

10.4.1.3 Etude de l'adaptation en milieu *in vivo*

Dans ce paragraphe, nous présentons la variation de la qualité de l'adaptation d'un signal carré pour la MEA RETINE implantée sous la rétine du rat. Cette étude est réalisée pour trois niveaux de tension du signal de consigne carré (50 mV, 100 mV et 1 V). De cette manière, nous renforçons les analyses préliminaires réalisées en milieu salin. Les paramètres du signal choisis sont ceux que l'INT utilise classiquement dans ses expériences. Le signal de consigne est carré, biphasique et répété à 80 Hz. La durée des phases cathodique et anodique est de 1 ms. Une résistance série de 50 k Ω est utilisée pour réaliser les mesures. Les résultats de simulation et d'expérience sont présentés Fig. 10-18. Les calculs d'intercorrélations des signaux sont renseignés dans le Tableau 10-5.

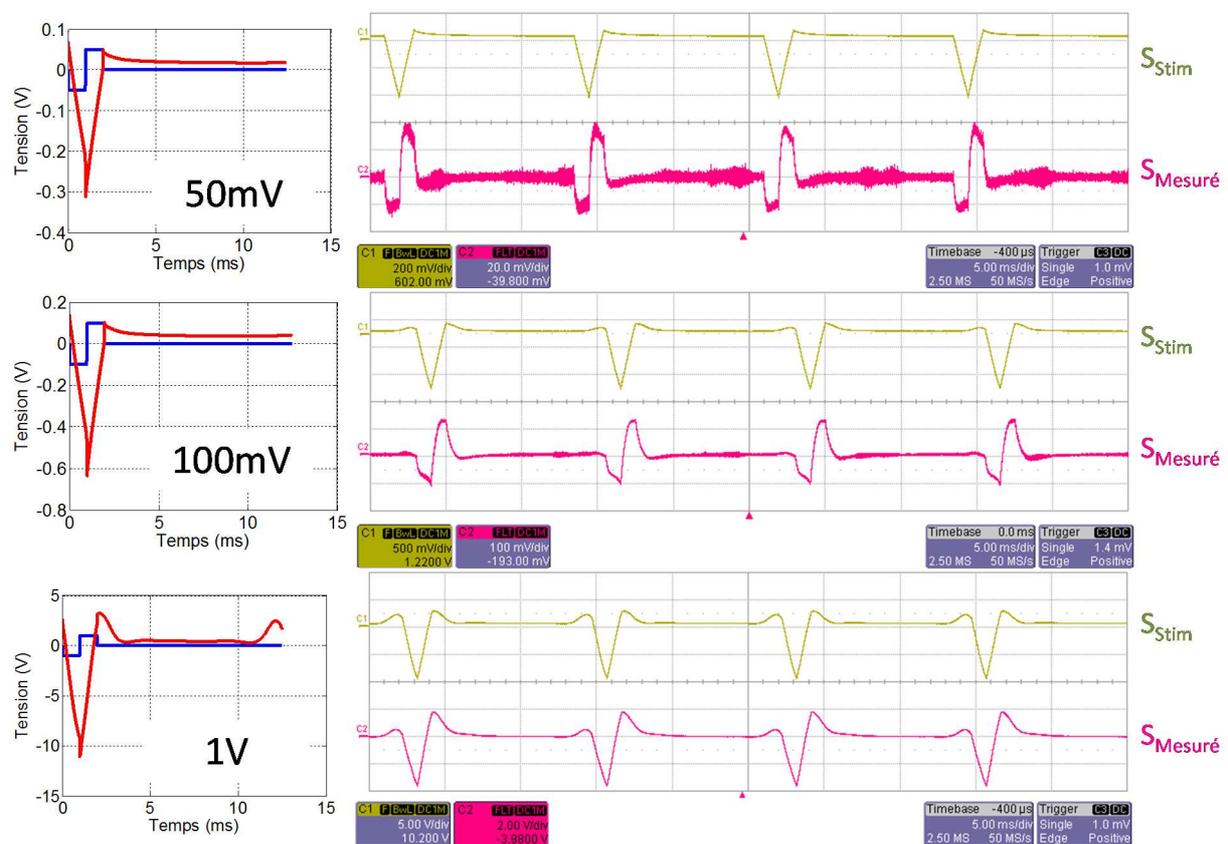


Fig. 10-18 : Acquisitions de l'oscilloscope pour un signal carré biphasique répété à 130 Hz dont l'amplitude varie entre 1 mV et 3 V.

Graphiquement, on constate sur la Fig. 10-18 une diminution progressive du contrôle de la forme d'onde transmise dans le milieu avec l'augmentation de la tension. Cette évolution se retrouve dans le coefficient d'intercorrélations entre les signaux $S_{Consigne}$ et $S_{Mesuré}$ qui varie de 93.2 %@50 mV, 73.0 %@100 mV à 27.0 %@1 V. Les calculs de l'erreur commise sur l'amplitude du signal transmis montrent également une perte du contrôle du signal transmis à forte tension avec 275 % d'erreur pour une consigne de 1 V. Ces résultats confirment la tendance observée en

milieu salin d'un moins bon contrôle du signal délivré pour de forts niveaux de tension. On ajoutera ici que le fait que les mesures d'impédance aient été perturbées a très probablement abaissé les performances atteignables avec notre méthode.

Amplitude de $S_{Consigne}$	Amplitude estimée du signal transmis	Amplitude maximale de $S_{Génééré}$	Rapport des amplitudes $r_{amp} = \frac{S_{Génééré}}{S_{Consigne}}$	Corrélation entre $S_{Consigne}$ et $S_{Mesuré}$	Corrélation entre $S_{Génééré}$ et $S_{Mesuré}$
50mV	44mV (12%)	400mV	8	93.2%	4.01%
100mV	110mV (10%)	900mV	9	73.0%	37.2%
1V	2.75V (275%)	10V	10	27.0%	95.3%

Tableau 10-5 : Données relatives à l'adaptation du signal en milieu *in vivo* pour la MEA RETINE.

L'évolution du rapport r_{amp} des amplitudes des signaux $S_{Consigne}$ et $S_{Génééré}$ ne présente pas la même tendance que pour le milieu salin. Dans le cas *in vivo*, r_{amp} augmente avec l'augmentation de la tension. A l'inverse, nous retrouvons une évolution identique de la correspondance entre les signaux $S_{Génééré}$ et $S_{Mesuré}$. Graphiquement (Fig. 10–18), nous remarquons que pour un signal de consigne de 1 V, les gabarits des signaux $S_{Génééré}$ et $S_{Mesuré}$ sont équivalents et le coefficient d'intercorrélacion varie de 4.01 %@50 mV à 95.3 %@1 V.

De ces tests en milieu *in vivo*, nous concluons que :

- Les approximations commises lors des mesures d'impédance et de l'identification ne permettent pas d'analyser pleinement ces résultats comme en milieu salin.
- Néanmoins, les tendances relevées dans le milieu salin ont été en général confirmées notamment l'impact de l'augmentation du niveau de signal sur la diminution du contrôle de la forme d'onde transmise et sur la diminution du filtrage de l'interface (pour les signaux contrôlés en tension).
- En dépit des données de travail imparfaites, l'adaptation a donné des résultats assez satisfaisants pour les faibles niveaux de tension ($\Gamma_{xy} > 90$ %, erreur de 12 % sur l'amplitude) qui sont par ailleurs cohérents avec les résultats obtenus en milieu salin.

Ces résultats sont suffisants pour autoriser une expérience fonctionnelle *in vivo* détaillée dans le paragraphe suivant.

10.4.2 TESTS FONCTIONNELS

L'objectif des tests fonctionnels présentés dans ce paragraphe est de montrer l'importance de la connaissance du stimulus ayant déclenché un effet donné. Pour cela nous couplons notre système d'adaptation de la stimulation au banc de test de l'INT qui permet la comparaison des impacts de stimuli optiques et électriques sur le cortex visuel primaire du rat.

10.4.2.1 Banc de test et protocole de stimulation

L'équipe de F. Chavane réalise à l'INT des expériences de stimulation rétinienne sur des rats. Dans un premier temps, au moyen d'une caméra CCD, ils identifient les zones d'activation du cortex visuel primaire V1 par détection des échanges d'oxygène dans ledit cortex en fonction de patterns lumineux présentés au rongeur. Puis dans un second temps, une MEA RETINE implantée derrière la rétine (espace sous-rétinien) permet d'essayer de recréer ces activations avec des stimuli électriques. L'analyse des images enregistrées par la caméra CCD permet de valider les activations semblables/dissemblables entre les stimuli lumineux et électriques. C'est grâce à ce partenariat que les expériences *in vivo* réalisées avec les MEA RETINE ont pu être effectuées.

Le banc de test de l'INT est basé sur l'utilisation d'un appareil de stimulation commercial, le système BIOMEA (Bio-Logic). Celui-ci permet de délivrer des stimuli contrôlés en courant de +/-400 μ A. Il permet également de synchroniser l'émission des stimuli électriques et les acquisitions d'une caméra pointée sur le cortex visuel du rat [86].

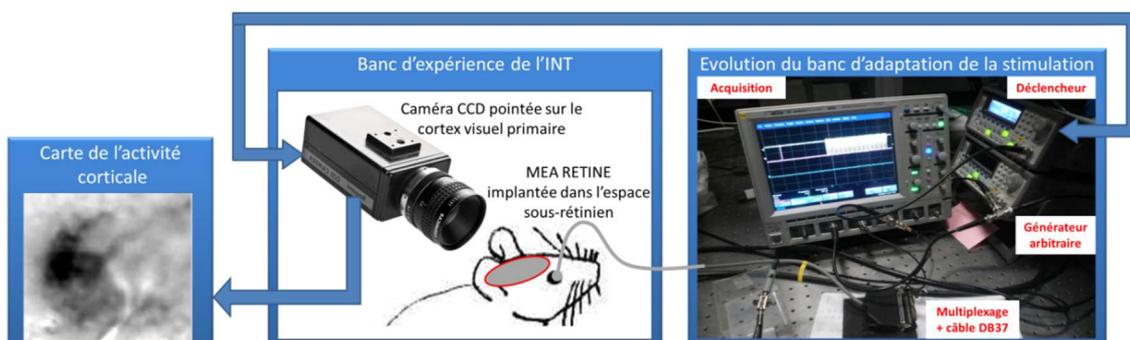


Fig. 10-19 : Couplage du banc d'expérience de l'INT et du système d'adaptation de la stimulation.

Pour intégrer notre système à la place du système BIOMEA, le banc a été adapté tel que présenté sur la Fig. 10-19. Le signal « trigger » de sortie de la caméra, qui annonce que l'enregistrement peut commencer, est relié à l'entrée « trigger » d'un générateur Agilent. La sortie de ce générateur déclenche, avec un retard de 700 ms, un signal « trigger » d'une part vers la caméra et d'autre part vers un deuxième générateur Agilent dans lequel la forme d'onde a été programmée.

10.4.2.2 Adaptation du pattern de stimulation

Le pattern utilisé à l'INT est un signal carré biphasique répété à 80 Hz pendant 1 s. La phase cathodique vient avant la phase anodique et chacune dure 1 ms. Ces tests n'ont été réalisés en même temps que la précédente expérience; les résultats notamment sur la qualité de l'adaptation sont différents. Du fait des contraintes opératoires et de temps, peu d'expériences et d'acquisitions ont été réalisées en dehors de celles présentées ici.

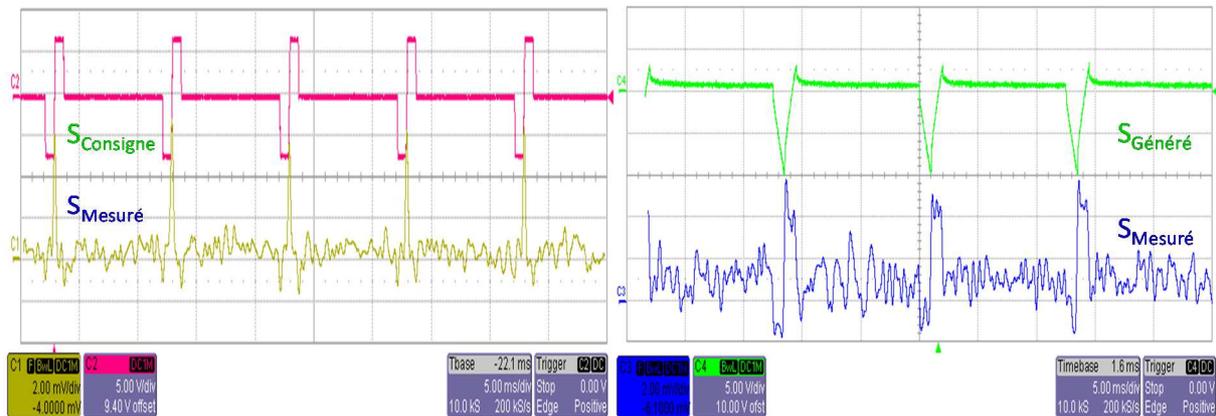


Fig. 10-20 : A gauche, capture d'écran de l'oscilloscope pour le cas de stimulation de référence et à droite pour le cas de stimulation adaptée dans le cas d'un signal carré.

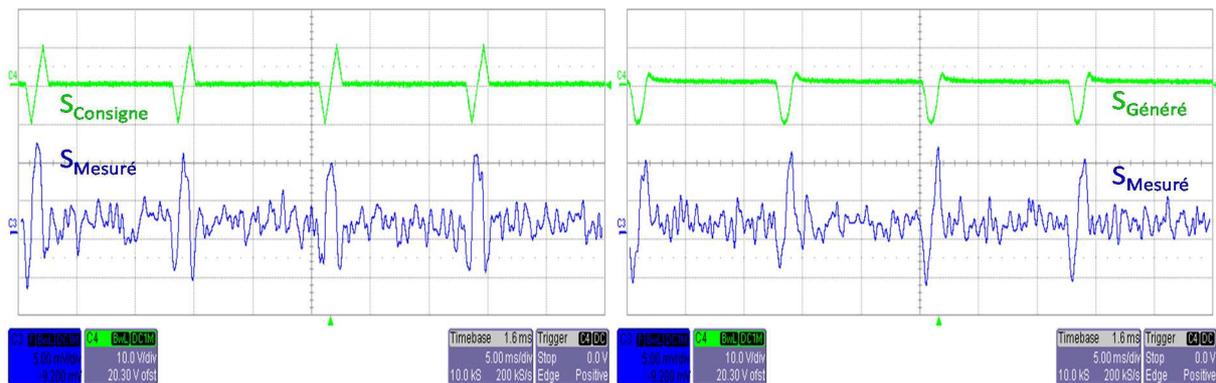


Fig. 10-21 : A gauche, capture d'écran de l'oscilloscope pour le cas de stimulation de référence et à droite pour le cas de stimulation adaptée dans le cas d'un signal triangulaire.

Nous avons défini l'amplitude de la consigne à 1 V. Pour obtenir cette consigne dans le milieu, le signal à générer doit avoir une excursion de tension de 12.6 V pour le signal carré et le signal triangle. Afin d'avoir une référence, nous avons appliqué le signal de consigne avec la même amplitude sans l'adapter et avons réalisé les mêmes acquisitions.

On peut voir sur les Fig. 10-20 et Fig. 10-21 que les signaux sont très bruités. Cela est dû au fait que le signal mesuré est à la limite du seuil de détection de l'appareil car la résistance série doit rester négligeable.

Les coefficients d'intercorrélation entre $S_{Consigne}$ et $S_{Mesuré}$ et le signal mesuré sont de: $\Gamma_{XY}=80.7\%$ dans le cas du signal carré et $\Gamma_{XY}=88.5\%$ dans le cas du signal triangulaire, ce qui est satisfaisant compte tenu de l'amplitude du signal de consigne.

10.4.2.3 Les acquisitions corticales

Protocole et contexte

Pour obtenir suffisamment de données lors des acquisitions corticales, le pattern (80 Hz pendant une seconde) est répété et l'enregistrement effectué à 20 reprises. Pour améliorer la détection de l'activité, une mesure différentielle est effectuée. Ainsi, un niveau de référence, dit « vide », est également enregistré à 20 reprises pour chaque stimulation. Pour assurer que des stimuli optiques ne perturbent pas l'expérience, le rat possédant a priori une rétine saine, celle-ci est réalisée dans un environnement sans lumière.

Pour analyser les résultats, il faut tout d'abord introduire quelques notions sur le fonctionnement du système visuel et les problématiques de la réhabilitation fonctionnelle de la rétine. L'organisation du cortex visuel est rétinotopique (Fig. 10-22). Cela signifie que la localisation spatiale d'une réponse corticale à un stimulus visuel dans une portion du champ visuel donné sera proche de celle induit par un stimulus visuel adjacent au premier dans le champ visuel. Ainsi, un stimulus visuel très large active une large zone de la rétine et par conséquent une large zone dans le cortex visuel et inversement.

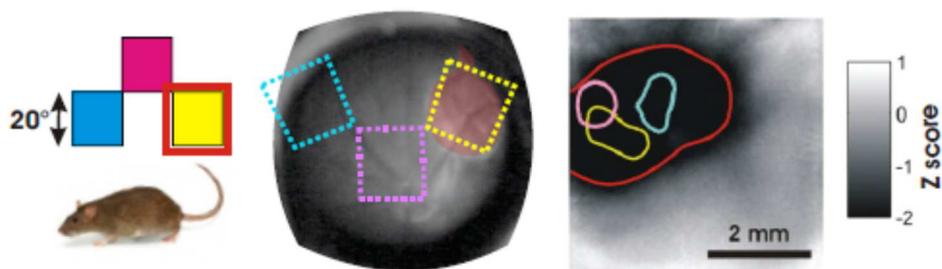


Fig. 10-22 : Illustration du concept de rétinotopie (crédit S. Roux).

La réhabilitation fonctionnelle de la rétine suppose que l'on vient suppléer les photorécepteurs défectueux à l'aide d'un implant capables de délivrer des stimuli électriques pouvant reproduire des activations neuronales équivalentes dans le cortex visuel à celles générées par des stimuli lumineux. Le problème majeur se situe au niveau de la résolution spatiale que la technologie actuelle peut produire (Fig. 10-23, gauche). En effet, les implants les plus denses intègrent au maximum un millier de contacts [120], [121], alors que la rétine possède environ une centaine de millions de photorécepteurs. Le deuxième problème que nous avons adressé dans les tests fonctionnels est l'augmentation de la focalisation de l'activation corticale (Fig. 10-23, droite).

Plus l'activation sera fine plus le « pixel » activé dans la rétine sera petit. Il est évident que diminuer l'amplitude des signaux induit une focalisation de l'activation cependant le niveau de signal transmis risque de devenir insuffisant pour activer les cellules.

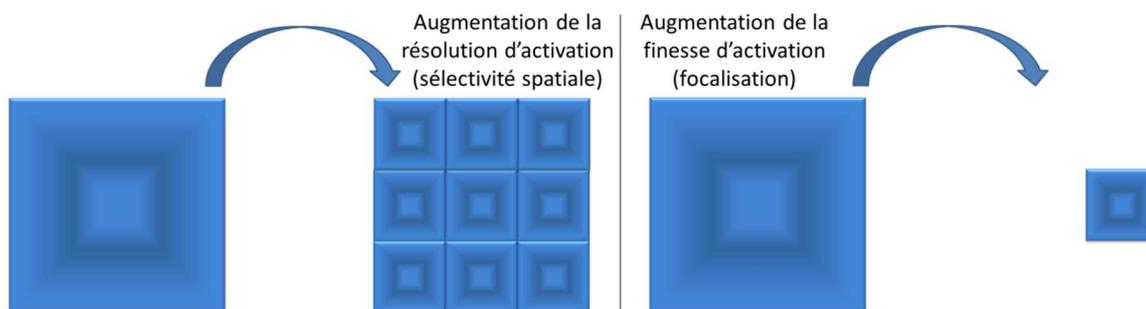


Fig. 10-23 : Illustration de la sélectivité spatiale et de la focalisation des activations.

Résultats

La Fig. 10-24 présente les résultats d'acquisitions corticales effectuées pour les signaux de référence et les signaux adaptés. Les résultats des tests fonctionnels montrent que l'adaptation du signal a permis de focaliser l'activation avec un signal carré mais qu'elle a élargi la zone d'activation pour un signal triangulaire.

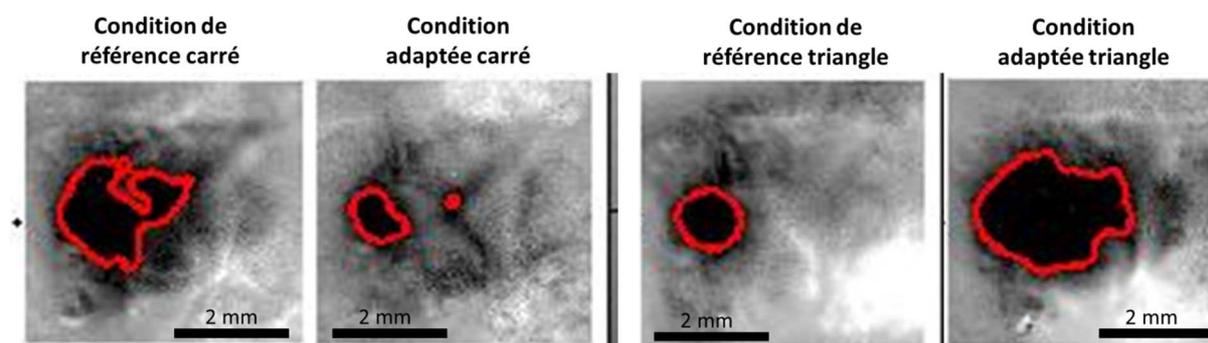


Fig. 10-24 : Acquisitions corticales pour le signal carré à gauche, et pour le signal triangulaire à droite (Figures fournies par l'INT, remerciements S. Roux).

Dans le cas du signal carré, la zone d'activation corticale (zone foncée cerclée de rouge) est plus importante de 397 % entre signal de référence et signal adapté ; la focalisation a été améliorée d'un facteur 4. A l'inverse, les résultats pour le signal triangulaire montrent que l'activation corticale est plus focalisée, d'un facteur 4, dans le cas du signal de référence.

Surface d'activation corticale (mm ²)	Carré	Triangle
Référence	3.14	1.13
Adapté	0.79	4.52

Tableau 10-6 : Surfaces d'activation corticales pour les quatre configurations testées.

Discussion

Le premier résultat important est la connaissance de la forme qui a déclenché l'effet, que le signal soit adapté ou non. En effet, à notre connaissance, de tels tests n'ayant pas été conduits auparavant, il est difficile de déterminer avant expérience quels seront les stimuli efficaces.

Sur le plan énergétique, si l'on considère qu'obtenir une activation plus focalisée est nécessaire et que celle-ci doit être répétée fréquemment par le stimulateur, on peut prétendre que choisir le signal le moins coûteux énergétiquement permettra d'augmenter la durée de vie de l'implant. Ici on aura le choix entre le signal carré adapté ou le signal de référence triangle.

Sur le plan fonctionnel, grâce à l'utilisation de cette méthode, il est envisageable qu'après de nombreux tests, une forme idéale pour une action spécifique soit déterminée. Ce résultat sera indépendant du type de stimulateur et du type d'électrode utilisés. De plus, l'actualisation des données de l'impédance au cours de la vie de l'implant permettra de continuer à transmettre exactement la forme d'onde sélectionnée et donc de retrouver, a priori, la même activation que précédemment.

Ces résultats préliminaires encourageants devront donc être reproduits et étendus à de nouvelles formes d'onde. Les paramètres tels que la fréquence de répétition, les largeurs de phases, la symétrie des phases et l'amplitude du signal peuvent également être ajustés.

10.5 SYNTHÈSE

Dans ce chapitre, nous avons validé expérimentalement notre nouvelle méthode de stimulation assurant le contrôle du signal (forme et amplitude) transmis au milieu à partir des données de mesure d'impédance. Grâce à ces validations, sur des maquettes électriques puis en milieu salin, et en milieu *in vivo*, ainsi que par quelques tests fonctionnels, plusieurs conclusions ont pu être tirées sur les apports et les limites de cette méthode :

Les tests ont montré qu'à bas niveau de signal, la forme du signal transmis était corrélée à 95 % avec celle du signal de consigne. L'erreur sur l'amplitude était en général autour de 10 %.

Cependant, la méthode est limitée par sa capacité à modéliser les phénomènes non-linéaires du système par le circuit électrique équivalent qui représente l'impédance. Une dégradation de la qualité du contrôle du signal transmis a été observée pour des tensions supérieures à 5 Vpp pour la macroélectrode et à 1.4 Vpp pour la microélectrode.

Il a également été observé que lors de l'adaptation, les amplitudes que devaient fournir le générateur de signaux étaient parfois très importantes, notamment pour les microélectrodes. Ceci renvoie au fait que l'adaptation étant limitée par les possibilités du système, celui-ci devra être dimensionné en conséquence et que d'autre part en fonction des niveaux maximum délivrables par le système, un contrôle de l'utilisateur sera nécessaire sous peine de dégrader l'électrode et le tissu.

Les expériences fonctionnelles menées ont permis de démontrer l'intérêt de connaître et maîtriser la forme qui déclenche l'effet. La poursuite de la collaboration du CEA-Leti avec l'INT permettra d'assurer la répétabilité des résultats fonctionnels obtenus et la formalisation des patterns de stimulation les plus efficaces pour l'application de stimulation sous-rétinienne.

Chapitre 11: PERSPECTIVES D'INTEGRATION D'UNE STIMULATION ELECTRIQUE MULTI- APPLICATION

Dans ce chapitre, nous présentons, dans l'objectif d'une intégration de cette méthode, une proposition d'architecture d'un système de stimulation multi-applications. Nous décrivons l'architecture fonctionnelle du système et les blocs qui la composent. Les spécifications du système sont extraites de la littérature et de simulations numériques. Dans la dernière section du chapitre, nous présentons une implémentation de cette architecture dans Matlab/Simulink qui permet de valider les choix d'implémentation et le dimensionnement.

11.1 INTRODUCTION

Dans les chapitres précédents, nous avons proposé une nouvelle méthode de stimulation basée sur le traitement des données de l'impédance du système électrode-milieu environnant (SEME). Cette méthode a été validée, à partir d'appareils commerciaux, sur des maquettes électroniques représentant le milieu *in vivo*, en milieu salin et finalement en milieu *in vivo*.

Au-delà de cette preuve de concept, notre objectif final est la mise en œuvre dans un système intégré, et donc implantable, de cette méthode d'adaptation de la stimulation. L'objectif premier n'étant pas la commercialisation du système mais plutôt la proposition d'un outil de recherche polyvalent et adaptable, il est prévu d'adresser le maximum d'applications possibles (cœur, cerveau, nerf, cochlée et rétine). Ce système permettra dans un premier temps de valider la méthode pour plusieurs applications, puis autorisera les biologistes spécialisés dans chacune de ces applications à rechercher les formes d'onde optimales pour leurs objectifs.

11.2 CARACTERISTIQUES DES PRINCIPALES APPLICATIONS

De nombreux progrès ont été réalisés autour de la miniaturisation des appareils électroniques et des électrodes utilisés pour la stimulation électrique implantée. La synthèse présentée dans cette section n'a pas pour but d'être exhaustive. Elle nous permet d'extraire les gammes de tension et de courant couvrant l'ensemble des applications et d'étudier la gamme de surface d'électrode à adresser, ce qui nous permettra d'anticiper la gamme d'impédance vue en sortie du système multi-application.

11.2.1 LA STIMULATION CARDIAQUE

11.2.1.1 Données commerciales

Un rapport de l'HAS [122], daté du 20 décembre 2006, donne les spécifications minimales pour les défibrillateurs implantables. La tension maximale est fixée à 2.5 V. La durée de l'impulsion carrée conseillée est de 0.5 ms avec une fréquence de répétition de 1 à 2 Hz. Le tableau ci-dessous présente les spécifications de quelques modèles commerciaux.

Fabricant, Modèle	Mode	Amplitude (V@A ou A@V)	Largeur d'une phase (ms)	Fréquence de répétition (Hz)
SJM, Accent™ SR RF [123]	Tension	0.25V-7.5V@n.c.	0.05-1.5	0.5-3
SJM, Accent™ MRI Pacemaker [123]	Tension	0.25-7.5V@n.c.	0.05-1.5	0.5-3
Medtronic, 8042 In Sync III [124]	Tension	2.5-5V@n.c.	0.4	1-2
Boston Scientific COGNIS® [125]	Tension	0.1-7.5V@n.c.	0.1-2.0	0.5-3

Tableau 11-1 : Spécifications des implants dédiés à la stimulation cardiaque.

11.2.1.2 Données académiques

Bien que la preuve de concept ne soit plus à faire de nombreuses améliorations sont encore étudiées.

En 2005, Whittington et al. de Stanford ont développé un système en boucle fermée qui permet d'ajuster la stimulation électrique en fonction de la mesure des signaux électrophysiologiques émis par les cellules cardiaques [126]. Le stimulateur, en tension ou courant, utilise un générateur de signaux biphasiques (11 bits de précision et 1 bit de signe). La tension de sortie

est limitée en mode courant à ± 2.5 V (courant limité à 10mA en mode tension) pour éviter la dégradation des électrodes et/ou du tissu. La résolution temporelle des stimuli est de 0.8 μ s. La fréquence de répétition des impulsions varie de 0.3 Hz à environ 10 Hz et la largeur de phase des impulsions peut être programmée de 20 μ s à plusieurs secondes.

Lee et al., ont développé en 2011 une version intégrée d'un stimulateur cardiaque qui propose également de faire de la mesure de signaux biologiques [127]. La voie de stimulation est composée de deux étages. Le premier étage est un générateur en tension (4 bits) alimenté sous 1.3 V afin de limiter sa consommation énergétique. Le deuxième étage est le générateur d'impulsions, alimenté sous 3.2 V par une pompe de charge. Les stimuli peuvent durer entre 62.5 μ s et 1.94 ms et être délivrés à une fréquence variant entre 0.5 Hz et 31.25 Hz.

11.2.2 LA STIMULATION COCHLEAIRE

11.2.2.1 Données commerciales

Ces stimulateurs possèdent les fréquences de répétition les plus élevées car ils doivent reproduire des signaux similaires à ceux correspondants aux sons naturels dans la bande passante fréquentielle d'écoute de l'oreille humaine [20 Hz ; 20 kHz]. Certains ont des fréquences de répétition bien au-delà de cette capacité pour rendre compte simultanément de très nombreuses sources sonores. Le tableau récapitulatif des spécifications pour quatre modèles de constructeurs différents est présenté ci-dessous [128].

Fabricant, Modèle	Mode	Amplitude	Largeur d'une phase	Fréquence de répétition
Cochlear America, Nucleus5	Courant	0.01-1.75mA@n.c.	12-400 μ s	Jusqu'à 31.5kHz
Medtronic, Sonata implant	Courant	0-1.2mA@n.c.	--	Jusqu'à 51kHz
Advanced bionics ,Clarion HiRes 90K	Courant	0-1.9mA@n.c.	--	Jusqu'à 83kHz
Cochlear Freedom Nucleus Freedom	Courant	0-1.75mA@n.c.	--	Jusqu'à 32kHz

Tableau 11-2 : Spécifications des implants dédiés à la stimulation cochléaire.

11.2.2.2 Données académiques

En 1996, Zierhofer et al. présentent un stimulateur cochléaire intégré multivoies [129]. Il permet de délivrer plus de dix milles impulsions biphasiques symétriques par seconde sur huit voies simultanément. La gamme de stimulation proposée est [1.5 μ A ; 1.5 mA] sous une tension d'alimentation de 5.6 V.

M. Ghovanloo (Georgia Institute of Technology) et K. Najafi (Université du Michigan) développent depuis dix ans des stimulateurs électriques multi-applications (rétine, cochlée et cortex) [107], [108], [130]–[132]. En 2005, ils présentent un système de stimulation intégré pour la stimulation cochléaire/rétinienne [132]. Le système est contrôlé par un DAC de 5 bits et a une dynamique de 115 mV à 3.6 V.

L'équipe dirigée par R. Shepherd à Melbourne a proposé en 2007 un stimulateur implantable pour l'expérimentation chez le petit animal [133]. Le stimulateur alimenté sous 5 V offre une gamme de courant 100-500 μ A avec des largeurs d'impulsions de 15 à 250 μ s.

11.2.3 LA NEUROSTIMULATION

11.2.3.1 Données commerciales

Les deux premiers systèmes présentés ci-dessous sont dédiés à la stimulation de la moelle épinière et sont implantables de manière chronique. Les autres systèmes sont externes. Un câble transcutané permet d'acheminer les stimuli électriques depuis l'implant jusqu'aux électrodes implantées.

Fabricant, Modèle	Mode	Amplitude (V@A ou A@V)	Largeur d'une phase (ms)	Fréquence de répétition (Hz)
Medtronic, Restoreadvanced [134]	Tension	0-10.5V@n.c.	60-450 μ s	2-130Hz
SJM, Eon™ Rechargeable [135]	Courant	0-25.5mA@n.c.	50-500 μ s	2-1200Hz
GRASS Technologies, S88X / S88 Dual Output [136]	Tension	0.25-12V@1A / 0.01-150V@450mA	10 μ s-99s / 10 μ s-10s	10-5-100Hz / 10-4-100Hz
AlphaOmega, AlphaLab SnR [137]	Courant	2 μ A-7mA@100V	50 μ s-1ms	--
Multichannel Systems, STG 4000 Series [138]	Courant / Tension	2-16mA@120V / 1mV-8V@20mA	20 μ s min	25 kHz max
Tucker-Davis Technologies, IZ2 [139]	Courant / Tension	3mA@15V / 0-12V@n.c.	5 μ s min	--

Tableau 11-3 : Spécifications des implants dédiés à la neurostimulation.

11.2.3.2 Données académiques

A l'institut Polystim de Montréal, l'équipe de Sawan développe depuis plus d'une dizaine d'années des stimulateurs intégrés pour la neurostimulation. En 1999, Arabi et al. mettent en œuvre un stimulateur intégré (CMOS 1.2 μm) pour stimuler la moelle épinière [140]. Ce stimulateur, couplé à une électrode cuff, propose quatre gammes de stimulation de 7 bits: [10 ; 630 μA], [20 ; 1260 μA], [50 ; 3150 μA] et [100 ; 6300 μA]. La résolution temporelle de la forme d'onde est 10 μs avec une gamme dynamique de 8 bits. La fréquence de répétition varie de 2 à 1500 Hz et le délai entre deux trains d'impulsions varie de 100 ms à 25.5 s. Puis en 2006 et 2007, Mounaim et al. proposent deux nouvelles architectures de stimulateur [141], [142]. La première dédiée à la stimulation de la vessie délivre des signaux en courant jusqu'à 2 mA pendant au maximum 200 μs . Dans la seconde, les signaux de sortie sont définis avec un pas de 8 μA jusqu'à 2 mA.

Un autre système de stimulation développé par Dommel et al. [143], [144], utilise une technologie CMOS 0.35 μm haute tension autorisant jusqu'à 20 V de tension en sortie. Les auteurs précisent que c'est une précaution afin d'anticiper au mieux l'augmentation de l'impédance du SEME au cours d'expériences chroniques. Ainsi les gammes de courant proposées sont : [20 ; 620 μA], [40; 1240 μA] (par défaut), et [130 ; 4030 μA]. Les niveaux relativement faibles de la première gamme de courant s'expliquent par le fait que l'application première visée était la stimulation rétinienne.

11.2.4 LA STIMULATION CEREBRALE

11.2.4.1 Données commerciales

Les stimulateurs présentés ci-dessous adressent la stimulation DBS et la stimulation corticale. Il y a peu de disparités entre leurs spécifications respectives. D'après le Tableau 1-1, les surfaces d'électrodes sont en général plus faibles (Tableau 1-1) dans le cas de la stimulation corticale avec des impédances a priori plus grandes.

Fabricant, Modèle	Mode	Amplitude (V@A ou A@V)	Largeur	Fréquence (Hz)
WPI, DS8000_IM, DBS [145]	Tension	5mV-10V@10mA	20µs-3h	90µHz-16.6kHz
Medtronic, Kinetra, DBS [146]	Tension	0.1-10.5V@n.c.	60-450µs	3-250Hz
Medtronic, Activa RC, DBS [147]	Courant / Tension	0.1-25.5mA@n.c. / 0.05-10.5V@n.c.	60-450µs (10µs)	2-250Hz
GRASS Technologies, S12X, Corticale [148]	Courant	0.2-15mA@30V	0.1-2ms	2-100Hz
BlackRock Microsystems, CereStim 96, Corticale [149]	Courant / Tension	1-215µA@n.c. / 0.6-9.5V@n.c.	1µs-200µs	--

Tableau 11-4 : Spécifications des implants dédiés à la stimulation cérébrale.

11.2.4.2 Données académiques

On trouve peu de publications liées au développement de stimulateurs DBS dans la littérature ce qui n'est pas le cas des implants corticaux. Les travaux du Polystim à Montréal sont très présents dans la littérature : Coulombe et al. en 2005 et 2007 ont présenté deux stimulateurs corticaux visuels [150]-[151]. La surveillance de la tension et du courant développés en sortie du stimulateur a été intégrée afin de garantir la sécurité du patient en garantissant les niveaux maximum de courant et de tension. Cependant, les niveaux de courant sont limités à 140 µA et la tension de sortie ne peut excéder 2.98 V. Les travaux d'Ethier et al. ont ajouté au stimulateur une génération de stimuli de courant de forme exponentielle et ont augmenté l'excursion de tension de sortie [114]. Pour cela, le générateur et l'étage de sortie sont réalisés sur deux puces de technologies différentes avec des tensions d'alimentation différentes : CMOS 0.18 µm ($V_{MAX}=3.3$ V) pour le générateur et CMOS 0.8 µm ($V_{MAX}=20$ V) pour l'étage de sortie. Le stimulateur permet donc d'injecter jusqu'à 136 µA sur une impédance de 100 kΩ correspondant au maximum prévu pour cette application.

11.2.5 LA STIMULATION RETINIENNE

11.2.5.1 Données commerciales

Le domaine de la stimulation rétinienne est peut-être le moins avancé de tous. La première validation par la FDA d'un stimulateur rétinien implantable date de printemps 2011 avec l'Argus 2 de la société américaine Second Sight Medical Inc. Les tests sur le long terme sont actuellement

en cours aux Etats-Unis, au Mexique et en Europe. Les spécifications de ce système ne sont actuellement pas publiées.

11.2.5.2 Données académiques

Pour la stimulation sur la rétine, de nombreuses études ont été menées partout dans le monde. On peut citer par exemple les travaux collaboratifs de W. Liu (Université de Californie, Los Angeles), H. Humayun, J. Weiland (Université de Californie du Sud) et M. Sivaprakasam (Institut de Technologie Indien, Madras) [152], [101], [153] et [154].

Dans [154], Sivaprakasam et al. présentent un stimulateur intégré (CMOS 1.5 μ m) pour la rétine. Il possède deux sources d'alimentation (+6.5 V/-6.5 V) et permet de générer des courants jusqu'à 600 μ A d'amplitude (6bits). Le générateur est ensuite multiplexé sur huit électrodes afin d'optimiser la taille et la consommation du circuit.

Le groupe dirigé par Ortmanns en Allemagne, conçoit également des stimulateurs pour la rétine [155]–[157]. L'implant (HVCMOS 0.35 μ m) de type épi-rétinien présenté dans ces études, adresse 232 points de stimulation. Il est alimenté sous 22.5 V afin de permettre le passage de courants maximum de l'ordre de 1 mA. La combinaison de quatre gammes de courant permet de fournir jusqu'à 128 niveaux de courant de chacune des polarités soit [4 ; 128 μ A], [8 ; 256 μ A], [16 ; 512 μ A] et [32 ; 992 μ A].

11.2.6 SYNTHÈSE

11.2.6.1 Surfaces d'électrodes implantées

Les surfaces d'électrodes rencontrées dans les cinq applications présentées sont consignées ci-dessous. Leurs valeurs sont comprises entre $100 \mu\text{m}^2$ et 10mm^2 .

	Cardiaque	DBS/Corticale	SEF	Rétine	Cochlée
Surface d'électrode	$1\text{-}4\text{mm}^2$	$100\mu\text{m}^2\text{-}10\text{mm}^2$	quelques $100\mu\text{m}^2$	$100\mu\text{m}^2\text{-}0.2\text{mm}^2$	$100\mu\text{m}^2\text{-}5\text{mm}^2$

Tableau 11-5 : Synthèse des surfaces d'électrodes utilisées pour la stimulation électrique implantée

Chaque application possède des électrodes dédiées à l'acheminement des stimuli électriques aux cellules/tissus cibles (géométrie, taille, matériau). L'impédance vue entre les électrodes de stimulation et par conséquent la délivrance des stimuli électriques sont donc directement affectée par cette variation. Un système multi-application devra supporter cette variabilité.

11.2.6.2 Résolutions de générateurs de signaux

Sur la Fig. 11-1, les valeurs maximales de tension/courant sont classées en fonction de la surface des électrodes utilisées et par application. Les tableaux 11-1 à 11-4 et 11-6 nous donnent des gammes de courant [$1.5 \mu\text{A}$; 25.5mA] et de tension [1.2mV ; 10.5V], soit respectivement des gammes de 15 bits et 14 bits.

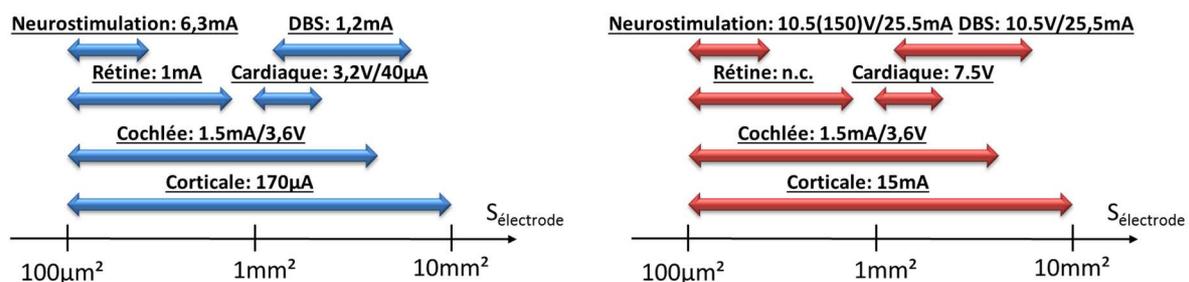


Fig. 11-1 : A gauche, la synthèse des niveaux maximum d'amplitudes, par application et pour les stimulateurs académiques, et à droite, même synthèse pour les stimulateurs commerciaux.

Les largeurs des stimuli sont comprises entre quelques μs et une dizaine de ms. La fréquence de répétition des signaux est comprise entre quelques Hz et quelques dizaines de kHz.

Auteur/année	Application	Mode	Technologie	Gamme de courant/tension	Compliance	Largeur de phase	Fréquence de répétition
Whittington2005	Cœur	Tension	Eléments discrets	12bits [1.2mV ; 2.5V]	2.5V/10mA	20µs-5s	0.3-10Hz
Lee2011	Cœur	Tension	CMOS 0.35µm	4bits [0.2-3.2V]	--	62.5µs-1.94ms	0.5-31.25
Zierhofer1996	Cochlée	Courant	CMOS --	10bits [1.5 ; 1500µA]	5.6V	--	12200 pulses/s
Ghovanloo2005	Cochlée	Tension	CMOS 1.5µm	5bits [115mV ; 3.6V]	4.25	--	--
Arabi1999	Nerf	Courant	CMOS 1.2µm	7bits [10 ; 630µA], [20 ; 1260µA], [50 ; 3150µA] et [100 ; 6300µA].	--	10µs-2.56ms	2-1500Hz
Mounaim2006	Nerf	Courant	Eléments discrets	8bits [8µA ; 2mA]	5V	3.3-210µs	18/300-2000Hz
Dommel2006	Nerf	Courant	CMOS 0.35µm	5bits [20 ; 620µA], [40 ; 1240µA] et [130 ; 4030µA]	20V	--	--
Valente2010	Cerveau	Courant	CMOS 0.35µm	4bits [20 ; 300µA], [35 ; 520µA] et [80 ; 1200µA]	11.15V	--	--
Coulombe2007	Cortex	Courant	CMOS 0.18µm	5bits [4.4 ; 140µA]	2.98V	--	--
Ethier2011	Cortex	Courant	CMOS 0.18/0.8µm	7bits [1.6 ; 167.2µA]	3V/13.6V	--	--
Sivaprakasam2005	Rétine	Courant	CMOS 1.5µm	6bits [9.3 ; 600µA]	6.5V	--	--
Ortmanns2007	Rétine	Courant	HVCMOS 0.35µm	8bits [4 ; 128µA], [8 ; 256µA], [16 ; 512µA] et [32 ; 992µA].	22.5V	--	--

Tableau 11-6 : Synthèse des spécifications pour les stimulateurs de laboratoires de recherche

11.3 ARCHITECTURE HAUT NIVEAU

Pour qu'un système puisse mettre en œuvre l'adaptation de la stimulation, il faut qu'il puisse :

Réaliser une spectroscopie d'impédance.

Réaliser une identification de l'impédance mesurée sur un circuit électrique équivalent.

Calculer la fonction de transfert qui, construite à partir du circuit équivalent, relie les signaux de sortie du stimulateur aux signaux transmis au milieu.

Estimer l'inverse de cette fonction de transfert et à partir de cette fonction, calculer les paramètres du stimulus à générer afin d'aligner le signal transmis au milieu sur un signal de consigne défini par l'utilisateur.

Finalement, générer le stimulus électrique.

Pour réaliser ces différentes tâches, le système doit intégrer un bloc de génération de signaux permettant la mise en forme des stimuli et des signaux d'excitation de la mesure d'impédance, un bloc de mesure d'impédance pour mesurer la réponse du milieu à l'excitation et des blocs réalisant le traitement des données d'impédance.

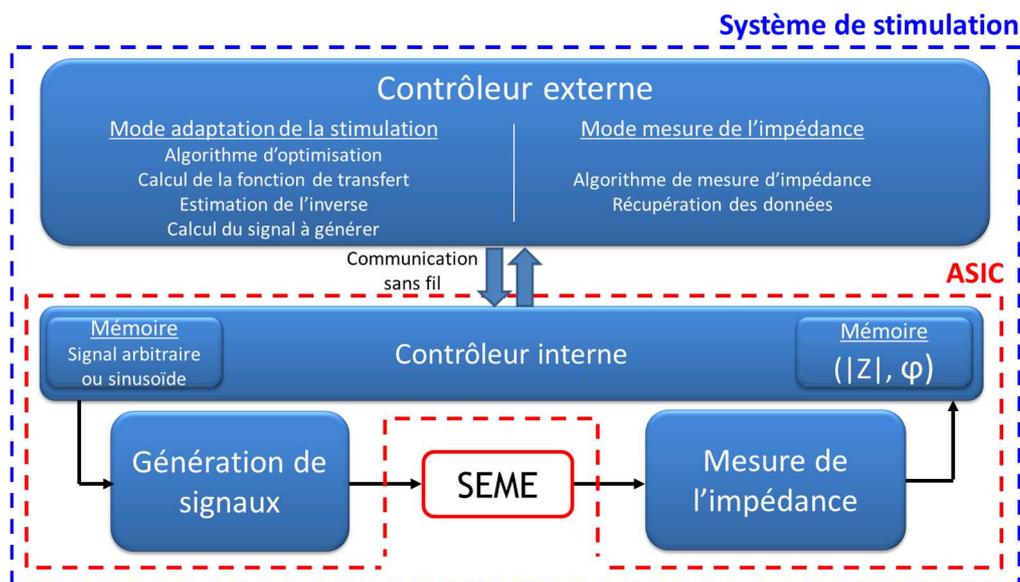


Fig. 11-2 : Schéma bloc fonctionnel du système de stimulation articulé autour du système électrode-milieu environnant (SEME).

L'architecture globale du système proposé est présentée Fig. 11-2. Pour sauver de l'énergie, seules les fonctions indispensables (stimulation et mesure d'impédance) sont intégrées dans l'implant. Les autres fonctions (algorithmes d'identification ou d'estimation de l'inverse) peuvent être déportées sur un circuit externe, les deux communiquant par une liaison sans fil. L'intégration d'un contrôleur interne communiquant avec l'extérieur permet la mise en œuvre des patterns de stimulation et du protocole de mesure d'impédance.

Notre choix s'est porté sur la méthode courant-tension pour implémenter la mesure d'impédance (cf §4.1.3, Partie 2). L'excitation du SEME est, dans ce cas, réalisée par un signal sinusoïdal contrôlé en courant et la tension générée aux bornes de l'impédance est mesurée par le module de mesure d'impédance. Le choix d'utiliser un signal d'excitation contrôlé en courant permet d'utiliser l'effet « d'amplification » de l'impédance. Cette stratégie implique de générer de faibles courants d'excitation, lorsque l'impédance du SEME est très grande, pour éviter une saturation. A l'inverse, on pourrait utiliser un signal d'excitation contrôlé en tension et mesurer le courant traversant l'impédance. La difficulté est alors reportée sur le module de mesure d'impédance où, lorsque les niveaux d'impédance sont grands, le courant généré est très faible et donc difficile à mesurer, en particulier si le milieu d'étude est un milieu bruité comme l'est le milieu *in vivo*.

Pour la partie stimulation, les signaux de sortie devront pouvoir être contrôlés en tension ou en courant afin de satisfaire l'ensemble des applications.

Notre architecture utilise des convertisseurs analogique numérique (ADC¹⁰) et numérique analogique (DAC¹¹). La définition de leurs principales caractéristiques est rappelée en Annexe n°3.

Les fonctions principales de chacun des blocs sont détaillées dans la suite.

11.3.1 LE CONTRÔLEUR EXTERNE

Le contrôleur externe a pour fonction principale d'administrer l'implant à haut niveau. Pour cela, il intègre des éléments matériels et logiciels permettant de contrôler à distance les différents modes de fonctionnement de l'implant, de réaliser les fonctions de traitement de données et de faire l'interface avec l'utilisateur.

Ses modes de fonctionnement principaux sont :

Le mode stimulation : les patterns définis par l'utilisateur sont adaptés dans le contrôleur externe en fonction des données d'impédance mesurées au préalable puis envoyés à l'implant pour être mis en forme et délivrés au milieu par le générateur de signaux.

Le mode mesure d'impédance : Après implantation ou dans l'objectif d'actualiser les données d'impédance, le protocole de mesure d'impédance est lancé dans le contrôleur interne à l'implant. Une fois les données acquises elles sont transmises au contrôleur externe qui les traite pour conserver une adaptation pertinente des patterns de stimulation.

¹⁰ Analog to Digital Converter

¹¹ Digital to Analog Converter

Pour réaliser ces différentes tâches au sein du contrôleur externe, des blocs de traitement sont intégrés et réalisent successivement l'identification des données d'impédance sur le circuit équivalent choisi (algorithme de minimisation), le calcul de la fonction de transfert, l'estimation de l'inverse de la fonction de transfert et finalement le calcul du signal à générer dans l'implant à partir d'un signal de consigne.

11.3.2 LES FONCTIONS EMBARQUEES

Trois blocs principaux sont intégrés dans l'implant : le contrôleur interne qui régit les autres blocs, le bloc de génération de signaux et le bloc de mesure d'impédance (module et phase).

11.3.2.1 Le contrôleur interne

C'est le relais du contrôleur externe dans la gestion des modes de fonctionnement de l'implant. Il intègre les fonctions de communication avec l'extérieur, de gestion d'énergie et de mise en œuvre des protocoles de stimulation et de mesure d'impédance par l'intermédiaire du contrôle des modules de génération de signaux et de mesure d'impédance.

11.3.2.2 Le bloc de génération de signaux

La fonction principale de ce bloc est la génération, en tension ou courant, des patterns, pouvant être de forme arbitraire, définis et calculés dans le contrôleur externe pour la stimulation.

De plus, avec l'intégration de la mesure d'impédance au stimulateur, le générateur de signaux doit également produire les signaux d'excitation du système électrode-milieu environnant (SEME). Les formes de ces signaux d'excitation dépendent de la technique de mesure d'impédance mise en œuvre: impulsions de courant, sinusoïdes de courant ou de tension, etc.

11.3.2.3 Le bloc de mesure d'impédance

Le rôle du bloc de mesure d'impédance est de déterminer la valeur complexe de l'impédance du SEME. Pour cela, la réponse du SEME à l'excitation fournie par le générateur de signaux est numérisée. A partir des données numérisées et en fonction de la technique de mesure d'impédance implémentée, le contrôleur interne pourra itérer le protocole de mesure jusqu'à complétion du rafraichissement des données d'impédance stockées dans le contrôleur externe.

11.4 LE GENERATEUR DE SIGNAUX

11.4.1 CHOIX D'IMPLEMENTATION

Comme les formes de signaux à générer sont, d'après notre méthode, arbitraires, le générateur de signaux comprend un convertisseur numérique-analogique, pour transformer des patterns numériques les définissant en signaux analogiques (Fig. 11-3). Ces patterns sont calculés dans le contrôleur externe puis chargés dans la mémoire du contrôleur interne. L'implant doit proposer la stimulation contrôlée en courant et en tension. Un convertisseur courant-tension ou tension-courant doit donc être ajouté en aval du convertisseur.



Fig. 11-3 : Sous-fonctions du générateur de signaux.

Pour dimensionner le générateur de signaux, il faut déterminer quelle plage de tension/courant de sortie est nécessaire et avec quelle précision contrôler le niveau de signal en considérant à la fois les modes stimulation (signal arbitraire) et mesure d'impédance (sinusoïde). En considérant la gamme des durées des signaux de stimulation, la bande de fréquence de mesure d'impédance ainsi que l'échantillonnage choisi sur ces signaux, un minimum pour la fréquence de fonctionnement du système sera également défini.

11.4.2 DIMENSIONNEMENT

Nous déterminons ici les valeurs minimales de la gamme dynamique, de la résolution et de la fréquence de fonctionnement de la conversion numérique analogique dans le générateur de signaux à partir de la synthèse précédente de spécifications extraites de la littérature. Les paramètres clés restants comme la vitesse de balayage et la bande passante devront être également dimensionnés avant de passer à la phase de conception.

11.4.2.1 Gamme dynamique et résolution

Les gammes de courant et de tension ont été reportées dans le tableau ci-dessous. Ainsi, pour notre système multi-applications, le stimulateur devra supporter la gamme de tension [1.2 mV ; 10.5 V], et la gamme de courant [1.5 μ A ; 25.5 mA]. Du fait du caractère multi-application, les gammes dynamiques sont relativement larges. Pour un unique DAC et en considérant une précision unique pour toutes les applications, les résolutions respectives seraient de 14 bits et 15 bits. L'intégration d'un tel convertisseur dans un système implantable autonome qui se veut peu énergivore n'est pas réaliste. Cependant, la précision requise pour chacune des applications n'est pas la même, ce qui permettra de relâcher les contraintes et de jouer sur la gamme dynamique selon l'application par exemple grâce à un changement de calibre d'amplification en amont du DAC.

	Stimulation cardiaque	Stimulation cérébrale	Neurostimulation	Stimulation cochléaire	Stimulation rétinienne
Gamme de tension	[1.2mV, 3.2V] (7.5V)	(10.5V)	(10.5V)	[11.5mV, 3.6V] (3.6V)	(n.c.)
Gamme de courant	(n.c.)	[1.6 μ A, 1.2mA] (25.5mA)	[8 μ A, 6.3mA] (25.5mA)	[1.5 μ A, 1.5mA] (1.5mA)	[4 μ A, 992 μ A]

Tableau 11-7 : Synthèse des gammes de tension et courant relevées dans la littérature pour les applications visées, stimulateurs [académiques] et (commerciaux).

11.4.2.2 Fréquence de fonctionnement

Les largeurs de signaux utilisées pour les expériences de stimulation ont également été synthétisées au §11.2.6. Elles évoluent entre 1 μ s et 2 ms soit en considérant une phase de repos nulle entre deux répétitions de la forme, une fréquence maximale de 1 MHz. Pour avoir une résolution temporelle correcte, on choisit d'avoir au moins 50 points par période de signal donc pour des signaux répétés à 1 MHz, une fréquence d'échantillonnage minimale de 50 MHz est nécessaire.

11.5 LE MODULE DE MESURE D'IMPEDANCE

Pour implémenter la mesure d'impédance, il faut réaliser la mesure du gain (module) et du déphasage (phase) introduit par cette impédance sur des signaux d'excitation choisis. Dans ce paragraphe, on présente d'abord le choix fait sur la technique d'implémentation, puis, on présente les différents blocs fonctionnels nécessaires et enfin leur dimensionnement.

11.5.1 CHOIX D'IMPLEMENTATION

Pour réaliser la mesure du module de l'impédance, nous utilisons la méthode courant tension comme décrit précédemment. La mise en œuvre proposée intègre trois blocs principaux (Fig. 11-4) au module de mesure : un convertisseur analogique-numérique pour la mesure du module de l'impédance, un convertisseur temps-numérique (TDC¹²) pour la mesure de la phase et un bloc de mise en forme des signaux analogiques en amont des deux blocs précédemment cités.

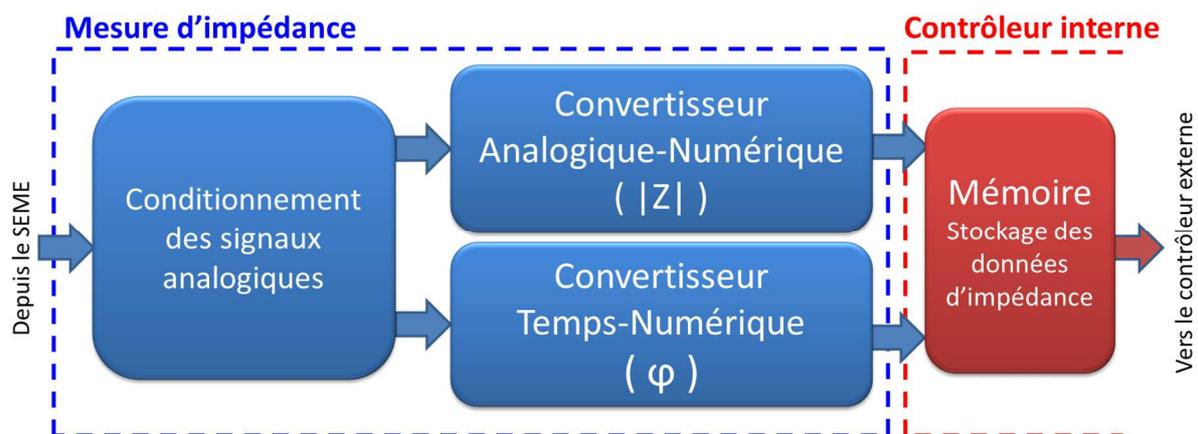


Fig. 11-4 : Sous-fonctions du module de mesure d'impédance.

Ce choix d'implémentation est basé d'une part sur la simplicité de la mise en œuvre de la méthode et le contrôle possible sur le protocole de mesure et d'autre part sur l'expertise dans la conception de tels blocs existant dans notre laboratoire. Une étude comparative avec la méthode de démodulation synchrone, très utilisée dans le domaine de la mesure d'impédance [81], qui a d'autres avantages (élimine la distorsion, augmente le SNR, ...) mais dont la mise en œuvre est plus complexe, pourra être menée au cours de travaux ultérieurs.

Le bloc de conditionnement des signaux analogiques permet de faire l'interface entre l'électrode plongée dans un milieu et le bloc de mesure d'impédance. Il intègre une fonction d'amplification à gain variable des signaux captés pour adapter la gamme de mesure. Cet étage permet

¹² Time to Digital Converter

également de réaliser un filtrage sur la bande fréquentielle utile de mesure afin de ramener le moins de bruit possible sur le signal qui sera numérisé par la suite. Un filtrage plus sélectif (filtre passe bande, démodulation synchrone) peut être ajouté pour améliorer le rapport signal à bruit (SNR) [158]. Enfin, dans le cas d'une matrice de microélectrodes, l'étage aura une fonction de multiplexage si une seule voie de mesure d'impédance est présente dans le système pour des raisons d'économie de surface.

A ce niveau de l'implémentation, ce bloc de conditionnement n'est pas décrit puisqu'il sera impacté par les choix des architectures de l'ADC et du TDC (nombre de gammes de mesure, filtrage sélectif nécessaire). En particulier, le gain variable permettant d'adapter la gamme de mesure est, par la suite, compris dans la dynamique de l'ADC.

11.5.2 DIMENSIONNEMENT DES BLOCS

Pour dimensionner l'ADC, il faut déterminer quelle plage d'impédance adresser, avec quelle résolution et sur quelle bande de fréquence celle-ci doit être mesurée. Puis pour dimensionner le TDC, il faut déterminer quelle est la gamme de temps à mesurer et la résolution minimale nécessaire sur cette gamme. Le nombre de points de mesure nécessaires sur la bande de fréquence doit également être déterminé.

11.5.2.1 Définition des gammes d'impédance et de fréquence

Les gammes d'impédance et de fréquence pour le module de mesure d'impédance peuvent, comme pour le générateur de signaux, être extraites de la littérature. Cependant, étant données les disparités dans les conditions d'expérience (bancs de tests, solutions salines, technologies des électrodes) nous nous sommes orientés vers une estimation des spécifications à partir d'un modèle numérique. Nous reprenons donc le modèle numérique implémenté dans COMSOL Multiphysics au chapitre 5 (Partie 2). Les détails de la méthode et des résultats sont reportés dans l'Annexe n°4.

Nous avons conclu à partir de la comparaison des courbes d'impédance en milieu salin et en milieu *in vivo* (cf §7.2, Partie 2) que le milieu salin était plus contraignant sur la délivrance des stimuli électriques que le milieu *in vivo* notamment à cause des niveaux d'impédance plus élevés. La définition des spécifications à partir d'un modèle numérique du milieu salin devrait donc convenir *a fortiori* pour le milieu *in vivo*.

Pour cette étude, une configuration basique (Fig. 11-5) est définie dans COMSOL Multiphysics. Deux électrodes circulaires de rayon variable et espacées d'un gap variable sont représentées.

Pour respecter toutes les d'applications visées, la surface des électrodes doit varier entre $100 \mu\text{m}^2$ et 10mm^2 . Le rayon Ra de l'électrode doit donc varier entre $5.64 \mu\text{m}$ et 1.78mm .

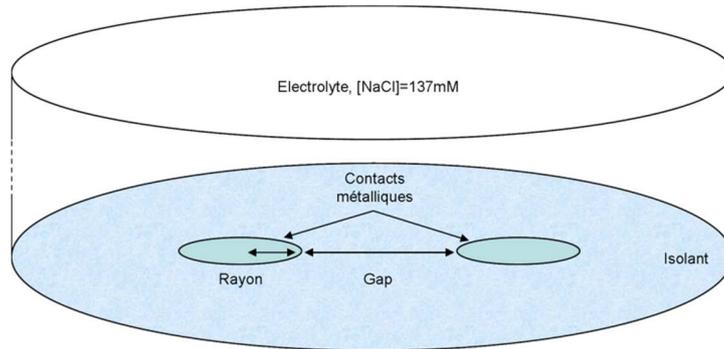


Fig. 11-5 : Configuration à deux électrodes adaptable pour la gamme de rayon et de gap choisis.

La gamme de fréquence de coupure simulée est $[2 \text{kHz}, 2 \text{MHz}]$. Or, pour réaliser une identification correcte sur un circuit équivalent, il faut pouvoir mesurer le spectre sur une bande de fréquence suffisante. Pour la fréquence de coupure la plus basse, soit 2kHz , la mesure doit donc commencer environ une décade avant, soit aux alentours de 100Hz . Pour la fréquence de coupure haute, soit 2MHz , la mesure doit s'effectuer au moins jusqu'à 10MHz .

Les fortes valeurs d'impédance sont trouvées aux basses fréquences pour les électrodes de faible surface. Pour une électrode de $100 \mu\text{m}^2$ de surface, $|Z|_{\text{max}} = 30 \text{M}\Omega @ 100 \text{Hz}$. Les faibles valeurs d'impédance sont trouvées aux hautes fréquences pour les électrodes de grande surface. Pour une électrode de 10mm^2 de surface, $|Z|_{\text{min}} = 50 \Omega @ 1 \text{MHz}$. Il n'est pas nécessaire d'aller chercher la valeur de $|Z|_{\text{min}}$ à plus haute fréquence car pour les électrodes de grandes surfaces, le « plateau résistif » est atteint dès quelques kHz.

La gamme d'impédance anticipée est donc $[50 \Omega, 30 \text{M}\Omega]$ et pour obtenir des spectres exploitables par l'algorithme d'identification, la mesure d'impédance doit être effectuée sur la bande $[100 \text{Hz}, 10 \text{MHz}]$. A partir de ces valeurs de fréquence et d'impédance, nous allons déterminer la précision nécessaire sur la mesure du module et de la phase de l'impédance.

11.5.2.2 Estimation des résolutions minimales de l'ADC et du TDC

L'objectif de cette étude est de relier l'erreur commise sur les mesures du module et de la phase de l'impédance, aux contraintes que nous imposons sur la qualité de l'adaptation des stimuli. A partir des résultats obtenus dans la preuve de concept, on fixe un seuil de 5% d'erreur sur la corrélation et un seuil de 10% sur l'écart en amplitude entre le signal transmis et le signal de consigne (Fig. 11-6). Ces erreurs sont respectivement évaluées par le coefficient

d'intercorrélation $\Gamma_{XY}(S_c, S_t)$ et par l'erreur relative $\varepsilon(A_c, A_t)$ entre l'amplitude A_c du signal de consigne S_c et l'amplitude A_t du signal transmis S_t .

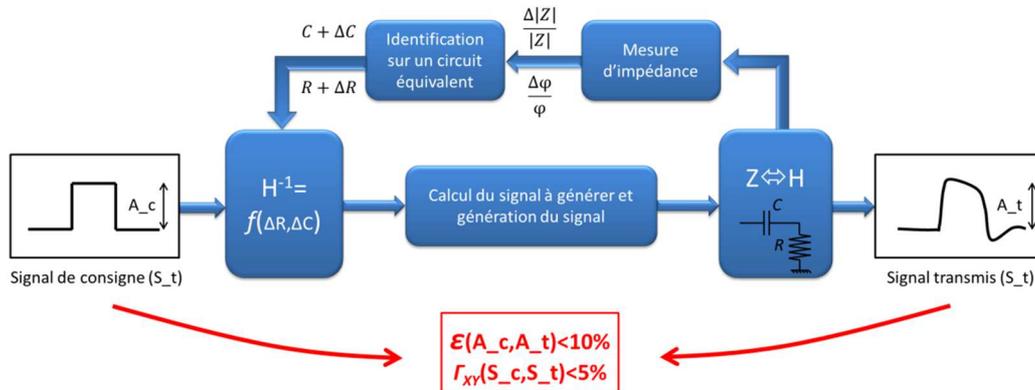


Fig. 11-6 : Schéma présentant les contraintes imposées sur la qualité de l'adaptation des stimuli.

La démarche pour estimer les résolutions de l'ADC et du TDC est décrite sur la Fig. 11-6. Supposons que l'impédance soit un circuit CR série, ce qui nous place dans une configuration pire cas avec notamment des forts niveaux d'impédance à basse fréquence. Dans la mise en œuvre de la méthode d'adaptation de la stimulation, le signal transmis au milieu correspond au signal de consigne à une erreur près sur la forme (Γ_{XY}) et sur l'amplitude (ε). En remontant la chaîne de traitement des données d'impédance qui a permis l'adaptation du signal généré, il est possible d'exprimer Γ_{XY} et ε à partir des erreurs de sorties ΔR et ΔC de l'algorithme d'identification. Ces erreurs sont également exprimables en fonction des erreurs commises sur la mesure du module $\frac{\Delta|Z|}{|Z|}$ et de la phase $\frac{\Delta\phi}{\phi}$ de l'impédance, qui peuvent être reliées aux résolutions minimales de l'ADC et du TDC, respectivement N_{ADC} et N_{TDC} :

$$2^{N_{ADC}-1} < \frac{1}{\frac{\Delta|Z|}{|Z|}} < 2^{N_{ADC}} \quad \text{Équation 11-1}$$

$$2^{N_{TDC}-1} < \frac{1}{\frac{\Delta\phi}{\phi}} < 2^{N_{TDC}} \quad \text{Équation 11-2}$$

Pour cela, nous définissons trois couples (R, C) représentant les faibles, les moyennes et les grandes surfaces de contact électro-milieu afin de balayer la gamme d'applications. Les valeurs sont consignées dans le tableau ci-dessous. L'intérêt est de choisir la configuration la plus contraignante, pour dimensionner le système en conséquence.

	Couple n°1 (grande surface)	Couple n°2 (moyenne surface)	Couple n°3 (petite surface)
R	210 Ω	2.01 k Ω	109 k Ω
C	335 nF	3.35 nF	1.34 pF

Tableau 11-8 : Valeurs de R et C représentant la gamme d'application choisie.

Pour assurer l'exhaustivité de la simulation, nous avons choisi d'utiliser quatre formes de signaux (carré, triangle, sinus et exponentielle) dont on fait varier la largeur de phase entre 1 μ s et 5 ms avec une fréquence de répétition de 100 Hz. L'objectif est de faire varier le contenu fréquentiel de la forme d'onde dans les limites des spécifications de la partie stimulation. Le pire cas de largeur de phase a été sélectionné pour chaque couple (ΔR , ΔC). L'ensemble des données est placé en Annexe n°5.

Dans le cas du coefficient d'intercorrélacion, le pire cas a été trouvé pour le couple n°1 (grande surface) avec la forme exponentielle (Fig. 11-7). L'erreur maximale admissible sur R et sur C est de $|\Delta R|=|\Delta C|=28\%$ pour avoir un coefficient Γ_{XY} supérieur à 95 %.

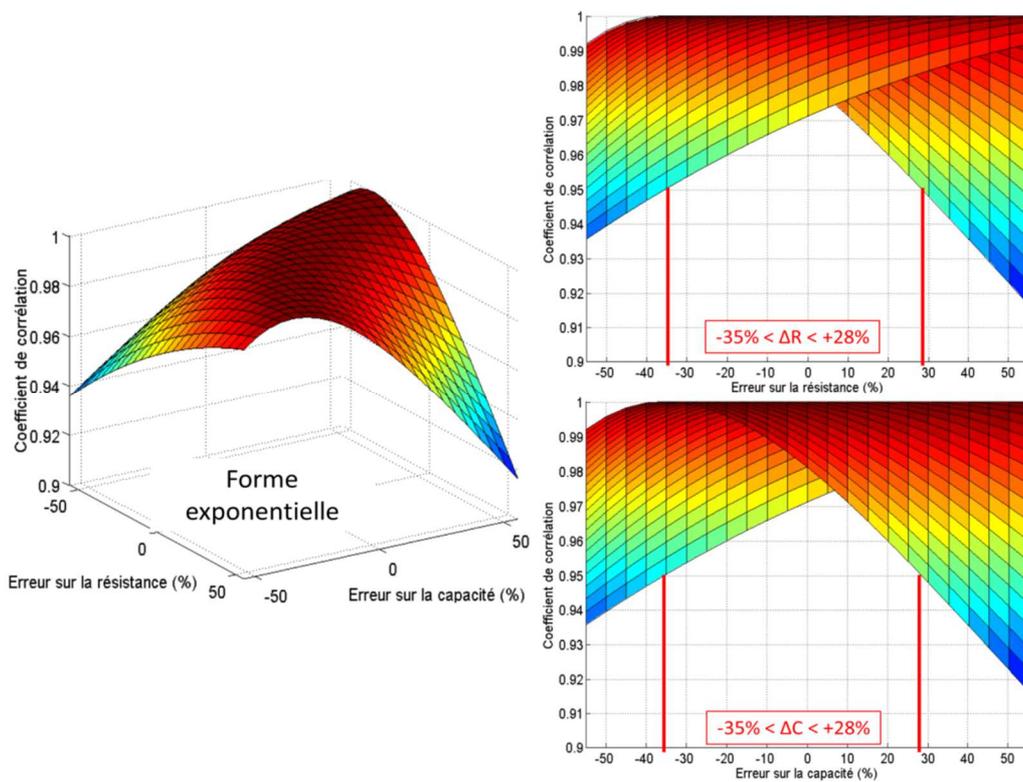


Fig. 11-7 : Variation du coefficient de corrélation en fonction de l'erreur commise sur l'estimation de la résistance et de la capacité du CEE.

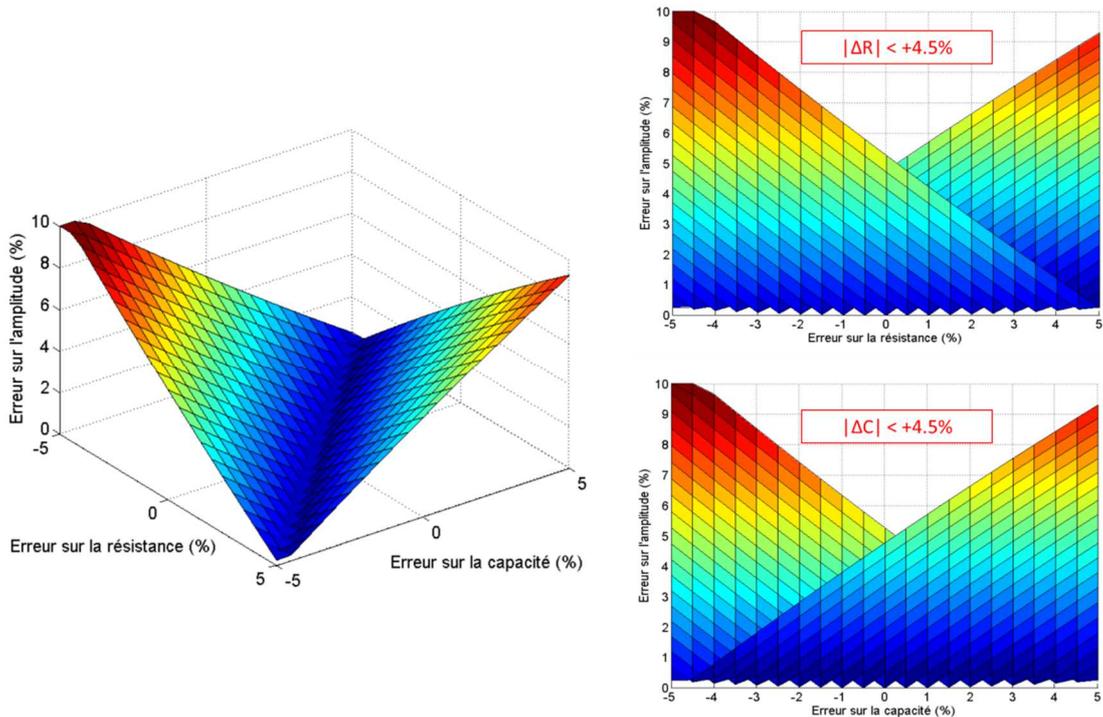


Fig. 11-8 : Variation de l'erreur sur l'amplitude en fonction de l'erreur commise sur l'estimation de la résistance et de la capacité du CEE.

Considérant l'erreur sur l'amplitude, le pire cas est trouvé pour le couple n°3 (faible surface) et ce quelle que soit la forme d'onde. La Fig. 11-8 montre que l'erreur sur l'amplitude est inférieure à 10 % lorsque les erreurs relatives absolues sur R et C sont inférieures ou égales à 4.5 %. Ce sont ces résultats qui seront utilisés par la suite car ils sont beaucoup plus contraignants que les précédents.

On utilise donc les valeurs $\Delta R=4.5\%$ et $\Delta C=4.5\%$ pour calculer les erreurs relatives $\frac{\Delta|Z|}{Z}$ et $\frac{\Delta\varphi}{\varphi}$ sur la gamme d'application visée, amenant aux résultats présentés Fig. 11-9. Les détails des calculs sont renseignés en Annexe n°6.

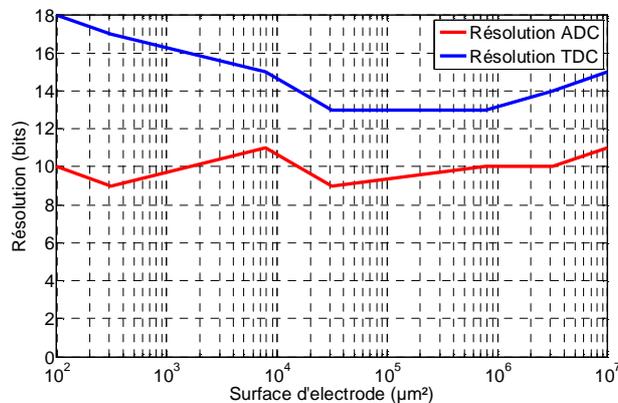


Fig. 11-9 : Variation de la résolution minimale de l'ADC et du TDC en fonction des surfaces d'électrode.

Considérons la mise en œuvre d'un unique ADC et un unique TDC. Une résolution classique de 11 bits est requise pour l'ADC. Par contre, une résolution de 18 bits est requise pour le TDC. Des stratégies basées sur des lignes à retard [159] permettent d'obtenir des pas de quantification de l'ordre d'une dizaine de picosecondes mais restent limitées à des gammes dynamiques réduites. Elles seront à associer à un compteur plus gros grain pour obtenir la résolution utile, application par application.

11.6 PROTOCOLE DE MESURE ET CONSEQUENCE SUR LE DIMENSIONNEMENT

Pour la mise en œuvre de la mesure d'impédance, nous avons choisi d'implémenter un protocole dédié afin de maximiser la précision de la mesure et de ne pas dépasser un seuil de tension V_{Max} pour empêcher des pics de fortes tension qui pourraient créer des dégradations de l'électrode et du milieu *in vivo*.

11.6.1 PRINCIPE

Sur une gamme de mesure donnée, la précision est maximale lorsque la valeur mesurée est proche de la pleine échelle de l'ADC. Comme l'impédance mesurée est inconnue, il faut chercher le calibre optimal en itérant la mesure à différents niveaux de signal et en déduisant des résultats de mesure successifs une direction de convergence vers le calibre le mieux adapté.

Démarrer sur le plus petit calibre du DAC (1LSB) et augmenter d'un LSB jusqu'à atteindre le seuil V_{Max} de l'ADC est inefficace énergétiquement et temporellement mais permet néanmoins de ne jamais dépasser le seuil V_{Max} . Une approche dichotomique, bien que plus efficace, risque de générer des très fortes tensions, avec des conséquences sur la sécurité et la saturation du système. Pour adresser ce problème, nous proposons un protocole composé de deux phases distinctes (Fig. 11-10):

Le protocole est initialisé sur le plus petit calibre, soit le LSB du DAC. Une valeur maximale de tension générée V_{Max} est au préalable définie. La première phase consiste à augmenter le niveau de signal de manière quadratique jusqu'à ce que la tension développée aux bornes de l'impédance atteigne V_{Max} . Lorsque le seuil V_{Max} est atteint, le courant est stoppé afin de protéger le patient et le système. Dans l'exemple de la Fig. 11-10, V_{Max} est « dépassé » avec $I=16$ LSB. De cette manière, les niveaux de courant précédent (8LSB) et actuel (16LSB) sont sélectionnés pour être respectivement les bornes inférieures et supérieures du segment de recherche dichotomique qui suit.

Une recherche dichotomique est effectuée jusqu'à atteindre un segment dont la taille est égale à la valeur du pas de quantification. La valeur sélectionnée pour calculer le module de l'impédance est la borne inférieure de ce segment, soit 9 LSB dans l'exemple.

Au cours de la recherche dichotomique, lorsque le seuil V_{Max} est atteint, c'est le segment inférieur qui est sélectionné et l'algorithme continue jusqu'à atteindre la résolution maximale du DAC.

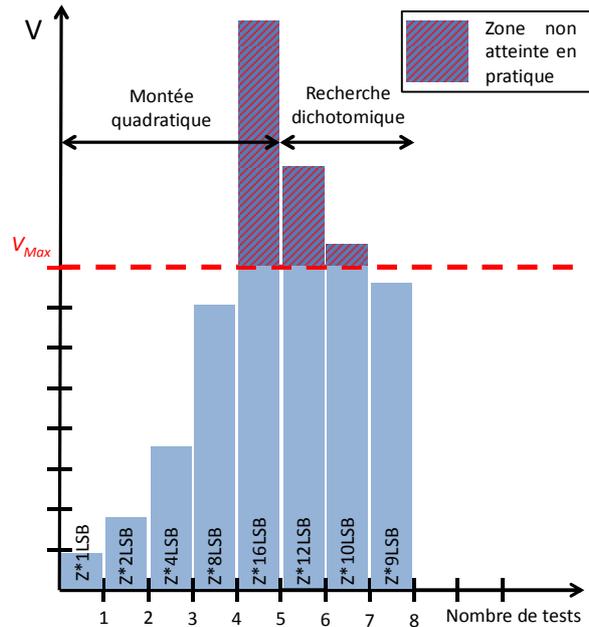


Fig. 11-10 : Exemple du principe du protocole de mesure sur une impédance Z inconnue.

11.6.2 CONSEQUENCE SUR LA RESOLUTION DU DAC

Afin d'éviter la dégradation de l'électrode et du milieu environnant, la valeur de V_{Max} est fixée à 1 V. Cette valeur est justifiée par le fait qu'aux environs de 1 V_p, si la fréquence du signal d'excitation est basse, des réactions électrochimiques commencent à apparaître. Le problème ici est que le produit de la valeur maximale de la gamme d'impédance $Z_{Max}=30 \text{ M}\Omega$ par le plus petit niveau de signal en courant, soit $1 \text{ LSB}_{DAC} = \frac{25.5 \text{ mA}}{2^{15}-1} = 778 \text{ nA}$, dépasse largement V_{Max} car $30 \text{ M}\Omega \cdot 778 \text{ nA} = 23.34 \text{ V}$.

Afin d'obtenir la précision de mesure attendue, il faut augmenter la résolution du DAC jusqu'à 20 bits. Ainsi, $1 \text{ LSB}_{DAC} = \frac{25.5 \text{ mA}}{2^{20}-1} = 24.3 \text{ nA}$ donnant $30 \text{ M}\Omega \cdot 24.3 \text{ nA} = 0.729 \text{ V}$ et une erreur relative de 0.013 % inférieure à celle tolérée par l'ADC de $100/2^{11} = 0.048 \%$.

11.6.3 CALCUL DU NOMBRE DE POINTS REQUIS SUR LE SPECTRE D'IMPEDANCE

La dernière donnée qu'il faut déterminer dans notre protocole de mesure d'impédance est le nombre de points de mesure à réaliser sur la bande de fréquence considérée. Cette valeur peut être éventuellement adaptée post-conception mais sa connaissance a priori nous permet d'avoir une première estimation du budget énergétique nécessaire à la mesure d'impédance.

Bien que la spectroscopie d'impédance ne requiert que peu de post-traitement des signaux, elle implique de réaliser un certain nombre de points de mesure sur la bande fréquentielle adressée. Les données étant ensuite directement utilisées dans un algorithme de minimisation, plus le

nombre de points est important, plus l'algorithme a des chances de converger. Cependant, si ce nombre est très important et que la répétition de la mesure d'impédance est fréquente, la fonction mesure d'impédance peut devenir un gouffre dans le budget énergétique du système implanté.

Imaginons un système de stimulation couplé à une matrice de 32 microélectrodes. Si l'on balaye toutes les possibilités de mesure en mode bipolaire et monopolaire, le nombre de points de mesure devient très important :

$$N_{spectres_{mono}} + N_{spectres_{bipo}} = \binom{32}{1} + \binom{32}{2} = \frac{32!}{1!(32-1)!} + \frac{32!}{2!(32-2)!} = 32 + 496 = 528$$

On obtient ainsi un total de $528 \times N_{pts}$ points de mesure où N_{pts} est le nombre de points mesurés sur la bande de fréquence [100 Hz, 10 MHz].

Pour poursuivre cette étude, nous reprenons le couple (R, C) pire cas (couple n°3 du Tableau 11-8) et nous ajoutons un bruit aléatoire sur le module et la phase de l'impédance, d'amplitude équivalente aux erreurs relatives maximales calculées précédemment soit, $\frac{\Delta|Z|}{Z} = \frac{1}{2^{11}} = 4.8 * 10^{-4}$ et $\frac{\Delta\varphi}{\varphi} = \frac{1}{2^{18}} = 3.8 * 10^{-6}$. Nous prenons ensuite un nombre de points variable dans la bande de fréquence [100 Hz, 10 MHz]. Ces données sont utilisées comme données d'entrée d'un algorithme simple de minimisation (méthode de descente du gradient) implémenté dans Matlab. Il est décrit dans [89] au chapitre minimisation et également en Annexe n°7. Puis, les erreurs relatives sur les valeurs de la capacité et de la résistance sont calculées et analysées en fonction du nombre de points de mesure. Les résultats sont présentés sur la Fig. 11-11.

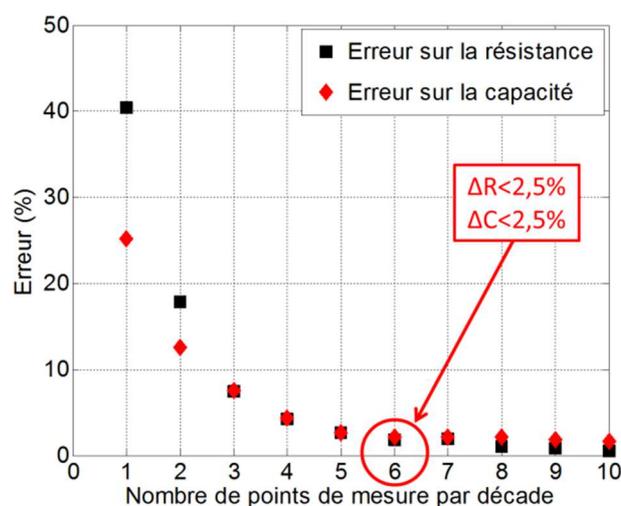


Fig. 11-11 : Erreur commise sur R et C en fonction du nombre de points de mesure par décade.

Les résultats montrent comme attendu une erreur relative sur R et C qui diminue avec l'augmentation du nombre de points. La précision tolérée sur ΔR et ΔC est atteinte à partir de 6 points de mesure par décade, soit 31 points de mesure sur la bande [100 Hz, 10 MHz]. Si nous reprenons notre exemple précédent, cela revient à effectuer 16368 points de mesure, tous les points n'ayant cependant pas le même coût énergétique.

On conclut que l'impact de l'intégration d'un module de mesure d'impédance dans le stimulateur sur le budget énergétique de ce dernier n'est pas négligeable. L'augmentation du nombre d'électrodes dans les implants mentionnée précédemment vient par ailleurs accentuer cet impact. Des stratégies dans le protocole de fonctionnement devront être définies pour limiter le temps d'allumage du bloc de mesure d'impédance ainsi que sa consommation dynamique.

11.7 SYNTHÈSE DES SPECIFICATIONS

Cette partie a permis d'extraire de la littérature et de simulations numériques, les premières spécifications et dimensionnement des blocs intégrés dans l'implant. Elles sont renseignées dans le Tableau 11-9.

On note principalement que les gammes dynamiques nécessaires sur la génération de signaux et la mesure de la phase de l'impédance sont élevées avec respectivement 20 bits et 18 bits. L'importance de ces résolutions est cependant due aux larges gammes d'impédance et de fréquence que l'on souhaite adresser pour toutes les différentes applications. Pour une application donnée, de simples changements de gamme peuvent relâcher considérablement ces dynamiques.

Spécifications du système multi-applications		
Bloc stimulation	Résolution	20 bits
	Gammes dynamiques	[0, 10.5 V] et [0, 25.5 mA]
	Fréquence de fonctionnement	50 MHz
Bloc mesure d'impédance	Gamme d'impédance	[50 Ω , 30 M Ω]
	Bande passante de mesure	[100 Hz, 10 MHz]
	Gamme dynamique	[0, 1 V]
	Résolution ADC	11 bits
	Résolution TDC	18 bits
	Nombre de points de mesure	6 points/décade

Tableau 11-9 : Synthèse des spécifications et du dimensionnement du système de stimulation.

On note qu'un convertisseur courant-tension ou tension-courant devra être intégré en aval du DAC pour permettre de contrôler les signaux de sortie en tension et en courant.

La fréquence de fonctionnement a été fixée par rapport à la durée minimale des signaux de stimulation ($1 \mu\text{s}$). Cependant, la bande de fréquence de mesure implique l'utilisation de signaux de 10 MHz.

Dans la suite du chapitre, nous présentons une simulation haut-niveau de l'architecture dans Matlab/Simulink afin de vérifier le fonctionnement pour un tel dimensionnement.

11.8 IMPLEMENTATION ET EVALUATION DES PERFORMANCES

L'implémentation de l'architecture dans Matlab/Simulink (Fig. 11-12) est basée sur l'architecture fonctionnelle présentée dans la première partie de ce chapitre. Les spécifications qui ont été synthétisées dans la section précédente sont utilisées pour dimensionner les différents blocs.

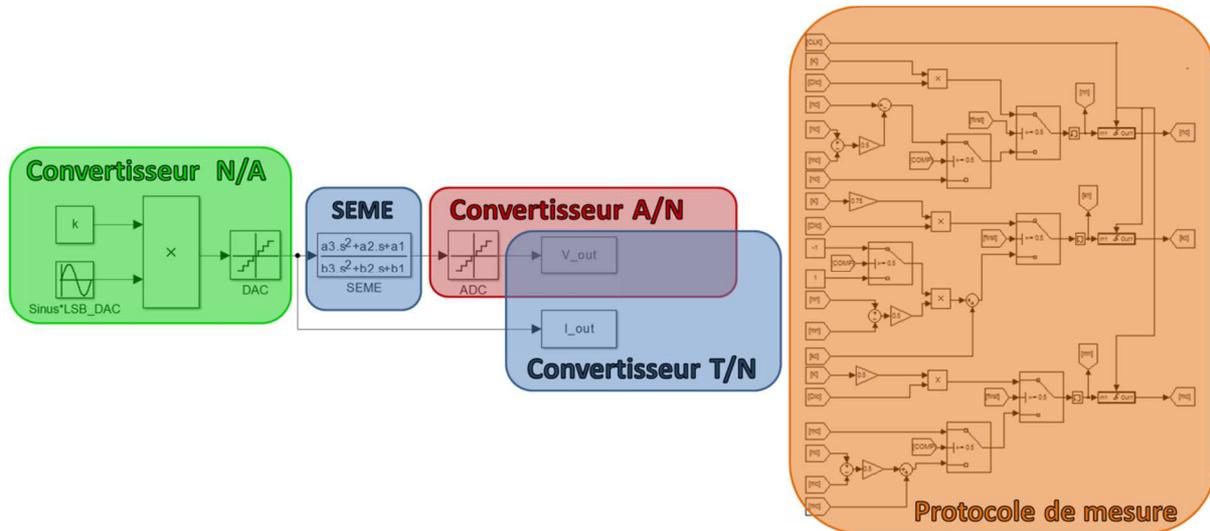


Fig. 11-12 : Modèle du système de stimulation implémenté dans Matlab/Simulink.

La mesure du module est réalisée en détectant et en enregistrant le maximum de la tension générée puis en réalisant une comparaison avec le V_{Max} défini à un volt. Un compteur d'échantillons entre les instants où les maximums du courant et de la tension sont atteints constitue le TDC. Le modèle implémenté n'intègre aucun bruit lors de la mesure.

11.8.1 PERFORMANCES DE L'ARCHITECTURE

11.8.1.1 Mesure d'impédance

La Fig. 11-13 présente un exemple de fonctionnement de l'algorithme réalisant un point de mesure à une fréquence donnée, les périodes des signaux i_{exc} et v_{mes} étant égales. On remarque les deux phases avec tout d'abord la montée quadratique du courant (i_{max}/v_{max}) et une recherche dichotomique sur le segment de courant défini. La mesure s'arrête lorsque la taille du segment équivaut à un LSB du DAC. A ce moment-là, on calcule $|Z|=v_{max}/i_{max}$ et à partir de la valeur du compteur, on déduit le déphasage $\Delta\phi$ entre les maxima respectifs du courant et de la tension.

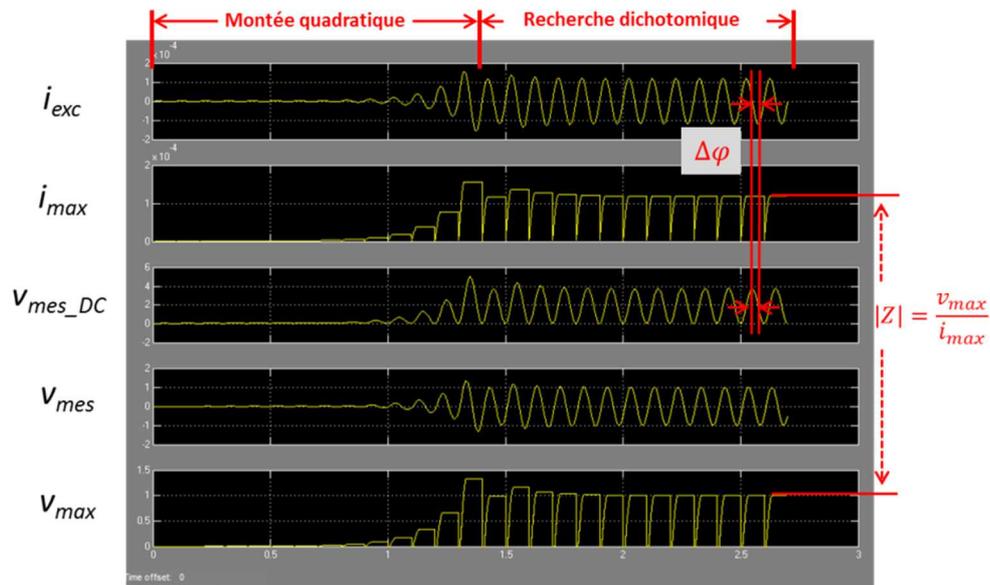


Fig. 11-13 : Exemple de résultat de la simulation de l'architecture.

On compare ensuite l'erreur relative commise par la mesure extraite de l'architecture avec les valeurs de l'impédance implémentée dans le modèle (Fig. 11-12, bloc SEME).

Dans le cas d'une résistance variable simulant la gamme de valeurs d'impédance adressée (Fig. 11-14, gauche), la simulation confirme que le dimensionnement est adéquat pour mesurer une telle gamme d'impédance. Pour évaluer la mesure de la phase, on utilise les valeurs exemples de circuits CR série (cf Tableau 11-10).

	Couple n°1 (grande surface)	Couple n°2 (moyenne surface)	Couple n°3 (petite surface)
R	210 Ω	2.01 k Ω	109 k Ω
C	335 nF	3.35 nF	1.34 pF

Tableau 11-10 : Valeurs exemple de R et C représentant la gamme d'application choisie.

Les résultats de la Fig. 11-14 droite montrent que le dimensionnement de l'architecture est correct pour assurer une erreur relative sur la phase inférieure au seuil fixé.

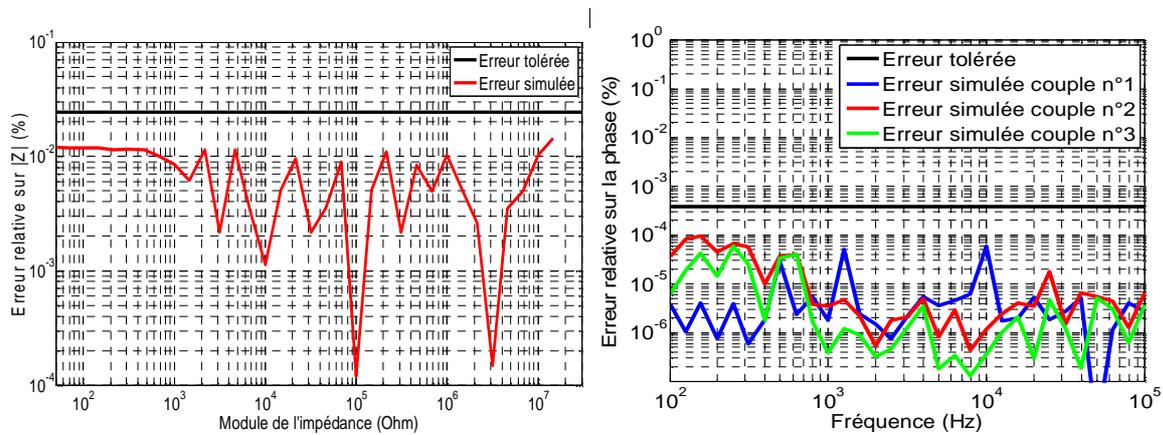


Fig. 11-14 : Simulation de l'erreur relative de mesure du module et de la phase de l'impédance pour des circuits CR série exemples.

11.8.1.2 Stimulation

Pour vérifier dans un cas concret le fonctionnement de l'architecture, on utilise le cas de la MEA plongée dans le milieu salin, déjà présenté pour valider la méthode d'adaptation (§9.4.1, Partie 3). Le problème de la modélisation du CPE par une fonction de transfert à puissance non entière étant toujours présent, on approxime le spectre à l'aide d'un CEE comportant une capacité plutôt qu'un CPE. L'impédance simulée et mesurée par l'architecture est comparée à l'impédance théorique choisie sur la Fig. 11-15. Les valeurs des éléments sont renseignées dans le Tableau 11-11.

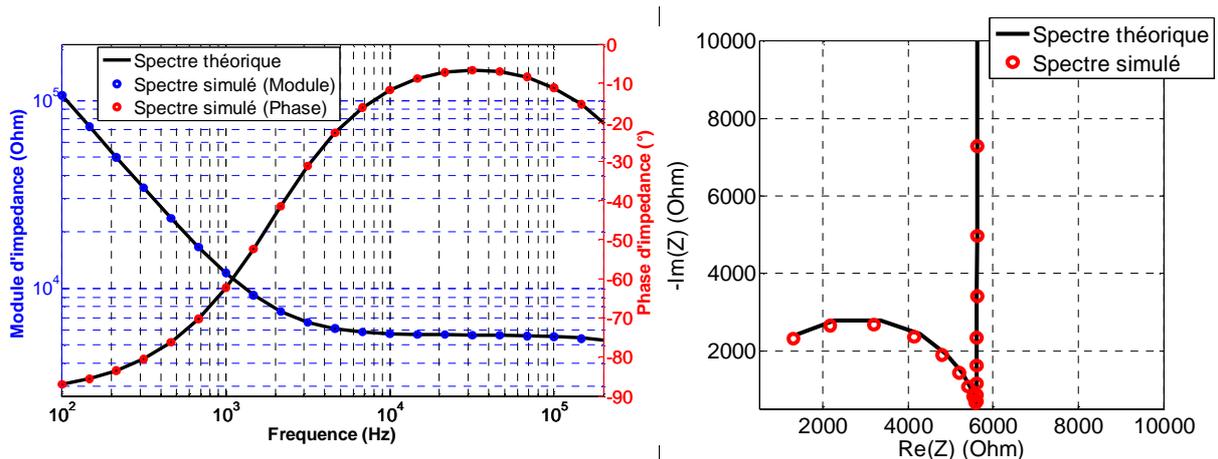


Fig. 11-15 : Comparaison du spectre théorique et du spectre simulé, mesuré par l'architecture, à gauche par une représentation de Bode et à droite dans le plan complexe.

Une identification est réalisée sur le spectre dans le logiciel EC-Lab avec l'algorithme du simplexe aléatoire en utilisant le même circuit électrique équivalent. Les valeurs obtenues sont présentées dans le Tableau 11-11.

	$C_{interface} (nF)$	$R_{Bulk} (Ohm)$	$C_{Para} (pF)$	X
Circuit théorique	14.94	5617	50.43	--
Circuit simulé	14.97	5472	52.36	0.010
Ecart	0.20 %	2.58 %	3.83 %	--

Tableau 11-11 : Valeurs des éléments du circuit exemple et calcul de l'écart théorie/simulation.

On note que les écarts sur les valeurs de la résistance et de la capacité sont bien en deçà des maxima identifiées au cours du dimensionnement ($\Delta R_{MAX} = \Delta C_{MAX} = 4.5 \%$).

A partir de ces valeurs un signal à générer est calculé à partir du signal de consigne et de la fonction de transfert extraite de l'impédance « mesurée » par l'architecture. Le signal à générer passe ensuite dans la fonction de transfert théorique issue de l'impédance théorique et on calcule la corrélation entre le signal de consigne et le signal « transmis ». Pour cette exemple, la corrélation atteint 1 et l'écart sur l'amplitude est de 2.44 %. Cette variation sur l'amplitude est bien inférieure à l'écart maximal de 10 % sur lequel est basé le dimensionnement.

Bien que le coefficient de corrélation soit de 1, la Fig. 11-16 montre que la forme du signal a légèrement varié au niveau des transitions entre les phases positives et négatives. Une étude plus large sur l'ensemble des applications devra être menée afin de valider complètement le comportement du système.

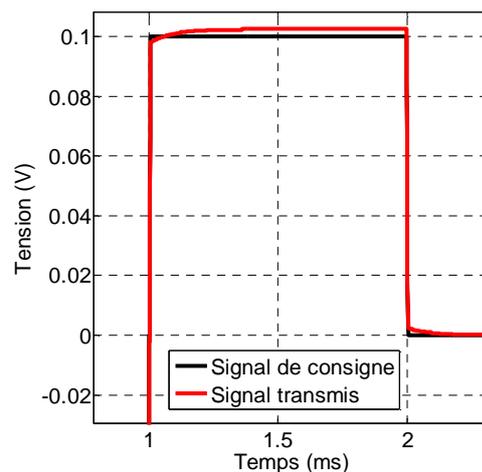


Fig. 11-16 : Agrandissement de la phase positive du signal de consigne et du signal transmis.

11.9 CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons spécifié et dimensionné une proposition d'architecture fonctionnelle du stimulateur électrique permettant d'adapter la stimulation électrique multi-application.

Nous avons établi que pour permettre l'adaptation de la stimulation sur la gamme d'applications visée il fallait mesurer une gamme d'impédance évoluant de 50Ω à $30 M\Omega$. La bande de fréquence de mesure sera $[100 \text{ Hz}, 10 \text{ MHz}]$ avec 6 points de mesure par décade afin de pouvoir réaliser une identification de qualité suffisante pour adapter le signal.

Nous avons dimensionné le module de génération de signaux ainsi que celui réalisant la mesure d'impédance. La gamme dynamique sur la génération de signaux doit être de 20 bits avec des niveaux de courant allant jusqu'à 25.5 mA et des niveaux de tension allant jusqu'à 10.5 V. La mesure du module d'impédance et de sa phase sont respectivement effectués par un convertisseur analogique-numérique et un convertisseur temps-numérique. Les gammes dynamiques requises sont de 11 bits sur le module et de 18 bits sur la phase. Ces valeurs élevées sont à pondérer en considérant que chaque application n'a pas besoin d'une telle dynamique et que de simples changements de gamme (ajout d'un étage multi gain) peuvent relâcher ces spécifications. Une implémentation partielle de l'architecture a été réalisée dans Matlab/Simulink. Grâce à cela, nous avons vérifié le fonctionnement de l'architecture sur un exemple et montré que les caractéristiques du signal transmis au milieu étaient dans le gabarit prévu.

Nous avons montré dans le chapitre 9 (§9.4.2) qu'un gain énergétique était possible en adaptant la stimulation. Estimer précisément ce gain impliquera de considérer un éventuel surcroît de consommation provenant de la complexification du générateur de signaux liée à sa polyvalence, et de prendre en compte l'énergie dépensée pour la calibration de l'impédance. Ce dernier point dépend du taux de rafraîchissement des données de mesure d'impédance. En effet, l'impédance variant avec le temps post-implantation, il faut réactualiser les valeurs sauvegardées dans la mémoire du système.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Nous détaillons ici les conclusions relatives aux travaux de thèse présentés dans ce manuscrit ainsi que les perspectives, d'une part, sur la méthode de stimulation et, d'autre part, sur l'intégration du futur implant.

CONCLUSION

Dans le cadre de l'utilisation de la stimulation électrique pour la réhabilitation fonctionnelle, la problématique d'interfaçage de dispositifs implantables, actifs et autonomes au moyen d'électrodes métalliques nous a mené à développer une nouvelle méthode de stimulation basée sur la connaissance de l'impédance du système électrode-milieu environnant (SEME). Cette méthode a pour but d'assurer un contrôle optimal du signal, c'est-à-dire de la forme d'onde ainsi que de son amplitude, qui est délivré aux cibles de la stimulation et cela pour de multiples applications (cœur, cerveau, nerf, cochlée et rétine). A ce jour, les médecins (milieu clinique) et les biologistes (milieu de la recherche expérimentale) utilisent principalement des stimuli de forme carrée généralement pré-calibrée. Cependant des travaux de recherche récents ont commencé à montrer que d'autres formes d'onde pourraient être plus efficaces ou plus économiques à générer. Malheureusement, le signal réellement délivré aux cibles, déformé par l'impédance du système électrode milieu, est souvent mal connu. Des améliorations sur la forme du signal n'ont donc pour l'instant que peu d'intérêt tant qu'il n'est pas possible d'assurer que le signal transmis a bien la forme voulue par l'expérimentateur.

Nous avons en premier lieu montré que cette déformation du signal de stimulation était bien réelle dans le milieu *in vivo*. Au cours d'expériences de l'Institut des Neurosciences de la Timone impliquant l'implantation de matrices de microélectrodes dans la rétine du rat, nous avons pu mettre en évidence que les signaux contrôlés en tension étaient fortement filtrés par l'interface et que l'utilisation d'un signal contrôlé en courant saturait rapidement le stimulateur.

La connaissance de l'impédance du système électrode-milieu environnant permet d'estimer le signal réellement délivré. Nous avons proposé d'utiliser ces données d'impédance pour adapter le signal généré par le stimulateur de manière à asservir le signal délivré au signal de consigne.

Pour cela, l'impédance mesurée sur une bande fréquentielle adéquate est identifiée à un circuit électrique équivalent dont la topologie est représentative des phénomènes physico-chimiques sous-jacents de l'impédance. Le circuit équivalent retenu pour ces travaux a été validé dans des conditions expérimentales en milieu salin et en milieu *in vivo* avec la mise en œuvre de deux types d'électrode : une macroélectrode (Medtronic 3389) et une matrice de microélectrode (MEA RETINE). Grâce à la séparation des composantes de l'impédance de l'interface et de l'impédance du milieu, un tel circuit permet d'établir une fonction de transfert reliant les signaux de sortie du stimulateur aux signaux vus dans le milieu. L'estimation de l'inverse de cette fonction de transfert nous permet ensuite de calculer le signal à générer dans l'implant afin que le signal transmis au milieu soit en théorie équivalent à la consigne. Cette méthode a été étendue pour prendre en compte les non-linéarités provenant de la dépendance de l'impédance à la tension de stimulation.

Ce principe d'adaptation a tout d'abord été validé sur des maquettes électroniques représentant un milieu *in vivo*. Les résultats ont montré, comme attendu, des coefficients de corrélation très élevés (supérieurs à 95 %), entre signal de consigne et signal délivré. Les effets dûs aux non-linéarités et à l'approximation de mesure dans le montage électronique ont été abordés en milieu salin avec des résultats de corrélation toujours supérieurs à 95 % pour les basses tensions à la fois pour la macroélectrode et la microélectrode. Finalement, en milieu *in vivo*, nous n'avons que des résultats sur la microélectrode implantée dans la rétine du rat. Ils ont montré une bonne corrélation ($r_{xy} > 90\%$) entre les signaux de consigne et ceux transmis jusqu'à environ 1 V de stimulation, ce qui est cohérent avec le résultat obtenu en milieu salin.

Les résultats préliminaires de tests fonctionnels ont montré des effets inédits. L'utilisation de signaux carrés adaptés a amélioré la focalisation des activations par rapport aux signaux non adaptés ; la focalisation est une des problématiques majeures pour la stimulation rétinienne. Sans utilisation de la méthode d'adaptation, il aurait été impossible de connaître réellement le signal permettant la focalisation ce qui renforce son intérêt et justifie sa mise en œuvre. L'effet constaté lors des expériences menées à l'INT doit être cependant confirmé afin d'apporter la preuve de la reproductibilité de la méthode et d'assurer la solidité des conclusions tirées.

Nous avons montré que notre méthode était valide, y compris dans le milieu *in vivo*, pour des niveaux de tension peu élevés. Ces niveaux de tension dépendent de la taille de l'électrode et du milieu dans lequel l'adaptation est réalisée. L'apparition de phénomènes électrochimiques pour des niveaux de tension supérieurs à plusieurs volts est un frein pour l'adaptation du signal notamment dans le cas des microélectrodes, car ils sont pour l'instant mal pris en compte dans la méthode d'adaptation.

Finalement, une étude de l'architecture, des spécifications et du dimensionnement d'un futur implant multi-applications a été proposée. Pour permettre l'adaptation de la stimulation sur la gamme d'applications visée, une gamme d'impédance évoluant de 50 Ω à 30 M Ω doit être mesurée sur une bande de fréquence de mesure de [100 Hz, 10 MHz] avec 6 points de mesure par décade. Le bloc de génération de signaux doit adresser une gamme de tension de [0, 10.5 V] et une gamme de courant de [0, 25.5 mA] avec une résolution minimale de 20 bits pour satisfaire les contraintes du mode stimulation et du mode mesure d'impédance. Notre choix a été d'implémenter la mesure d'impédance en utilisant la méthode courant-tension. Ainsi, les mesures du module et de la phase de l'impédance sont réalisées respectivement à partir de conversions analogique-numérique et temps-numérique. Nous avons calculé sur la gamme d'impédance définie que des résolutions minimales de respectivement 11 bits et 18 bits étaient nécessaires pour adresser l'ensemble des applications. Une implémentation de l'architecture a permis de valider le dimensionnement réalisé pour le mode « mesure d'impédance » et le mode « stimulation ».

PERSPECTIVES

PERSPECTIVES SUR LA METHODE

Cette méthode propose donc un nouveau paradigme de stimulation électrique permettant de s'affranchir du matériel utilisé pour se concentrer sur l'analyse de l'effet du signal de consigne. Il serait en théorie possible de prendre deux stimulateurs et deux électrodes différentes, de les implanter dans un milieu équivalent et d'observer un résultat fonctionnel équivalent. En définitive, le signal transmis au milieu est le même et seuls les signaux générés dans les stimulateurs changent mais cela reste « invisible » pour l'utilisateur. Dans le cadre d'applications cliniques, le but du médecin est d'observer un effet macroscopique sur les symptômes du patient. L'utilisation de formes d'onde pré-calibrées est toute indiquée lorsque l'efficacité empirique sur le dysfonctionnement adressé est cliniquement connue. Les possibilités apportées par un outil basé sur cette nouvelle méthode de stimulation ne concernent pas à court terme ces applications cliniques. Par contre, son utilisation en recherche expérimentale permettra d'adresser des problématiques comme l'optimisation énergétique, et la recherche de signaux plus efficaces en stimulation. Ainsi, il sera possible de concevoir à terme des implants dédiés, consommant moins et adaptés à chaque application. Ceci passe par la continuation des tests fonctionnels, sur la rétine et d'autres cas d'études, afin de caractériser l'impact de formes d'onde variées sur les activations électriques. Il est possible d'imaginer de très nombreux tests à réaliser en faisant notamment varier la forme d'onde (carré, triangle, sinus, exponentielle,

gaussienne), les paramètres du stimulus (fréquence de répétition, pente des transitions, symétrie, temps de repos interphase...). L'étape suivante est l'étude de patterns bidimensionnels dans le but d'augmenter la résolution spatiale des systèmes multipoints, c'est à dire la création de points de stimulation virtuels à partir d'un pattern spatio-temporel spécifique délivré sur les électrodes existantes.

Malgré ces perspectives positives, nous avons constaté que le contrôle sur la forme d'onde n'est pas optimal. D'une part, la corrélation entre le signal de consigne et le signal estimé dans le milieu n'est pas maximale et d'autre part, l'erreur sur l'amplitude du signal n'est pas nulle. Cet écart avec la théorie s'explique par plusieurs points qui devront être adressés pour améliorer la précision de la méthode d'adaptation.

En premier lieu, nous utilisons, pour représenter des milieux très complexes tels les milieux *in vivo*, des circuits électriques équivalents dont les paramètres sont définis par des équations linéaires relativement simples. Ces circuits équivalents nous ont permis de réaliser la preuve de concept de notre méthode et ont montré un comportement satisfaisant pour des niveaux de tension inférieurs à quelques volts. Il serait cependant pertinent de développer des modèles plus précis avec des paramètres régis par des équations non-linéaires pour mieux représenter le comportement de chacun des phénomènes. Par exemple, le modèle de la résistance de bulk, qui représente tous les objets et phénomènes intervenant dans le liquide extracellulaire autre que les membranes diélectriques des cellules, pourrait intégrer plus d'éléments permettant de séparer les composantes précitées. Les algorithmes d'identification devront éventuellement être améliorés pour suivre l'évolution de la complexité des circuits équivalents afin de conserver une qualité d'identification adéquate.

Nous avons proposé une méthode pour représenter la composante non-linéaire de l'impédance avec le niveau de signal. Cette méthode devra faire l'objet d'une validation plus approfondie car son impact sur l'adaptation n'a pas été entièrement quantifié à ce stade. Les résultats ont montré que le signal mesuré n'était pas fortement corrélé au signal de consigne pour des tensions de l'ordre ou supérieures à la tension de balayage maximale, soit $2 V_p$, notamment dans le cas des microélectrodes. Une étude basée sur la compréhension des réactions électrochimiques sous-jacentes et de leur dépendance fréquentielle permettra de mieux cerner leurs contributions dans l'impédance et éventuellement, et comment les modéliser dans un circuit équivalent.

L'estimation de la fonction de transfert inverse a été réalisée dans ces travaux par inversion directe. Etant donné que nous utilisons uniquement des circuits équivalents linéaires, cela ne pose pas de problèmes pour nos résultats. Cependant, si l'on choisissait de mettre en place des fonctions de transfert non-linéaires, cette méthode d'inversion directe deviendrait inutilisable.

Une méthode alternative par exemple basée sur l'utilisation d'une boucle de contre-réaction asservissant en ligne le signal à générer en fonction de la consigne permettrait éventuellement de traiter ce cas.

PERSPECTIVES SUR L'INTEGRATION

Pour faciliter les tests expérimentaux basés sur la méthode d'adaptation, il faut envisager le développement d'un démonstrateur intégré et une mise en œuvre des processus de traitement des données plus automatique. L'utilisation d'un tel démonstrateur permettra de conclure sur les bénéfices apportés par la combinaison de la mesure d'impédance et de la stimulation. Le surcoût en surface d'intégration et en consommation énergétique qui est anticipé pourra être quantifié et réduit grâce à une gestion d'énergie parcimonieuse dans le protocole de fonctionnement.

La première avancée vers l'intégration présentée dans ce manuscrit concerne le dimensionnement d'un système multi-applications. Certains points critiques de la conception ont été évoqués mais les approches proposées ne sont que des exemples parmi de nombreuses autres solutions.

En particulier, le choix d'implémentation de la mesure d'impédance pourrait être revu. En effet, nous avons présenté une implémentation basée sur la méthode courant-tension et une injection d'un signal sinusoïdal. Il faudrait comparer les résultats de cette méthode avec ceux obtenus à partir d'une méthode basée sur la détection synchrone, tant au niveau performance que complexité d'intégration et puissance dissipée. Des méthodes basées sur l'injection d'impulsions de courant de type séquence binaire aléatoire avec un calcul de l'impédance basé sur le traitement numérique de la réponse en tension du système électrode milieu environnant pourront également être considérées. La méthode offrant de la robustesse, de bonnes performances en termes de consommation et peu d'encombrement sera la plus optimale dans le contexte des dispositifs autonomes implantés.

Nous avons présenté l'architecture fonctionnelle du système en considérant que la plupart des fonctions de traitement devaient être déportées vers l'extérieur. La solution de transmission de toutes les données par lien radiofréquence devra être confrontée avec celle intégrant une partie du traitement et éventuellement de la compression des données afin de choisir une fois encore celle consommant le moins d'énergie et d'espace.

Finalement, après intégration et validation du fonctionnement de l'implant de stimulation, il serait intéressant de le coupler avec un implant d'enregistrement afin de réaliser un système de régulation générique des fonctions électrophysiologiques du corps humain. La plupart des

systemes de stimulation, principalement en neurostimulation ou en stimulation cérébrale profonde, sont aujourd'hui basés sur ce principe de contre réaction à partir d'une mesure d'une activité électrophysiologique. L'utilisation de la méthode d'adaptation en boucle ouverte permettrait de définir la forme d'onde optimale pour l'application étudiée puis l'utilisation en boucle fermée permettrait d'appliquer le stimulus adéquat au moment adéquat suppléant ainsi idéalement au dysfonctionnement du corps.

GLOSSAIRE

ADC : Analog to Digital Converter

BSS : Balanced Saline Solution

CEE : Circuit Electrique Equivalent

CPE : Constant Phase Element

DAC : Digital to Analog Converter

DBS : Deep Brain Stimulation

GIN : Grenoble Institute of Neuroscience

INT : Institut des Neurosciences de la Timone

LSB : Least Significant Bit

MEA : MicroElectrode Array

PBS : Phosphate Buffer Solution

SEME : Système Electrode Milieu Environnant

TDC : Time to Digital Converter

THD : Total Harmonic Distortion

LISTE DES FIGURES

Fig. 0-1 : Chaîne d’acheminement des stimuli électriques.....	12
Fig. 1-1 : A gauche, un graphique décrivant les différentes phases de la génération d’un Potentiel d’Action et à droite, le schéma de l’organisation anatomique d’un neurone [37].....	18
Fig. 1-2 : Exemple de courbe amplitude durée.	19
Fig. 1-3 : Modèle électrique de la membrane neuronale (Lapicque 1907).	20
Fig. 1-4 : Variation du niveau de déclenchement en fonction de la vitesse de montée du potentiel (crédit E. McAdams).....	21
Fig. 2-1 : Représentation de l’EDL selon le modèle de Gouy-Chapman-Stern et de la chute de potentiel à travers l’EDL (exemple avec une polarisation positive).....	26
Fig. 2-2 : Représentation des courants faradiques traversant l’interface électrode-électrolyte [51]	28
Fig. 2-3 : Circuit électrique modélisant le comportement de l’interface électrode-électrolyte.....	30
Fig. 2-4 : Schéma de la membrane d’un neurone. Figure extraite de [58].....	32
Fig. 2-5 : Circuit électrique équivalent retenu pour représenter le SEME.....	32
Fig. 2-6 : Schéma représentant une impédance Z , la tension v_z et le courant i_z	33
Fig. 2-7 : Exemple de représentation d’une impédance dans le plan complexe [51].....	34
Fig. 2-8 : Exemple de représentation d’une impédance dans un diagramme de Bode [51].	35
Fig. 2-9 : Exemples de représentations de circuits électriques: à droite, la représentation dans le plan complexe et à gauche à l’aide d’un diagramme de Bode.	35
Fig. 3-1 : Circuit électrique équivalent simplifié représentant le comportement du SEME.	38
Fig. 3-2 : Exemple de filtrage basse fréquence d’un stimulus contrôlé en tension.	39
Fig. 3-3 : A gauche, capacité d’un système de stimulation à délivrer une consigne fixée en courant $I_{fixé}$ en fonction de l’impédance et à droite avec une consigne fixée en tension $V_{fixé}$	39
Fig. 3-4 : Energie perdue au cours d’une stimulation en courant (repris de [61]).	40
Fig. 3-5 : A gauche, tracé de l’évolution théorique de la tension de sortie du stimulateur (bleu) en fonction du stimulus en courant (vert) et à droite, le même tracé avec prise compte de la limite de tension de sortie du stimulateur.....	42
Fig. 3-6 : A gauche, le circuit électrique équivalent intégrant la résistance de transfert de charge et à droite, la réponse en tension à une impulsion en courant (repris à partir de [51]).	45
Fig. 3-7 : La dégradation du tissu cérébral due au maintien d’un niveau de tension continue prolongé (Piallat et al. [66]).	46

Fig. 3-8 : Schéma de l'étude qualitative sur l'impact fonctionnel l'impédance d'interface sur l'efficacité de la stimulation électrique.	47
Fig. 3-9 : Exemple de réponse du potentiel transmembranaire à un stimulus de référence et au stimulus déformé.	48
Fig. 3-10 : Variation du spectre de l'impédance en fonction du rayon d'une électrode platine, planaire et circulaire (Ahuja et al [72]).	50
Fig. 3-11 : Polarisabilité de l'électrode et circuit électrique équivalent associé (repris de [51]).	50
Fig. 3-12 : Variation de l'impédance avec le temps (post-implantation) (extrait de [77]).	52
Fig. 3-13 : Evolution non linéaire du spectre de l'impédance avec l'augmentation du courant appliqué (figure reprise de [78]).	54
Fig. 4-1 : Pont de mesure d'impédance (Pont de Wheatstone généralisé).....	62
Fig. 4-2 : Principe de la mesure d'impédance par la méthode du pont auto-équilibré	63
Fig. 4-3 : Principe de la mesure d'impédance par la méthode courant/tension.....	63
Fig. 4-4 : Principe de mesure d'impédance par détection synchrone	64
Fig. 4-5 : Schéma de principe du potentiostat (mesure à 3 électrodes).....	65
Fig. 5-1 : Photo de l'électrode Medtronic 3389 [83].	68
Fig. 5-2 : a) Photo de la MEA RETINE 1 ^{ère} génération avec 9 électrodes en platine de $\varnothing 40 \mu\text{m}$, taille support environ $\varnothing 1\text{mm}$ et b) Photo de la MEA RETINE 2 nd génération avec 17 électrodes de $\varnothing 30\text{-}50\mu\text{m}$	69
Fig. 5-3 : Banc de mesure et connectique pour interfacer la MEA RETINE.....	70
Fig. 5-4 : Potentiostats de la société Bio-logic.	71
Fig. 5-5 : Graphe de la procédure d'identification.....	72
Fig. 5-6 : Comparaison des spectres calculés par les algorithmes intégrés à EC-Lab pour un circuit électrique équivalent comportant 4 inconnues.	73
Fig. 5-7 : Schéma électrique du banc de mesure d'impédance. Ici la résistance de $100 \text{ k}\Omega$ permet de mettre en évidence les perturbations dues aux éléments du montage.....	75
Fig. 5-8 : Spectre d'impédance (module en bleu et phase en rouge) pour une mesure sur une charge $R=100 \text{ k}\Omega$. La réponse du circuit RC parallèle est représentée en pointillés.	75
Fig. 5-9 : Circuit électrique équivalents retenus pour représenter le milieu salin (gauche) et le milieu in vivo (à droite).	76
Fig. 5-10 : Schéma de principe du couplage MATLAB-COMSOL	78
Fig. 5-11 : Représentation de la MEA RETINE (1 ^{ème} génération) avec COMSOL Multiphysics 3.5	82
Fig. 6-1 : Comparaison des spectres d'impédance issus de la mesure dans le milieu salin et de la simulation COMSOL entre les deux contacts distaux d'une électrode Medtronic 3389.....	86

Fig. 6-2 : Comparaison des spectres d'impédance issus de la mesure dans le milieu salin (10 mVp) et des simulations FEM pour la MEA RETINE entre, à gauche, le contact 1 (au centre) et la grande contre-électrode (GCE) et à droite, entre le contact 1 et le contact 9.....	89
Fig. 6-3 : Représentation dans le plan complexe des spectres d'impédance des deux configurations présentées pour la MEA RETINE.....	90
Fig. 6-4 : Quatre topologies de circuits électriques équivalents pour l'identification en milieu salin.....	90
Fig. 6-5 : Spectre d'impédance pour la configuration contact-GCE réalisé dans du PBS avec les tracés des identifications sur quatre types de circuit (CR, QR, CR//C et QR//C).....	91
Fig. 7-1 : Banc de mesure constitué des mêmes éléments que pour l'étude en milieu salin avec la MEA RETINE implantée dans la rétine du rat.....	94
Fig. 7-2 : Spectres d'impédance (à gauche, le module et à droite, la phase) et spectres moyens (en jaune) réalisés dans du BSS (en bleu) et dans le milieu in vivo (en rouge). Figure reprise de [95].....	96
Fig. 7-3 : Comparaison des spectres mesurés en BSS et en milieu in vivo sur une MEA RETINE dans une configuration contact-GCE. Les spectres issus des identifications du circuit équivalent de la Fig. 5-9 gauche sont représentés à l'aide de marqueurs (rond pour le milieu salin et carré pour le milieu in vivo).....	97
Fig. 7-4 : Séparation des composantes de l'interface et du milieu dans l'impédance grâce à la représentation de l'impédance par un circuit électrique équivalent.....	98
Fig. 7-5 : A gauche, le montage électronique (A. Noca, CEA-Leti) permettant d'observer la forme du signal délivré dans le tissu et à droite une capture d'écran de l'oscilloscope avec le signal généré par le stimulateur (V_{STIM}) et le signal mesuré sur la résistance série (V_{RS}).....	100
Fig. 7-6 : A gauche le montage électronique permettant d'observer la forme du signal délivré dans le tissu et à droite une capture d'écran de l'oscilloscope avec le signal généré par le stimulateur (V_{STIM}) et le signal mesuré sur la résistance série (V_{RS}).....	100
Fig. 8-1 : Premier pulse biphasique ou Lilly pulse (Lilly [96]).....	108
Fig. 8-2 : A gauche, un pulse biphasique symétrique et à droite un pulse biphasique asymétrique.....	109
Fig. 8-3 : Forme d'onde en courant de type Stimulation à Capacité Commutées (Switched-Capacitor Stimulation) (Ghovanloo [107]).....	110
Fig. 8-4 : A gauche, la forme d'onde théorique au passage d'un pulse de courant et à droite la forme d'onde adaptée permettant de limiter la tension générée (Halpern et al. [109]).....	111
Fig. 8-5 : Circuit électrique équivalent de l'impédance du SEME avec la résistance d'accès des fils (R_a) et l'interface électrode-tissu($R//C$), (Halpern et al. [109]).....	111

Fig. 8-6 : Principe de sélectivité spatiale basé sur l'ajout d'un « prépulse » au stimulus électrique existant (Hornig et al. [111]).	113
Fig. 8-7 : Formes d'onde contenant un « prépulse » permettant d'améliorer la sélectivité inter-fibres en neurostimulation (Vučković et al. [31]).	114
Fig. 9-1 : Circuit électrique équivalent retenu pour le milieu in vivo.	119
Fig. 9-2 : Séparation des composantes de l'interface et du milieu dans l'impédance grâce à la représentation par un circuit électrique équivalent et l'identification de la mesure.	119
Fig. 9-3 : Schéma de principe pour contrôler effectivement les formes d'ondes délivrées aux tissus.	120
Fig. 9-4 : Architecture fonctionnelle du système de stimulation.	122
Fig. 9-5 : Données utilisées dans l'exemple d'adaptation de la stimulation.	125
Fig. 9-6 : A gauche, spectres de l'impédance mesurée et du circuit électrique équivalent, au centre, spectre de la fonction de transfert reliant le signal V_{Transmis} (sortie) au signal $V_{\text{Génééré}}$ (entrée) et à droite, spectre de la fonction de transfert inverse qui permet de déterminer le stimulus à générer.	126
Fig. 9-7 : A gauche, signal de consigne défini par l'utilisateur, au centre, le signal devant être généré dans le stimulateur et à droite, le signal qui est hypothétiquement transmis dans le milieu.	127
Fig. 9-8 : Calcul des réponses du modèle de membrane aux stimuli électriques filtrés et adaptés.	128
Fig. 9-9 : Gain énergétique en fonction de l'amplitude du signal $v_{\text{Génééré}}$ non adapté.	128
Fig. 9-10 : Principe de construction d'une courbe de Lissajous.	130
Fig. 9-11 : A gauche, variation de la courbe de Lissajous avec l'augmentation du niveau de signal (amplitude normalisée) et à droite, écran de l'oscilloscope avec l'entrée en vert (tension) et la sortie (en bleu) pour le cas à 5 Vpp@100 Hz avec la MEA RETINE.	131
Fig. 9-12 : Courbes de Lissajous obtenues pour l'électrode Medtronic 3389 et la MEA RETINE.	132
Fig. 9-13 : Taux de distorsion en fonction de la fréquence pour une tension de balayage de 5 Vpp.	133
Fig. 9-14 : Variation du spectre d'impédance avec l'augmentation de la tension (Diagramme de Bode).	135
Fig. 9-15 : Variation du spectre d'impédance avec l'augmentation de la tension (Plan complexe).	135
Fig. 9-16 : Abaques des paramètres du circuit équivalent en fonction de la tension. Les résultats pour R_{TC} renvoyés par l'algorithme étant aberrants, ils ne sont pas présentés ici.	136
Fig. 9-17 : Prise en compte des non-linéarités lors du calcul de la forme d'onde à générer.	137

Fig. 9-18 : Comparaison des signaux générés avec et sans prise en compte des non-linéarités.	138
Fig. 10-1 : A gauche, le schéma de principe du banc de mesure et à droite la mise en œuvre pratique.	143
Fig. 10-2 : Spectroscopie d'impédance (norme en bleu et phase en rouge) in vivo chez le macaque à gauche et chez le rat à droite ainsi que les spectres des CEE identifiés sur la mesure.	144
Fig. 10-3 : Capture d'écran de l'oscilloscope montrant, à gauche, les résultats pour le CEE représentant l'électrode DIXI et, à droite, pour le CEE représentant la MEA RETINE.	146
Fig. 10-4 : A gauche, le banc de test pour la preuve de concept en milieu salin et à droite, le montage permettant d'estimer le niveau de signal vu dans le milieu.	147
Fig. 10-5 : Sélection de spectres d'impédance réalisés avec l'électrode Medtronic 3389 dans le PBS avec une tension de balayage comprise entre 1 mVp et 2 Vp.	149
Fig. 10-6 : A gauche, résultat de simulation avec le signal de consigne carré en bleu et le signal à générer en rouge et à droite, capture d'écran de l'oscilloscope pour l'électrode Medtronic 3389.	150
Fig. 10-7 : A gauche, résultat de simulation avec le signal de consigne triangulaire en bleu et le signal à générer en rouge, à droite, capture d'écran de l'oscilloscope pour l'électrode Medtronic 3389.	150
Fig. 10-8 : A gauche, résultat de simulation avec le signal de consigne carré en bleu et le signal à générer en rouge, à droite, capture d'écran de l'oscilloscope pour l'électrode Medtronic 3389.	151
Fig. 10-9 : A gauche, résultat de simulation avec le signal de consigne triangulaire en bleu et le signal à générer en rouge, à droite, capture d'écran de l'oscilloscope pour l'électrode Medtronic 3389.	152
Fig. 10-10 : Sélection de spectres d'impédance réalisés avec la MEA RETINE dans le PBS avec une tension de balayage comprise entre 1 mVp et 2 Vp.	154
Fig. 10-11 : A gauche, résultat de simulation avec le signal de consigne triangulaire en bleu et le signal à générer en rouge et à droite, les acquisitions de l'oscilloscope pour un signal triangulaire biphasique répété à 130 Hz et dont l'amplitude varie entre 1 mV et 3 V.	156
Fig. 10-12 : Photos de la MEA RETINE 17 plots après tests à fort niveau de tension.	157
Fig. 10-13 : Banc de test en milieu in vivo.	159
Fig. 10-14 : Sélection de spectres d'impédance réalisés avec la MEA RETINE implantée chez le rat avec une tension de balayage comprise entre 1 mVp et 2 Vp. Les flèches bleues indiquent les sauts	160
Fig. 10-15 : Mise en évidence du problème de stabilité du potentiostat lors des changements de calibre.	161

Fig. 10-16 : Spectre bruité (module en bleu et phase en rouge) et identification par un circuit électrique équivalent (module en violet et phase en vert).....	161
Fig. 10-17 : Variation de la résistance de bulk (à gauche) et du critère des moindres carrés (à droite) avec la tension de balayage de la spectroscopie d'impédance.....	162
Fig. 10-18 : Acquisitions de l'oscilloscope pour un signal carré biphasique répété à 130 Hz dont l'amplitude varie entre 1 mV et 3 V.....	163
Fig. 10-19 : Couplage du banc d'expérience de l'INT et du système d'adaptation de la stimulation.....	165
Fig. 10-20 : A gauche, capture d'écran de l'oscilloscope pour le cas de stimulation de référence et à droite pour le cas de stimulation adaptée dans le cas d'un signal carré.....	166
Fig. 10-21 : A gauche, capture d'écran de l'oscilloscope pour le cas de stimulation de référence et à droite pour le cas de stimulation adaptée dans le cas d'un signal triangulaire.....	166
Fig. 10-22 : Illustration du concept de rétinotopie (crédit S. Roux).....	167
Fig. 10-23 : Illustration de la sélectivité spatiale et de la focalisation des activations.....	168
Fig. 10-24 : Acquisitions corticales pour le signal carré à gauche, et pour le signal triangulaire à droite (Figures fournies par l'INT, remerciements S. Roux).....	168
Fig. 11-1 : A gauche, la synthèse des niveaux maximum d'amplitudes, par application et pour les stimulateurs académiques, et à droite, même synthèse pour les stimulateurs commerciaux.	179
Fig. 11-2 : Schéma bloc fonctionnel du système de stimulation articulé autour du système électrode-milieu environnant (SEME).....	181
Fig. 11-3 : Sous-fonctions du générateur de signaux.....	184
Fig. 11-4 : Sous-fonctions du module de mesure d'impédance.....	186
Fig. 11-5 : Configuration à deux électrodes adaptable pour la gamme de rayon et de gap choisis.....	188
Fig. 11-6 : Schéma présentant les contraintes imposées sur la qualité de l'adaptation des stimuli.....	189
Fig. 11-7 : Variation du coefficient de corrélation en fonction de l'erreur commise sur l'estimation de la résistance et de la capacité du CEE.....	190
Fig. 11-8 : Variation de l'erreur sur l'amplitude en fonction de l'erreur commise sur l'estimation de la résistance et de la capacité du CEE.....	191
Fig. 11-9 : Variation de la résolution minimale de l'ADC et du TDC en fonction des surfaces d'électrode.....	191
Fig. 11-10 : Exemple du principe du protocole de mesure sur une impédance Z inconnue.....	194
Fig. 11-11 : Erreur commise sur R et C en fonction du nombre de points de mesure par décade.....	195
Fig. 11-12 : Modèle du système de stimulation implémenté dans Matlab/Simulink.....	198

Fig. 11-13 : Exemple de résultat de la simulation de l'architecture.....	199
Fig. 11-14 : Simulation de l'erreur relative de mesure du module et de la phase de l'impédance pour des circuits CR série exemples.....	200
Fig. 11-15 : Comparaison du spectre théorique et du spectre simulé, mesuré par l'architecture, à gauche par une représentation de Bode et à droite dans le plan complexe.....	200
Fig. 11-16 : Agrandissement de la phase positive du signal de consigne et du signal transmis.	201
Fig. 0-1 : Exemple de circuit électrique équivalent d'un système électrode-milieu environnant	235
Fig. 0-2 : Circuit électrique équivalent.	236
Fig. 0-3 : Configuration à deux électrodes adaptable pour la gamme de rayon et de gap choisis.	238
Fig. 0-4 : A gauche, variation de la capacité et à droite variation de la résistance du circuit CR série équivalent en fonction de la surface d'électrode.	240
Fig. 0-5 : Variation de la fréquence de coupure du filtre CR série équivalent en fonction de la surface d'électrode.	240
Fig. 0-6 : Variation du coefficient de corrélation en fonction des erreurs relatives de R et C pour quatre formes d'onde différentes.	244
Fig. 0-7 : Variation de l'erreur commise sur l'amplitude en fonction des erreurs relatives de R et C pour quatre formes d'onde différentes.....	245
Fig. 0-8 : Variation de la résolution nécessaire sur la bande de fréquence [100 Hz, 10 MHz] pour trois couples de valeurs (R, C) pour les convertisseurs A/N (à gauche) et T/N (à droite).....	246

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3-1 : Valeurs de éléments du CEE représentant l'impédance mesurée dans la rétine du rat.	41
Tableau 5-1 : Spécifications des potentiostats Bio-Logic modèles VMP2 et SP200/240.	71
Tableau 5-2 : Valeurs des paramètres du circuit équivalent utilisé pour comparer les algorithmes proposés dans l'interface EC-Lab. Entre parenthèses sont notées les valeurs des déviations standards associées aux paramètres.	74
Tableau 6-1 : Valeurs des paramètres de quatre circuit équivalent utilisés pour identifier la mesure effectuée sur la configuration contact-GCE dans du PBS.	91
Tableau 7-1 : Données issues des identifications des courbes de mesure en BSS et en milieu in vivo. Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'écart type sur la valeur retournée	98
Tableau 9-1 : Valeurs des paramètres du circuit électrique équivalent.	125
Tableau 10-1 Données issues de l'identification des mesures in vivo sur le circuit R//Q+R//C.	145
Tableau 10-2 : Données issues de l'identification des mesures in vivo sur le circuit R//C+R//C.	145
Tableau 10-3 : Données relatives à l'adaptation du signal en milieu salin pour l'électrode Medtronic. Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'erreur réalisée sur l'amplitude du signal transmis.	152
Tableau 10-4 : Données relatives à l'adaptation du signal en milieu salin pour la MEA RETINE. Les valeurs entre parenthèses correspondent à l'erreur réalisée sur l'amplitude du signal transmis.	155
Tableau 10-5 : Données relatives à l'adaptation du signal en milieu in vivo pour la MEA RETINE.	164
Tableau 10-6 : Surfaces d'activation corticales pour les quatre configurations testées.	168
Tableau 11-1 : Spécifications des implants dédiés à la stimulation cardiaque.	173
Tableau 11-2 : Spécifications des implants dédiés à la stimulation cochléaire.	174
Tableau 11-3 : Spécifications des implants dédiés à la neurostimulation.	175
Tableau 11-4 : Spécifications des implants dédiés à la stimulation cérébrale.	177
Tableau 11-5 : Synthèse des surfaces d'électrodes utilisées pour la stimulation électrique implantée.	179

Tableau 11-6 : Synthèse des spécifications pour les stimulateurs de laboratoires de recherche	180
Tableau 11-7 : Synthèse des gammes de tension et courant relevées dans la littérature pour les applications visées, stimulateurs [académiques] et (commerciaux).	185
Tableau 11-8 : Valeurs de R et C représentant la gamme d'application choisie.....	189
Tableau 11-9 : Synthèse des spécifications et du dimensionnement du système de stimulation.	196
Tableau 11-10 : Valeurs exemple de R et C représentant la gamme d'application choisie.	199
Tableau 11-11 : Valeurs des éléments du circuit exemple et calcul de l'écart théorie/simulation.	201
Tableau 0-1: Valeurs de la capacité d'interface pour les modes monopolaire et bipolaire.	239
Tableau 0-2 : Valeurs de la résistance du bulk pour les modes monopolaire et bipolaire.	239
Tableau 0-3 : Valeurs de la fréquence de coupure en kHz des modes monopolaire et bipolaire pour toute la gamme de surface d'électrode.....	240
Tableau 0-4 : Valeurs exemple de R et C représentant la gamme d'application choisie.....	243

BIBLIOGRAPHIE PERSONNELLE

Revue internationale à comité de lecture

P. Pham, S. Roux, F. Matonti, F. Dupont, V. Agache, et F. Chavane, « *Post-Implantation Impedance Spectroscopy of Subretinal MicroElectrode Array, OCT imaging and Numerical Simulation: toward a precise monitoring tool.* », Journal of Neural Engineering, 2013.

S. Bonnet, J.-F. Beche, S. Gharbi, O. Abdoun, F. Bocquelet, S. Joucla, V. Agache, F. Sauter, P. Pham, F. Dupont, F. Matonti, L. Hoffart, S. Roux, M. Djilas, B. Kolomiets, R. Caplette, F. Chavane, S. Picaud, B. Yvert, et R. Guillemaud, « *NeuroPXL: A real-time multi-electrode array system for recording, processing and stimulation of neural networks and the control of high-resolution neural implants for rehabilitation* », IRBM, vol. 33, n° 2, p. 55-60, avril 2012.

Conférences internationales à comité de lecture

F. Dupont, C. Condemine, J.-F. Beche, et M. Belleville, « *Multi-application electrical stimulator architecture dedicated to waveform control by electrode-tissue impedance spectra monitoring* », 19th IEEE International Conference on Electronics, Circuits and Systems (ICECS), p. 33-36, décembre 2012

F. Dupont, C. Condemine, J.-F. Beche, P. Pham, et M. Belleville, « *Proof of Concept: Electrical Stimulation Waveform Control by Closed-Loop Regulation by Means of Impedance Spectra Monitoring* », International Functional Electrical Stimulation Society, p. 258-261, septembre 2012.

F. Dupont, P. Pham, S. Roux, F. Matonti, F. Chavane, F. Sauter, A. Noca, J.-F. Beche, C. Condemine, M. Belleville, et S. Gharbi, « *Retinal Detachment induced by Subretinal MicroElectrode Array Implantation: Quantitative Monitoring and Detection based on Impedance Spectroscopy* », Neural Interfaces Conference, Salt Lake City, p. 303, juin 2012.

Colloques internationaux

F. Dupont, R. Scapolan, J.-F. Beche, C. Condemine, M. Belleville, et P. Pham, « *Modeling of Retinal Electrical Stimulation Using a Micro Electrode Array Coupled with the Gouy-Chapman Electrical Double Layer Model to Investigate Stimulation Efficiency* », Comsol Conference, Paris, octobre 2010.

P. Pham, R. Scapolan, C. Rubeck, et F. Dupont, « *Search for a Suitable Numerical Model for Electrical Stimulation: From the Electric Double Layer to Electrokinetics, Confrontation with Impedance Measurements* », Comsol Conference, Paris, octobre 2010.

F. Dupont, P. Pham, S. Roux, J.-F. Bêche, C. Condemine, M. Belleville, « *Architecture intégrée multi-application dédiée à l'optimisation de la stimulation électrique* », Ecole d'hiver Francophone sur les Technologies de Conception des Systèmes embarqués Hétérogènes (FETCH), Alpes d'Huez, janvier 2012.

Colloque national

F. Dupont, S. Roux, C. Pudda, C. Condemine, J.-F. Beche, M. Belleville, et P. Pham, « *Retinal Stimulation: MicroElectrode Array Characterization and Modeling* », GDR Systèmes Multi-électrodes, Lyon, octobre 2011.

Brevets

F. Dupont, P. Pham, C. Condemine, J.-F. Beche, « *Dispositif de stimulation électrique d'un tissu biologique et son procédé de calibrage* », FR1254166, déposé le 07/05/12, étendu Europe/USA.

F. Dupont, P. Pham, C. Condemine, J.-F. Beche, A. Bourgerette, « *Dispositif d'enregistrement de signaux électrophysiologiques et son procédé de calibrage* », FR1258150, déposé le 31/08/12, en attente du rapport de recherche.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] « Medtronic, stimulation cardiaque ». [En ligne]. Disponible sur: <http://wwwp.medtronic.com/newsroom/content/1107944688366.pdf>.
- [2] « Sorin ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sorin.com>.
- [3] G. Pioget, « Sondes de stimulation cardiaque », présenté à DIU 2007, 2007.
- [4] « Sorin, Electrodes cardiaques ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sorin.com/product/isolinetrade>, <http://www.sorin.com/product/situstrade-otw>.
- [5] P. Doguet, H. Mevel, M. Verleysen, M. Troosters, et C. Trullemans, « An Integrated Driver for the Electrical Stimulation of the Optic Nerve », présenté à 5th International Functional Electrical Stimulation Society, Aalborg, Denmark, 2000.
- [6] J. C. Middlebrooks et R. L. Snyder, « Auditory prosthesis with a penetrating nerve array », *J. Assoc. Res. Otolaryngol.*, vol. 8, n° 2, p. 258-279, juin 2007.
- [7] C. Hassler, T. Boretius, et T. Stieglitz, « Polymers for neural implants », *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, vol. 49, p. 18-33, janv. 2011.
- [8] A. Branner, R. B. Stein, et R. A. Normann, « Selective stimulation of cat sciatic nerve using an array of varying-length microelectrodes », *Journal of neurophysiology*, vol. 85, n° 4, p. 1585, 2001.
- [9] G. . Naples, « A Spiral Nerve Cuff Electrode for Peripheral Nerve Stimulation », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, p. 905-915, nov-1988.
- [10] R. Levy, S. Ruland, M. Weinand, D. Lowry, R. Dafer, et R. Bakay, « Cortical stimulation for the rehabilitation of patients with hemiparetic stroke: a multicenter feasibility study of safety and efficacy », *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, vol. 108, n° 4, 2008.
- [11] T. Matsuo, K. Kawasaki, T. Osada, H. Sawahata, T. Suzuki, M. Shibata, N. Miyakawa, K. Nakahara, A. Iijima, N. Sato, et others, « Intracal Electrocorticography in Macaque Monkeys with Minimally Invasive Neurosurgical Protocols », *Frontiers in systems neuroscience*, vol. 5, 2011.
- [12] P. J. Rousche et R. A. Normann, « Chronic intracortical microstimulation (ICMS) of cat sensory cortex using the Utah Intracortical Electrode Array », *IEEE Trans Rehabil Eng*, vol. 7, n° 1, p. 56-68, mars 1999.
- [13] G. C. Albert, C. M. Cook, F. S. Prato, et A. W. Thomas, « Deep brain stimulation, vagal nerve stimulation and transcranial stimulation: An overview of stimulation parameters and neurotransmitter release », *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 33, p. 1042-1060, juill. 2009.
- [14] A. L. Benabid, P. Pollak, A. Louveau, S. Henry, et J. de Rougemont, « Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease », *Appl Neurophysiol*, vol. 50, n° 1-6, p. 344-346, 1987.
- [15] Medtronic, « Medtronic France - Votre santé ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.medtronic.fr/votre-sante/index.htm>. [Consulté le: 04-oct-2011].
- [16] W. Mokwa, « Artificial Retinas », 2008.
- [17] G. Dagnelie, P. Keane, V. Narla, L. Yang, J. Weiland, et M. Humayun, « Real and virtual mobility performance in simulated prosthetic vision », *Journal of Neural Engineering*, vol. 4, p. S92-S101, mars 2007.
- [18] A. L. Benabid, « La stimulation électrique du cerveau humain : excitation, modulation, inhibition ? », Académie des sciences, 17-juin-2003.
- [19] G. M. Beard, *A Practical treatise on the medical & surgical uses of electricity*. W. Wood, 1881.
- [20] J. L. Oschman, « Healing energy part 1: historical background », *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, vol. 1, n° 1, p. 34-39, 1996.

- [21] « http://www.siemens.com/history/en/news/1045_pacemaker.htm » .
- [22] O. G. Martinsen et S. Grimnes, *Bioimpedance and Bioelectricity Basics*. Academic Press, 2011.
- [23] W. Bernardi, « La controverse sur l'électricité animale dans l'Italie du XVIIIe siècle : Galvani, Volta et... d'autres /~~The controversy over animal electricity in 18th-century Italy : Galvani, Volta and... others~~ », *rhs*, vol. 54, n° 1, p. 53-70, 2001.
- [24] R. Eckert, *Physiologie animale : mécanismes et adaptations*. Paris ;;Bruxelles: De Boech Université, 1999.
- [25] S. Joucla et B. Yvert, « Modeling extracellular electrical neural stimulation: From basic understanding to MEA-based applications », *Journal of Physiology-Paris*, vol. 106, n° 3-4, p. 146-158, mai 2012.
- [26] S. Joucla et B. Yvert, « The "Mirror" Estimate: An Intuitive Predictor of Membrane Polarization during Extracellular Stimulation », *Biophysical Journal*, vol. 96, n° 9, p. 3495-3508, mai 2009.
- [27] M. Sahin et Y. Tie, « Non-rectangular waveforms for neural stimulation with practical electrodes », *Journal of Neural Engineering*, vol. 4, p. 227, 2007.
- [28] D. R. Cantrell et J. B. Troy, « A time domain finite element model of extracellular neural stimulation predicts that non-rectangular stimulus waveforms may offer safety benefits », in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2008. EMBS 2008. 30th Annual International Conference of the IEEE*, 2008, p. 2768-2771.
- [29] D. R. Cantrell et J. B. Troy, « Extracellular stimulation of mouse retinal ganglion cells with non-rectangular voltage-controlled waveforms », *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2009, p. 642-645, 2009.
- [30] T. J. Foutz et C. C. McIntyre, « Evaluation of novel stimulus waveforms for deep brain stimulation », *J. Neural Eng.*, vol. 7, n° 6, p. 066008, déc. 2010.
- [31] A. Vuckovic, N. J. M. Rijkhoff, et J. J. Struijk, « Different Pulse Shapes to Obtain Small Fiber Selective Activation by Anodal Blocking— A Simulation Study », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, p. 698-706, mai 2004.
- [32] N. Krouchev, M. D. Hassanuzaman, B. Ghane-Motlagh, A. Vinet, R. Raut, et M. Sawan, « Toward optimal electrical stimulation waveform efficiency: from excitability models to electrode impedance », présenté à International Functional Electrical Stimulation Society Conference, Banff, AL, Canada, 2012.
- [33] A. J. Bur, « Measurements of the dynamic piezoelectric properties of bone as a function of temperature and humidity », *Journal of Biomechanics*, vol. 9, n° 8, p. 495-507, 1976.
- [34] « Electrical stimulation or electromagnetic therapy as adjunctive treatments for chronic skin wounds », *Technol Eval Cent Assess Program Exec Summ*, vol. 20, n° 2, p. 1-3, avr. 2005.
- [35] J. Malmivuo et R. Plonsey, *Bioelectromagnetism : principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. New York: Oxford University Press, 1995.
- [36] M. S. Humayun, E. de Juan Jr., J. D. Weiland, G. Dagnelie, S. Katona, R. Greenberg, et S. Suzuki, « Pattern electrical stimulation of the human retina », *Vision Research*, vol. 39, n° 15, p. 2569-2576, juill. 1999.
- [37] « Photo neurone ». [En ligne]. Disponible sur: <http://biologie.wikispaces.com/Le+Systeme+nerveux>.
- [38] L. F. Abbott, « Lapicque's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907) », *Brain Res. Bull.*, vol. 50, n° 5-6, p. 303-304, déc. 1999.
- [39] K. Hennings, L. Arendt-Nielsen, et O. K. Andersen, « Breakdown of accommodation in nerve: a possible role for persistent sodium current », *Theor Biol Med Model*, vol. 2, p. 16, avr. 2005.
- [40] S. Mailley, M. Hyland, P. Mailley, J. A. McLaughlin, et E. T. McAdams, « Thin film platinum cuff electrodes for neurostimulation: in vitro approach of safe neurostimulation parameters », *Bioelectrochemistry*, vol. 63, n° 1-2, p. 359-364, juin 2004.
- [41] D. R. Merrill, M. Bikson, et J. G. R. Jefferys, « Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols », *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 141, n° 2, p. 171-198, févr. 2005.

- [42] P. Pham, M. Howorth, A. Planat-Chrétien, et S. Tardu, « Numerical Simulation of the Electrical Double Layer Based on the Poisson-Boltzmann Models for AC Electroosmosis Flows », in *Excerpt from the Proceedings of the COMSOL Users Conference*, 2007.
- [43] J. B. Jorcin, « Spectroscopie d'impédance électrochimique locale: caractérisation de la délamination des peintures et de la corrosion des alliages Al-Cu ».
- [44] M. Sluyters-Rehbach, « Impedances of electrochemical systems: Terminology, nomenclature and representation-Part I: Cells with metal electrodes and liquid solutions », *Pure and applied chemistry*, vol. 66, p. 1831-1831, 1994.
- [45] E. T. McAdams et J. Jossinet, « A physical interpretation of Schwan's limit current of linearity », *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 20, p. 307-319, mai 1992.
- [46] E. T. McAdams et J. Jossinet, « Electrode-electrolyte Interface Impedance: The Limit Current Of Linearity », in , *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 1991. Vol.13: 1991*, 1991, p. 1728-1729.
- [47] E. T. McAdams et J. Jossinet, « Non-linear transient response of electrode-electrolyte interfaces », in *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings*, 1998, vol. 4, p. 1789-1790.
- [48] E. T. McAdams et J. Jossinet, « Problems in equivalent circuit modelling of the electrical properties of biological tissues », *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, vol. 40, n° 2, p. 147-152, août 1996.
- [49] B. Nicolas, « CARACTÉRISATION ÉLECTRIQUE, MISE EN ÉVIDENCE DES PHÉNOMÈNES PHYSICOCHIMIQUES ET MODÉLISATION FRACTIONNAIRE DES SUPERCONDENSATEURS À ÉLECTRODES À BASE DE CARBONE ACTIVÉ », Université Bordeaux 1, 2011.
- [50] M. R. Shoar Abouzari, F. Berkemeier, G. Schmitz, et D. Wilmer, « On the physical interpretation of constant phase elements », *Solid State Ionics*, vol. 180, n° 14-16, p. 922-927, juin 2009.
- [51] J. G. Webster et Wiley InterScience (Online service), *Encyclopedia of medical devices & instrumentation*. New York: Wiley, 2006.
- [52] L. A. Geddes, « Historical evolution of circuit models for the electrode-electrolyte interface », *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 25, p. 1-14, janv. 1997.
- [53] M. Sawan, F. Mounaim, et G. Lesbros, « Wireless monitoring of electrode-tissues interfaces for long term characterization », *Analog Integrated Circuits and Signal Processing*, vol. 55, p. 103-114, févr. 2008.
- [54] C. Donfack, « Caractérisation de contacts électrodes-tissus pour les stimulateurs neuromusculaires implantables », Thèse de Master, Polystim, Montréal, 2000.
- [55] S. B. Brummer et M. J. Turner, « Electrical stimulation of the nervous system: The principle of safe charge injection with noble metal electrodes », *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, vol. 2, n° 1, p. 13-25, 1975.
- [56] Y. E. Moskalenko, M. V. Vorobyev, et G. B. Weinstein, « Electrical Impedance Techniques For The Monitoring Of Water Balance In Brain », in , *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 1991. Vol.13: 1991*, 1991, p. 1549-1550.
- [57] E. T. McAdams et J. Jossinet, « Tissue impedance: a historical overview », *Physiological Measurement*, vol. 16, n° 3A, p. A1-A13, août 1995.
- [58] R. Wang, « Neural Signaling - Membrane Potentials ». [En ligne]. Disponible sur: <http://fourier.eng.hmc.edu/e180/lectures/signal1/node1.html>. [Consulté le: 01-févr-2013].
- [59] F. Berthier et J.-P. Diard, « Discernabilité de circuits électriques équivalents contenant des CPE », *12e Forum sur les Impédances Electrochimiques*, Paris, p. 51-61, 1999.
- [60] L. A. Geddes, « Accuracy Limitations of Chronaxie Values », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 51, n° 1, p. 176-181, janv. 2004.
- [61] S. K. Arfin et R. Sarpeshkar, « An Energy-Efficient, Adiabatic Electrode Stimulator With Inductive Energy Recycling and Feedback Current Regulation », *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 6, n° 1, p. 1-14, févr. 2012.

- [62] E. Margalit, M. Maia, J. D. Weiland, R. J. Greenberg, G. Y. Fujii, G. Torres, D. V. Piyathaisere, T. M. O'Hearn, W. Liu, G. Lazzi, G. Dagnelie, D. A. Scribner, E. de Juan Jr, et M. S. Humayun, « Retinal prosthesis for the blind », *Surv Ophthalmol*, vol. 47, n° 4, p. 335-356, août 2002.
- [63] R. Schmidt, *Comportement des matériaux dans les milieux biologiques : applications en médecine et biotechnologie*. Lausanne: Presses polytechniques et universitaires romandes, 1999.
- [64] J. T. Wilson, W. Cui, X.-L. Sun, C. Tucker-Burden, C. J. Weber, et E. L. Chaikof, « In vivo biocompatibility and stability of a substrate-supported polymerizable membrane-mimetic film », *Biomaterials*, vol. 28, n° 4, p. 609-617, févr. 2007.
- [65] A. M. Dymond, « Characteristics of the Metal-Tissue Interface of Stimulation Electrodes », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-23, n° 4, p. 274-280, juill. 1976.
- [66] B. Piallat, S. Chabardès, A. Devergnas, N. Torres, M. Allain, E. Barrat, et A. L. Benabid, « Monophasic But Not Biphasic Pulses Induce Brain Tissue Damage During Monopolar High-Frequency Deep Brain Stimulation », *Neurosurgery*, vol. 64, n° 1, p. 156-163, janv. 2009.
- [67] M. Sehil, « Mise en oeuvre de bobines dédiées aux liens inductifs nécessaires aux dispositifs médicaux implantables », Thèse de Master, Université de Montréal, 2006.
- [68] J. Robert et J. Alzieu, « Accumulateurs - Accumulateurs au lithium », *Techniques de l'ingénieur*.
- [69] T. Balkany, A. V. Hodges, et K. W. Goodman, « Ethics of cochlear implantation in young children☆☆☆★ », *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, vol. 114, p. 748-755, juin 1996.
- [70] K. Peczalski, D. Wojciechowski, Z. Dunajski, et T. Pałko, « Impedance measurements for pacing treatment in syncope patients », in *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006*, vol. 14, R. Magjarevic et J. H. Nagel, Éd. Springer Berlin Heidelberg, 2007, p. 2653-2655.
- [71] M. Roelke, A. D. Bernstein, et V. Parsonnet, « Serial lead impedance measurements confirm fixation of helical screw electrodes during pacemaker implantation », *Pacing Clin Electrophysiol*, vol. 23, n° 4 Pt 1, p. 488-492, avr. 2000.
- [72] A. K. Ahuja, M. R. Behrend, J. J. Whalen, M. S. Humayun, et J. D. Weiland, « The Dependence of Spectral Impedance on Disc Microelectrode Radius », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, n° 4, p. 1457-1460, avr. 2008.
- [73] S. K. Kelly et J. L. Wyatt, « A Power-Efficient Neural Tissue Stimulator With Energy Recovery », *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 5, p. 20-29, févr. 2011.
- [74] S. F. Cogan, P. R. Troyk, J. Ehrlich, T. D. Plante, D. B. McCreery, et L. Bullara, « Charge-injection waveforms for iridium oxide (AIROF) microelectrodes », in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE*, 2003, vol. 2, p. 1960-1963.
- [75] S. F. Cogan, « In vivo and In vitro Differences in the Charge-injection and Electrochemical Properties of Iridium Oxide Electrodes », in *28th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06*, 2006, p. 882-885.
- [76] S. F. Cogan, « Neural Stimulation and Recording Electrodes », *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 10, n° 1, p. 275-309, août 2008.
- [77] S. H. K. Raj et S. Harsha, « Analysis of Factors Affecting the Performance of Retinal Prostheses Using Finite Element Modelling of Electric Field Distribution in the Retina », 2011.
- [78] E. T. McAdams, « A study of electrode-tissue impedances encountered in cardiac pacing. Vol 2 : Nonlinearity of the inter-electrode impedance and the study of electrode failures », The University of Leeds, 1987.
- [79] D. Allal, « Mesures en radiofréquences - Méthodes de mesure et appareillage », *Techniques de l'ingénieur*.
- [80] Agilent Technologies, « Agilent Impedance Measurement Handbook », vol. 4th Edition.

- [81] P. E. Wellstead, « Frequency Response Analysis - Technical Report 10 », *Control Systems Principles*, 2003.
- [82] D. P. Blair et P. H. Sydenham, « Phase sensitive detection as a means to recover signals buried in noise », *Journal of Physics E: Scientific Instruments*, vol. 8, n° 8, p. 621-627, août 1975.
- [83] « DBS Lead Model 3389 for Deep Brain Stimulation | Features and Specifications ». [En ligne]. Disponible sur: <http://professional.medtronic.com/pt/neuro/dbs-md/prod/dbs-lead-model-3389/features-specifications/index.htm#.UVGi91fpws4>. [Consulté le: 26-mars-2013].
- [84] P. Pham, R. Scapolan, C. Rubeck, et F. Dupont, « Search for a Suitable Numerical Model for Electrical Stimulation: From the Electric Double Layer to Electrokinetics, Confrontati », présenté à Comsol 2010 (Paris).
- [85] R. Scapolan, « Etude numérique de la stimulation neuronale », CEA-Leti, Stage PFE, 2010.
- [86] S. Bonnet, J.-F. Bêche, S. Gharbi, O. Abdoun, F. Bocquelet, S. Joucla, V. Agache, F. Sauter, P. Pham, F. Dupont, F. Matonti, L. Hoffart, S. Roux, M. Djilas, B. Kolomiets, R. Caplette, F. Chavane, S. Picaud, B. Yvert, et R. Guillemaud, « NeuroPXI: A real-time multi-electrode array system for recording, processing and stimulation of neural networks and the control of high-resolution neural implants for rehabilitation », *IRBM*, vol. 33, n° 2, p. 55-60, avr. 2012.
- [87] H. Kasi, B. Kolomiets, S. Picaud, J. A. Sahel, et P. Renaud, « A new flexible microfabricated polyimide-based platinum electrodes for stimulation of rat retinal tissue in vitro and recording using a multi-electrode array », San Diego, CA, 2008.
- [88] « EC-Lab - Powerful and Comprehensive Advanced Software ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.bio-logic.info/potentiostat/eclab.html>. [Consulté le: 07-févr-2013].
- [89] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, et B. P. Flannery, « Numerical recipes in C », 1992.
- [90] R. Al-Nazer, V. Cattin, P. Granjon, et M. Montaru, « A new optimization algorithm for a Li-Ion battery equivalent electrical circuit identification », in *Proceedings of the 9th International Conference of Modeling, Optimization and Simulation*, 2012.
- [91] E. C. Leuthardt, G. Schalk, J. R. Wolpaw, J. G. Ojemann, et D. W. Moran, « A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans », *Journal of Neural Engineering*, vol. 1, p. 63, 2004.
- [92] A. Lambacher et P. Fromherz, « Luminescence of dye molecules on oxidized silicon and fluorescence interference contrast microscopy of biomembranes », *J. Opt. Soc. Am. B*, vol. 19, n° 6, p. 1435, juin 2002.
- [93] J. . Bates, « Surface Topography and impedance of metal electrolyte interfaces », *PHYSICAL REVIEW LETTERS*, p. 627-631, févr-1988.
- [94] F. Behar-Cohen, L. Kowalczyk, N. Keller, M. Savoldelli, F. Azan, et J.-C. Jeanny, « Anatomie de la rétine », *EMC - Ophthalmologie*, vol. 6, n° 1, p. 1-14, janv. 2009.
- [95] P. Pham, S. Roux, F. Matonti, F. Dupont, V. Agache, et F. Chavane, « Post-Implantation Impedance Spectroscopy of Subretinal MicroElectrode Array, OCT imaging and Numerical Simulation: toward a precise monitoring tool. », *Journal of Neural Engineering (Soumis)*, 2013.
- [96] J. C. Lilly, G. M. Austin, et W. W. Chambers, « Threshold movements produced by excitation of cerebral cortex and efferent fibers with some parametric regions of rectangular current pulses (cats and monkeys) », *J. Neurophysiol*, vol. 15, p. 319-341, 1952.
- [97] J. C. Lilly, J. R. Hughes, E. C. Alvord, et T. W. Galkin, « Brief, Noninjurious Electric Waveform for Stimulation of the Brain », *Science*, vol. 121, n° 3144, p. 468-469, avr. 1955.
- [98] D. Andreu, « 10th Annual Conference of the International FES Society, Implantable Autonomous Stimulation Unit for FES », 2005.
- [99] N. N. Donaldson et P. E. K. Donaldson, « When are actively balanced biphasic ('Lilly') stimulating pulses necessary in a neurological prosthesis? I Historical background; Pt resting potential; Q studies », *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 24, n° 1, p. 41-49, 1986.

- [100] N. N. Donaldson et P. E. . Donaldson, « When are actively balanced biphasic ('Lilly') stimulating pulses necessary in a neurological prosthesis? II pH changes; noxious products; electrode corrosion; discussion », *Medical and Biological Engineering and Computing*, vol. 24, n° 1, p. 50-56, 1986.
- [101] M. Sivaprakasam, Wentai Liu, Guoxing Wang, J. D. Weiland, et M. S. Humayun, « A Programmable Discharge Circuitry With Current Limiting Capability for a Retinal Prosthesis », 2005, p. 5234-5237.
- [102] X. Liu et A. Demosthenous, « A fast and safe discharge circuit for implantable stimulators using a depletion transistor », 2009, p. 173-176.
- [103] M. Ortmanns, « Charge Balancing in Functional Electrical Stimulators: A Comparative Study », 2007, p. 573-576.
- [104] K. Chen, Z. Yang, L. Hoang, J. Weiland, M. Humayun, et W. Liu, « An Integrated 256-Channel Epiretinal Prosthesis », *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 45, p. 1946-1956, sept. 2010.
- [105] N. R. Srivastava, P. R. Troyk, et S. F. Cogan, « A laboratory testing and driving system for AIROF microelectrodes », vol. 4, p. 4271-4274.
- [106] P. R. Troyk, D. E. A. Detlefsen, et G. A. D. DeMichele, « A Multifunctional Neural Electrode Stimulation ASIC using NeuroTalk™ Interface », in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE*, 2006, p. 2994-2997.
- [107] M. Ghovanloo, « Switched-capacitor based implantable low-power wireless microstimulating systems », in *Circuits and Systems, 2006. ISCAS 2006. Proceedings. 2006 IEEE International Symposium on*, 2006, p. 4-pp.
- [108] J. Simpson et M. Ghovanloo, « An Experimental Study of Voltage, Current, and Charge Controlled Stimulation Front-End Circuitry », 2007, p. 325-328.
- [109] M. E. Halpern et J. Fallon, « Current Waveforms for Neural Stimulation-Charge Delivery With Reduced Maximum Electrode Voltage », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 57, n° 9, p. 2304 -2312, sept. 2010.
- [110] D. K. Freeman, D. K. Eddington, J. F. Rizzo, et S. I. Fried, « Selective Activation of Neuronal Targets With Sinusoidal Electric Stimulation », *Journal of Neurophysiology*, vol. 104, n° 5, p. 2778-2791, sept. 2010.
- [111] R. Hornig et R. Eckmiller, « Optimizing stimulus parameters by modeling multi-electrode electrical stimulation for retina implants », in *International Joint Conference on Neural Networks, 2001. Proceedings. IJCNN '01*, 2001, vol. 2, p. 860 -865 vol.2.
- [112] « NEURON - for empirically-based simulations of neurons and networks of neurons ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.neuron.yale.edu/neuron/>.
- [113] C. Robillard, « Analyse et identification des paramètres des stimuli appliquées à l'excitation du cortex visuel primaire. », Polystim Montréal, Montréal, 2008.
- [114] S. Ethier et M. Sawan, « Exponential Current Pulse Generation for Efficient Very High-Impedance Multisite Stimulation », *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 5, p. 30-38, févr. 2011.
- [115] R. A. Parker, R. VanWagenen, T. S. Davis, P. A. House, et B. greger, « Factors affecting the reported long-term performance of micro-stimulating microelectrode arrays », présenté à Neural Interfaces Conference, Salt Lake City, 2012.
- [116] C. R. Stoetzner, A. Sari-Perez, R. Hullinger, D. Carlson, Q. Wu, L. Carin, J. Seymour, J. F. Hetke, R. J. Vetter, W. Shain, et D. R. Kipke, « Comparison of long term performance of silicon microelectrodes with four independently manipulated design parameters », présenté à Neural Interfaces Conference, Salt Lake City, 2012.
- [117] « Bio-Logic - Science Instruments: Stopped-Flow, Quench-Flow, Potentiostat, Patch-clamp, Photosynthesis ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.bio-logic.info/>.
- [118] « 33250A Function / Arbitrary Waveform Generator, 80 MHz | Agilent ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.home.agilent.com/en/pd-1000000803%3Aeps%3Apro-pn->

- 33250A/function-arbitrary-waveform-generator-80-mhz?nid=-536902257.536881980.00&cc=FR&lc=fre. [Consulté le: 27-févr-2013].
- [119] « IEEE Recommended Practices and Requirements for Harmonic Control in Electrical Power Systems », *IEEE Std 519-1992*, p. 0_1-, 1993.
- [120] Jun Ohta, T. Tokuda, K. Kagawa, A. Uehara, Y. Terasawa, K. Shodo, T. Fujikado, et Y. Tano, « Toward 1000-ch electrode array based on distributed microchip architecture for retinal prosthesis », p. 4118-4122.
- [121] J. Ohta, T. Tokuda, K. Kagawa, T. Furumiya, A. Uehara, Y. Terasawa, M. Ozawa, T. Fujikado, et Y. Tano, « Silicon LSI-based smart stimulators for retinal prosthesis », *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*, vol. 25, n° 5, p. 47-59, 2006.
- [122] Haute Autorité de Santé et Commission dévaluation des produits et des prestations, « Conclusions sur "Défibrillateurs cardiaques automatique implantables" », 20-déc-2006. [En ligne]. Disponible sur: www.has-sante.fr.
- [123] « Accent® Pacemakers ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sjmprofessional.com/Products/US/Pacing-Systems/Accent-Pacemaker.aspx>.
- [124] « Medtronic SureScan ». [En ligne]. Disponible sur: http://manuals.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@emanuals/@era/@crdm/documents/documents/wcm_prod050524.pdf.
- [125] « Boston Scientific (Produits) ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.bostonscientific.com/Device.bscli/,/method/DevHome/navRelId/1000.1003/seo.serve>.
- [126] R. H. Whittington, L. Giovangrandi, et G. T. A. Kovacs, « A Closed-Loop Electrical Stimulation System for Cardiac Cell Cultures », *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 52, n° 7, p. 1261-1270, juill. 2005.
- [127] S.-Y. Lee, M. Y. Su, M.-C. Liang, Y.-Y. Chen, C.-H. Hsieh, C.-M. Yang, H.-Y. Lai, J.-W. Lin, et Q. Fang, « A programmable implantable microstimulator soc with wireless telemetry: Application in closed-loop endocardial stimulation for cardiac pacemaker », *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 5, n° 6, p. 511-522, 2011.
- [128] H. V. Kumar, « Computerised Speech Processing in Hearing Aids using FPGA Architecture », *IJACSA - International Journal of Advanced Computer Science and Applications*, vol. 2, p. 106-111, 2011.
- [129] C. M. Zierhofer, I. J. Hochmair-Desoyer, et E. S. Hochmair, « Electronic design of a cochlear implant for multichannel high-rate pulsatile stimulation strategies », *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 3, n° 1, p. 112 -116, mars 1995.
- [130] M. Ghovanloo et K. Najafi, « A small size large voltage compliance programmable current for biomedical implantable microstimulators », in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2003. Proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE*, 2003, vol. 2, p. 1979-1982.
- [131] M. Ghovanloo et K. Najafi, « A Modular 32-site wireless neural stimulation microsystem », *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 39, n° 12, p. 2457-2466, déc. 2004.
- [132] M. Ghovanloo et K. Najafi, « A compact large Voltage-compliance high output-impedance programmable current source for implantable microstimulators », *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, n° 1, p. 97 -105, janv. 2005.
- [133] R. E. Millard et R. K. Shepherd, « A fully implantable stimulator for use in small laboratory animals », *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 166, n° 2, p. 168-177, 2007.
- [134] « Medtronic RestoreAdvanced ». [En ligne]. Disponible sur: http://professional.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@mdt/@neuro/documents/documents/scs-radv37713-impmanl.pdf.
- [135] « SJM, Stimulateur Eon ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.sjmneuropro.com/Products/US/Eon-Rechargeable-IPG-System.aspx>.
- [136] « Stimulateurs GRASS Technologies ». [En ligne]. Disponible sur: www.grasstechnologies.com/products/stimulators/stimsummary.html.

- [137] « Stimulateur AlphaOmega ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.alphaomega-eng.com/productDetails.aspx?id=66&CatID=13>.
- [138] « Stimulateurs Multichannel systems ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.multichannelsystems.com/sites/multichannelsystems.com/files/documents/brochures/STG4000_STG3008-FA-Brochure.pdf.
- [139] « Stimulateurs Tucker-Davis Technologies ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.tdt.com/products/IZ2.htm>.
- [140] K. Arabi et M. A. Sawan, « Electronic design of a multichannel programmable implant for neuromuscular electrical stimulation », *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering*, vol. 7, p. 204-214, juin 1999.
- [141] F. Mounaim, M. Sawan, et S. Bedard, « Implantable neuro-mono-stimulation system dedicated to enhance the bladder functions », 2006, p. 198-201.
- [142] F. Mounaim et M. Sawan, « Miniature Implantable System Dedicated to Bi-Channel Selective Neurostimulation », in *IEEE International Symposium on Circuits and Systems, 2007. ISCAS 2007*, 2007, p. 2072 -2075.
- [143] N. Dommel, Y. T. Wong, P. J. Preston, T. Lehmann, N. H. Lovell, et G. J. Suaning, « The design and testing of an epi-retinal vision prosthesis neurostimulator capable of concurrent parallel stimulation », in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE*, 2006, p. 4700-4709.
- [144] N. Dommel, Y. T. Wong, T. Lehmann, P. Byrnes-Preston, N. H. Lovell, et G. J. Suaning, « Microelectronic retinal prosthesis: II. Use of high-voltage CMOS in retinal neurostimulators », in *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE*, 2006, p. 4651-4654.
- [145] « Stimulateur DS8000 World Precision Instrument ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.wpiinc.com/index.php/DS8000.html>.
- [146] « Stimulateur Kinetra Medtronic ». [En ligne]. Disponible sur: http://professional.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@mdt/@neuro/documents/documents/dbs-kin7428-tchmanl.pdf.
- [147] « Stimulateur Activa Medtronic ». [En ligne]. Disponible sur: http://professional.medtronic.com/wcm/groups/mdtcom_sg/@mdt/@neuro/documents/documents/dbs-rc37612-impmanl.pdf.
- [148] « Stimulateur S12X GRASS Technologies ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.grasstechnologies.com/products/stimulators/s12x.html>.
- [149] « Stimulateur CereStim 96 BlackRock Microsystems ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.blackrockmicro.com/blackrockmicro/userfiles/file/CereStim%2096%20Manual.pdf>.
- [150] J. Coulombe, S. Carniguan, et M. Sawan, « A Power Efficient Electronic Implant for a Visual Cortical Neuroprosthesis », *Artificial Organs*, vol. 29, p. 233-238, mars 2005.
- [151] J. Coulombe, M. Sawan, et J.-F. Gervais, « A Highly Flexible System for Microstimulation of the Visual Cortex: Design and Implementation », *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems*, vol. 1, n° 4, p. 258 -269, déc. 2007.
- [152] W. Liu et M. S. Hurnayun, « Retinal prosthesis », in *Solid-State Circuits Conference, 2004. Digest of Technical Papers. ISSCC. 2004 IEEE International*, 2004, p. 218 - 219 Vol.1.
- [153] M. Sivaprakasam, Wentai Liu, Guoxing Wang, J. D. Weiland, et M. S. Humayun, « Architecture tradeoffs in high-density microstimulators for retinal prosthesis », *IEEE Trans. Circuits Syst. I*, vol. 52, n° 12, p. 2629-2641, déc. 2005.
- [154] M. Sivaprakasam, Wentai Liu, M. S. Humayun, et J. D. Weiland, « A variable range bi-phasic current stimulus driver circuitry for an implantable retinal prosthetic device », *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 40, n° 3, p. 763-771, mars 2005.
- [155] M. Ortmanns, N. Unger, A. Rocke, M. Gehrke, et H. J. Tiedtke, « A retina stimulator ASIC with 232 electrodes, custom ESD protection and active charge balancing », in *Circuits and Systems, 2006. ISCAS 2006. Proceedings. 2006 IEEE International Symposium on*, 2006, p. 4-pp.

- [156] M. Ortmanns, N. Linger, A. Rocke, S. Rackow, M. Gehrke, et H. J. Tiedtke, « A 232-channel visual prosthesis ASIC with production-compliant safety and testability », in *Solid-State Circuits Conference, 2007. ISSCC 2007. Digest of Technical Papers. IEEE International*, 2007, p. 152–593.
- [157] M. Ortmanns, A. Rocke, M. Gehrke, et H.-Jü. Tiedtke, « A 232-Channel Epiretinal Stimulator ASIC », *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 42, n° 12, p. 2946-2959, déc. 2007.
- [158] Unité EM4-CIAN, « Cours de Détection Synchrone ESIEE ». 2004-2003.
- [159] Manuel José dos Reis Gaspar Seabra Mota, « Design and Characterization of CMOS High-Resolution Time-to-Digital Converters », UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA INSTITUTO SUPERIOR TÉCNICO, 2000.

ANNEXES

Annexe n°1 : NEGLIGER LE CARACTERE DIELECTRIQUE DE L'EAU DANS LES MODELES

Prenons deux électrodes métalliques de 1 mm^2 espacées de 1 mm et plongées dans une solution saline telle que $[\text{NaCl}] = 137 \text{ mM}$. Nous avons choisi de représenter la double couche électrique par une capacité C , le caractère conducteur de l'électrolyte par une résistance R_b et son caractère diélectrique par une capacité C_{H2O} (Fig. 0-1). Dans cette annexe, nous démontrons que C_{H2O} est négligeable pour les gammes de fréquence et d'impédance rencontrées en stimulation.

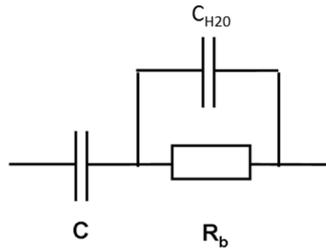


Fig. 0-1 : Exemple de circuit électrique équivalent d'un système électrode-milieu environnant

On peut calculer d'après l'équation 3-1 :

$$C = \frac{78.5 \times 8.85 \times 10^{-12}}{0.8 \times 10^{-9}} \cdot 10^{-6} = 0.87 \mu F \quad \text{et} \quad C_{H_2O} = \frac{78.5 \times 8.85 \times 10^{-12}}{10^{-3}} \cdot 10^{-6} = 0.69 pF$$

L'impédance équivalente au circuit de la Fig. 0-1 s'écrit :

$$Z_{test}(\omega) = \frac{1}{jC\omega} + \frac{R_b}{1 + jR_b C_{H20} \omega} = \frac{1 + jR_b(C + C_{H20})\omega}{jC\omega(1 + jR_b C_{H20} \omega)}$$

$$\text{Et son module } |Z_{test}|(\omega) = \frac{\sqrt{1 + (R_b(C + C_{H20})\omega)^2}}{C\omega\sqrt{1 + R_b^2 C_{H20}^2 \omega^2}}$$

Or comme C_{H20} est très inférieur à C , pour des faibles ω , on a :

$$C + C_{H20} \approx C \quad \text{et} \quad 1 \gg R_b^2 C_{H20}^2 \omega^2$$

$$\text{A.N : } \omega = 1 \text{ MHz et } R_b = 2 \text{ k}\Omega \rightarrow R_b^2 C_{H20}^2 \omega^2 = 1.9 \times 10^{-6}$$

$$\text{Donc le module s'écrit } |Z_{test}|(\omega) = \frac{\sqrt{1 + (R_b C \omega)^2}}{C \omega} \text{ équivalent au module de l'impédance si on ne}$$

considère pas la capacité de l'eau. Nous pouvons donc négliger la capacité de l'eau et considérer le milieu exclusivement conducteur

Annexe n°2 : CALCUL DE LA FONCTION DE TRANSFERT POUR UN CIRCUIT Q//R-R//C

Considérons le circuit électrique de la figure Fig. 0-2. On calcule le gain en tension permettant de relier les signaux $V_{Génééré}$ et $V_{Transmis}$ tel que :

$$H = \frac{V_{Transmis}}{V_{Génééré}} \quad \text{Équation 0-1}$$

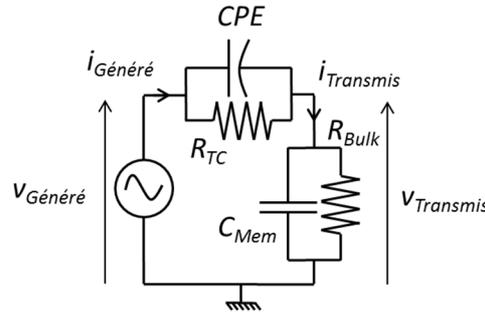


Fig. 0-2 : Circuit électrique équivalent.

Considérons le courant identique dans tout le circuit. On peut écrire :

$$\frac{V_{Transmis}}{V_{Génééré}} = \frac{Z_{Tissu}}{Z} \quad \text{Équation 0-2}$$

$$\text{où } Z_{Tissu} = \frac{R_{Bulk}}{1+iR_{Bulk}C_{Mem}\omega} \text{ et } Z = \frac{R_{TC}}{1+R_{TC}Q(i\omega)^\alpha} + \frac{R_{Bulk}}{1+iR_{Bulk}C_{Mem}\omega} = \frac{R_{TC}(1+iR_{Bulk}C_{Mem}\omega)+R_{Bulk}(1+R_{TC}Q(i\omega)^\alpha)}{(1+R_{TC}Q(i\omega)^\alpha)(1+iR_{Bulk}C_{Mem}\omega)}$$

Il vient donc :

$$H = \frac{V_{Transmis}}{V_{Génééré}} = \frac{R_{Bulk}}{1+iR_{Bulk}C_{Mem}\omega} \frac{(1+R_{TC}Q(i\omega)^\alpha)(1+iR_{Bulk}C_{Mem}\omega)}{R_{TC}(1+iR_{Bulk}C_{Mem}\omega)+R_{Bulk}(1+R_{TC}Q(i\omega)^\alpha)} \quad \text{Équation 0-3}$$

$$H = \frac{V_{Transmis}}{V_{Génééré}} = A_{eq} \frac{1+(i\omega)^\alpha Q R_{TC}}{1+R_{eq}(i\omega C_{Mem}+(i\omega)^\alpha Q)} \quad \text{Équation 0-4}$$

$$\text{Où } A_{eq} = \frac{R_{Bulk}}{R_{TC}+R_{Bulk}} \text{ et } R_{eq} = \frac{R_{TC}R_{Bulk}}{R_{TC}+R_{Bulk}}$$

Annexe n°3 : CARACTERISTIQUES DES CONVERTISSEURS

Les caractéristiques importantes des convertisseurs que nous utiliserons par la suite sont :

La gamme dynamique : C'est la plage de conversion en entrée que le convertisseur va adresser. La gamme dynamique du convertisseur peut différer de celle du système selon les contraintes induites par les spécifications sur la conception du convertisseur.

La résolution : Elle représente la sensibilité du convertisseur, soit le nombre de valeurs différentes que le convertisseur peut produire en sortie. La résolution est exprimée en nombre de bits. Un convertisseur de N bits pourra générer 2^N valeurs différentes en sortie (niveaux analogiques ou codes numériques).

Le pas de quantification : Noté LSB¹³, il correspond à la plus faible variation de la valeur d'entrée induisant une variation de la sortie. Il est défini par la relation entre la gamme dynamique et la résolution:

$$1LSB = \frac{\text{Gamme dynamique}}{2^N - 1} \quad \text{Équation 0-5}$$

Le temps de conversion : C'est le temps T_c minimum nécessaire au convertisseur pour traduire la donnée d'entrée. Ce temps limite la fréquence de fonctionnement f_s du système tel que :

$$f_s \leq \frac{1}{T_c} \quad \text{Équation 0-6}$$

Le nombre effectif de bits : Noté ENOB¹⁴, est une mesure de la performance réelle d'un convertisseur après avoir pris en compte les sources d'erreurs et les non-linéarités de la conversion.

¹³Least Significant Bit

Annexe n°4 : MODELE NUMERIQUE MULTI-APPLICATIONS

On cherche à calculer les gammes d'impédance et de fréquence rencontrées dans la gamme d'applications visée par le stimulateur multi-applications.

Méthode

Le stimulateur doit être suffisamment flexible pour adresser un maximum d'applications. Comme il a été vu dans le chapitre 1, les électrodes ont des formes très variables en deux ou trois dimensions. D'après la conclusion du chapitre 2, la surface des électrodes pour les applications considérées (cerveau profond, cortex, rétine, cochlée et neurostimulation) varie entre une centaine de μm^2 et une dizaine de mm^2 . Cette variation de surface est cependant accompagnée d'une variation importante de la géométrie de l'électrode (cf figures du §1.3).

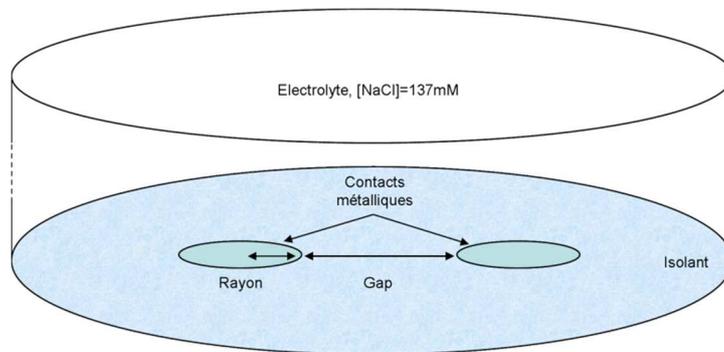


Fig. 0-3 : Configuration à deux électrodes adaptable pour la gamme de rayon et de gap choisis.

Dans le modèle implémenté (Fig. 0-3), la taille de l'électrolyte, soit le volume cylindrique représenté, est définie suffisamment grande pour ne pas influencer sur le champ de potentiels. De plus, elle augmente avec l'augmentation du rayon et/ou du gap. Le nombre d'éléments finis (le maillage) est choisi plus dense sur les contacts et à proximité pour assurer un calcul précis.

La simulation a été réalisée pour Ra variant de $1\mu\text{m}$ à 5mm . La surface d'électrode varie donc entre environ $3,14\ \mu\text{m}^2$ et $78,5\ \text{mm}^2$ ce qui englobe largement la gamme de surface des applications. La valeur du gap inter-électrode est comprise entre $1\ Ra$ et $10\ Ra$.

Le mode monopolaire a été également simulé pour maximiser les gammes d'impédance anticipées. Une seule électrode est disposée au centre de la face inférieure du volume d'électrolyte et un retour du courant « à l'infini » est simulé sur la face supérieure.

Les spectres d'impédance simulés sont identifiés avec la réponse d'un circuit CR série équivalent qui, nous l'avons montré au chapitre 3, suffit à représenter le milieu salin. La fréquence de coupure du filtre est ensuite extraite. Nous supposons que pour que le circuit soit identifiable de

manière pertinente, il faut que la fréquence de coupure soit dans la bande de fréquence mesurée. En effet, dans le cas d'un circuit CR, si la bande de fréquence est trop petite seule la résistance ou la capacité peut être estimée compromettant ainsi la mise en œuvre de notre méthode d'adaptation (séparation et quantification des contributions de l'interface et du milieu). Une fois la bande de fréquence déterminée, la gamme d'impédance dans cette bande de fréquence peut être à son tour déterminée à partir des valeurs de R et C.

Résultats du modèle numérique multi-applications

Les tableaux qui suivent renseignent les résultats de la simulation numérique visant à calculer les valeurs de R et C ainsi que de la fréquence de coupure du filtre CR série pour la gamme d'applications visée.

Rayon d'électrode	1 μm	10 μm	50 μm	100 μm	500 μm	1 mm	5 mm
Mode							
bipolaire	1.34pF	134pF	3.35nF	13.4nF	335nF	1.34 μF	33.5 μF
monopolaire	2.68pF	268pF	6.69nF	26.8nF	669nF	2.68 μF	66.9 μF

Tableau 0-1: Valeurs de la capacité d'interface pour les modes monopolaire et bipolaire.

Rayon d'électrode	1 μm	10 μm	50 μm	100 μm	500 μm	1 mm	5 mm
Gap=x*Rayon							
x=1	94.8k Ω	7.98k Ω	1.64k Ω	838 Ω	171.9 Ω	86.1 Ω	17.3 Ω
x=2	99.5k Ω	8.60k Ω	1.77k Ω	905 Ω	186.2 Ω	93.3 Ω	18.7 Ω
x=4	104.6k Ω	9.22k Ω	1.88k Ω	960 Ω	197.1 Ω	98.7 Ω	19.9 Ω
x=10	109.0k Ω	9.66k Ω	2.01k Ω	1.02k Ω	210 Ω	105.1 Ω	21.0 Ω
Monopolaire	114.7k Ω	10.2k Ω	2.11k Ω	1.08k Ω	221 Ω	111.4 Ω	22.1 Ω

Tableau 0-2 : Valeurs de la résistance du bulk pour les modes monopolaire et bipolaire.

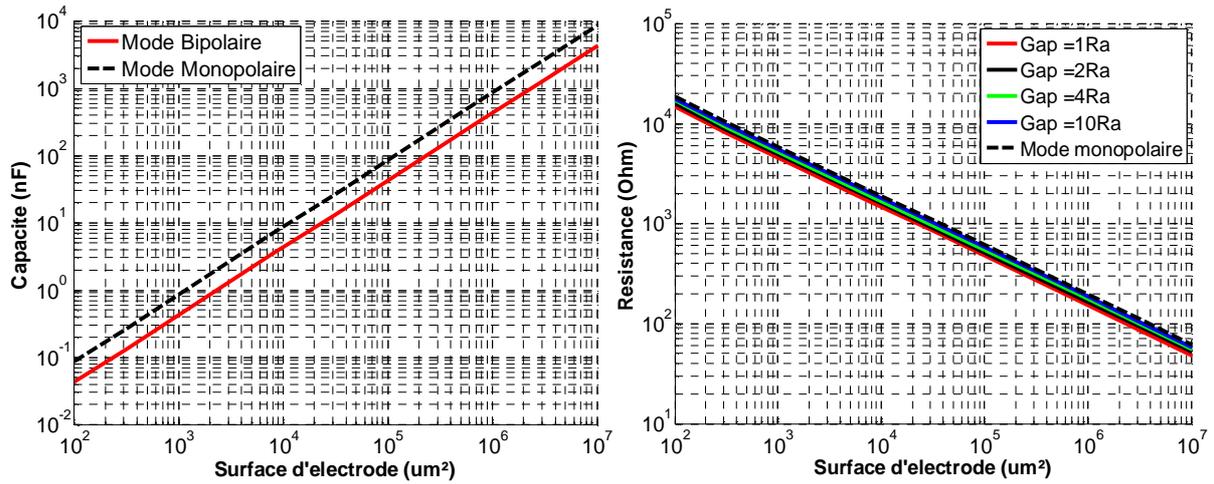


Fig. 0-4 : A gauche, variation de la capacité et à droite variation de la résistance du circuit CR série équivalent en fonction de la surface d'électrode.

Rayon d'électrode	1 μm	10 μm	50 μm	100 μm	500 μm	1 mm	5 mm
Gap=x*Rayon							
x=1	7877.1	936.493	182.191	89.1762	17.3838	8.67417	1.72693
x=2	7507.24	869.436	168.695	82.5143	16.0469	8.00851	1.60193
x=4	7144.16	810.135	158.427	77.7964	15.161	7.56832	1.49951
x=10	6853.78	773.029	148.927	72.9842	14.2357	7.10475	1.4237
Monopolaire	3285.8	366.425	70.8006	34.5606	6.764	3.35396	0.676033

Tableau 0-3 : Valeurs de la fréquence de coupure en kHz des modes monopolaire et bipolaire pour toute la gamme de surface d'électrode.

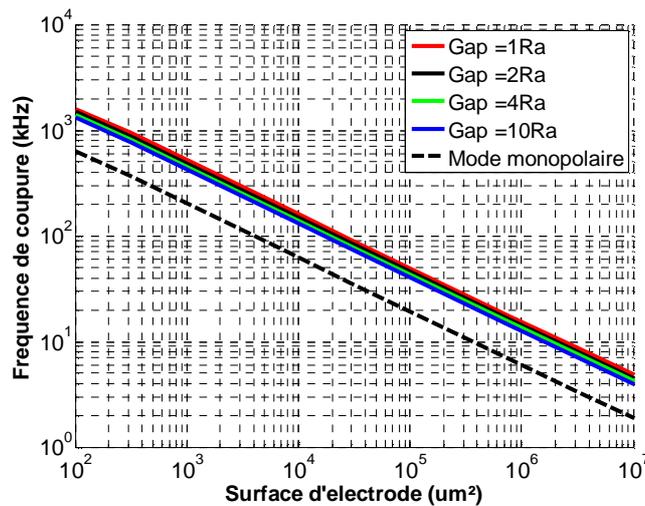


Fig. 0-5 : Variation de la fréquence de coupure du filtre CR série équivalent en fonction de la surface d'électrode.

La Fig. 0-5 présente la variation de la fréquence de coupure du filtre CR série équivalent en fonction de la surface d'électrode en contact avec le milieu. Comme observé dans les comparaisons entre les mesure de l'électrode Medtronic et la MEA RETINE en milieu salin, l'augmentation de la surface de contact induit une diminution de la fréquence de coupure. La courbe représentant le mode monopolaire est située en dessous des courbes en mode bipolaire. Cela est dû au fait que la capacité équivalente dans le mode monopolaire est deux fois supérieure que dans le mode bipolaire pour un rayon équivalent (addition des impédances de deux capacités en série). En effet, si l'on considère la résistance constante, on a $f_{C_{bipolaire}} = \frac{2}{2\pi RC}$ et $f_{C_{monopolaire}} = \frac{1}{2\pi RC} = f_{C_{bipolaire}}/2$. Sur la gamme de surface [$100 \mu\text{m}^2$, 10mm^2], la fréquence de coupure est comprise entre 2 kHz et 2 MHz.

Le tableau sur la page suivante présente les valeurs du module de l'impédance pour la gamme d'application visée. On extrait de ce tableau la gamme d'impédance reportée au §11.5.2.1 (Partie 3).

	Fréquence (Hz)	1	10	100	1000	5000	10000	50000	100000	500000	1,00E+06
Rayon d'électrode	Gap										
1 μ m	1	1.19E+11	1.19E+10	1.19E+09	1.19E+08	2.38E+07	1.19E+07	2.38E+06	1.19E+06	2.56E+05	1.52E+05
	2	1.19E+11	1.19E+10	1.19E+09	1.19E+08	2.38E+07	1.19E+07	2.38E+06	1.19E+06	2.58E+05	1.55E+05
	4	1.19E+11	1.19E+10	1.19E+09	1.19E+08	2.38E+07	1.19E+07	2.38E+06	1.19E+06	2.60E+05	1.58E+05
	10	1.19E+11	1.19E+10	1.19E+09	1.19E+08	2.38E+07	1.19E+07	2.38E+06	1.19E+06	2.62E+05	1.61E+05
	monopolaire	5.95E+10	5.95E+09	5.95E+08	5.95E+07	1.19E+07	5.95E+06	1.19E+06	6.06E+05	1.64E+05	1.28E+05
10 μ m	1	1.19E+09	1.19E+08	1.19E+07	1.19E+06	2.38E+05	1.19E+05	2.51E+04	1.43E+04	8.32E+03	8.06E+03
	2	1.19E+09	1.19E+08	1.19E+07	1.19E+06	2.38E+05	1.19E+05	2.53E+04	1.47E+04	8.93E+03	8.70E+03
	4	1.19E+09	1.19E+08	1.19E+07	1.19E+06	2.38E+05	1.19E+05	2.55E+04	1.50E+04	9.52E+03	9.26E+03
	10	1.19E+09	1.19E+08	1.19E+07	1.19E+06	2.38E+05	1.19E+05	2.56E+04	1.53E+04	1.00E+04	9.71E+03
	monopolaire	5.95E+08	5.95E+07	5.95E+06	5.95E+05	1.19E+05	6.02E+04	1.56E+04	1.18E+04	1.03E+04	1.02E+04
50 μ m	1	4.76E+07	4.76E+06	4.76E+05	4.76E+04	9.65E+03	5.03E+03	1.90E+03	1.71E+03	1.64E+03	1.64E+03
	2	4.76E+07	4.76E+06	4.76E+05	4.76E+04	9.71E+03	5.08E+03	2.01E+03	1.83E+03	1.77E+03	1.77E+03
	4	4.76E+07	4.76E+06	4.76E+05	4.76E+04	9.71E+03	5.13E+03	2.11E+03	1.95E+03	1.89E+03	1.89E+03
	10	4.76E+07	4.76E+06	4.76E+05	4.76E+04	9.71E+03	5.15E+03	2.22E+03	2.06E+03	2.01E+03	2.01E+03
	monopolaire	2.38E+07	2.38E+06	2.38E+05	2.39E+04	5.21E+03	3.17E+03	2.16E+03	2.12E+03	2.11E+03	2.11E+03
100 μ m	1	1.19E+07	1.19E+06	1.19E+05	1.19E+04	2.52E+03	1.45E+03	8.71E+02	8.46E+02	8.38E+02	8.38E+02
	2	1.19E+07	1.19E+06	1.19E+05	1.19E+04	2.54E+03	1.49E+03	9.35E+02	9.09E+02	9.09E+02	9.09E+02
	4	1.19E+07	1.19E+06	1.19E+05	1.19E+04	2.56E+03	1.53E+03	9.90E+02	9.71E+02	9.62E+02	9.62E+02
	10	1.19E+07	1.19E+06	1.19E+05	1.19E+04	2.59E+03	1.57E+03	1.05E+03	1.03E+03	1.02E+03	1.02E+03
	monopolaire	5.95E+06	5.95E+05	5.95E+04	6.02E+03	1.61E+03	1.23E+03	1.09E+03	1.08E+03	1.08E+03	1.08E+03
500 μ m	1	4.76E+05	4.76E+04	4.76E+03	5.06E+02	1.96E+02	1.78E+02	1.72E+02	1.72E+02	1.72E+02	1.72E+02
	2	4.76E+05	4.76E+04	4.76E+03	5.10E+02	2.09E+02	1.92E+02	1.87E+02	1.86E+02	1.86E+02	1.86E+02
	4	4.76E+05	4.76E+04	4.76E+03	5.15E+02	2.19E+02	2.03E+02	1.97E+02	1.97E+02	1.97E+02	1.97E+02
	10	4.76E+05	4.76E+04	4.76E+03	5.21E+02	2.30E+02	2.15E+02	2.10E+02	2.10E+02	2.10E+02	2.10E+02
	monopolaire	2.38E+05	2.38E+04	2.39E+03	3.25E+02	2.26E+02	2.22E+02	2.21E+02	2.21E+02	2.21E+02	2.21E+02
1 mm	1	1.19E+05	1.19E+04	1.19E+03	1.47E+02	8.93E+01	8.69E+01	8.61E+01	8.61E+01	8.61E+01	8.61E+01
	2	1.19E+05	1.19E+04	1.19E+03	1.51E+02	9.62E+01	9.43E+01	9.35E+01	9.35E+01	9.35E+01	9.35E+01
	4	1.19E+05	1.19E+04	1.19E+03	1.55E+02	1.02E+02	9.90E+01	9.90E+01	9.90E+01	9.90E+01	9.90E+01
	10	1.19E+05	1.19E+04	1.19E+03	1.59E+02	1.08E+02	1.06E+02	1.05E+02	1.05E+02	1.05E+02	1.05E+02
	monopolaire	5.95E+04	5.95E+03	6.06E+02	1.26E+02	1.12E+02	1.11E+02	1.11E+02	1.11E+02	1.11E+02	1.11E+02
5 mm	1	4.76E+03	4.76E+02	5.06E+01	1.79E+01	1.73E+01	1.73E+01	1.73E+01	1.73E+01	1.73E+01	1.73E+01
	2	4.76E+03	4.76E+02	5.10E+01	1.92E+01	1.87E+01	1.87E+01	1.87E+01	1.87E+01	1.87E+01	1.87E+01
	4	4.76E+03	4.76E+02	5.15E+01	2.05E+01	2.00E+01	1.99E+01	1.99E+01	1.99E+01	1.99E+01	1.99E+01
	10	4.76E+03	4.76E+02	5.21E+01	2.15E+01	2.10E+01	2.10E+01	2.10E+01	2.10E+01	2.10E+01	2.10E+01
	monopolaire	2.38E+03	2.39E+02	3.25E+01	2.22E+01	2.21E+01	2.21E+01	2.21E+01	2.21E+01	2.21E+01	2.21E+01

Valeurs de l'impédance vue par le circuit de stimulation pour la gamme de rayon d'électrode [1 μ m ; 5mm] pour une plage de fréquences [1Hz ; 1MHz] pour différentes tailles de gap inter-électrodes.

Annexe n°5 : ETAPES INTERMEDIAIRES POUR L'ESTIMATION DES RESOLUTIONS DE L'ADC ET DU TDC.

Etape 1 : relier l'erreur d'amplitude et le coefficient de corrélation à ΔR et ΔC .

	Couple n°1 (grande surface)	Couple n°2 (moyenne surface)	Couple n°3 (petite surface)
R	210 Ω	2.01 k Ω	109 k Ω
C	335 nF	3.35 nF	1.34 pF

Tableau 0-4 : Valeurs exemple de R et C représentant la gamme d'application choisie.

Nous allons, à partir de ces couples de valeurs, simuler l'adaptation de la stimulation pour différents types de signaux. On rappelle que l'impédance du circuit CR série est donnée par :

$$Z = \frac{1+jRC\omega}{jC\omega} \quad \text{Équation 0-7}$$

En se replaçant dans les mêmes conditions que pour les expériences de la preuve de concept, c'est-à-dire en contrôlant la tension de sortie du stimulateur afin d'asservir la tension dans le milieu, on détermine la fonction de transfert H (gain en tension) par l'équation :

$$H = \frac{jRC\omega}{1+jRC\omega} \quad \text{Équation 0-8}$$

On considère que la mesure et l'identification sur un circuit CR série sont réalisées en induisant une erreur sur la valeur de la résistance R , notée ΔR , et sur la valeur de la capacité C , notée ΔC . Ainsi, lorsque nous estimons l'inverse de la fonction de transfert, on obtient la relation suivante :

$$H^{-1} = \frac{1+j(R+\Delta R)(C+\Delta C)\omega}{j(R+\Delta R)(C+\Delta C)\omega} \quad \text{Équation 0-9}$$

On rappelle que le signal transmis au milieu $V_{Transmis}$ est alors relié au signal de consigne $V_{Consigne}$ par la relation suivante :

$$V_{Transmis} = (H \cdot H^{-1})V_{Consigne} = \frac{jRC\omega}{(R+\Delta R)} \frac{1+j(R+\Delta R)(C+\Delta C)\omega}{j(1+jRC\omega)(C+\Delta C)\omega} V_{Consigne} \quad \text{Équation 0-10}$$

On effectue ensuite le calcul du coefficient d'intercorrélation Γ_{XY} des signaux $V_{Consigne}$ et $V_{Transmis}$ en fonction de ΔR et de ΔC . De même, nous calculons l'erreur relative ε entre les modules des signaux $V_{Consigne}$ et $V_{Transmis}$ en fonction de ΔR et de ΔC . Cela nous permet de calculer les valeurs ΔR_{Max} et ΔC_{Max} qui respectent les contraintes imposées sur la qualité de l'adaptation pour l'erreur sur la forme et pour l'erreur sur l'amplitude. Afin de se placer dans le pire cas, nous utiliserons les valeurs les plus faibles retournées entre l'étude sur Γ_{XY} et l'étude sur ε .

Etape 2 : relier les erreurs relatives de $|Z|$ et φ à ΔR et ΔC .

La deuxième étape consiste à exprimer les erreurs relatives $\frac{\Delta|Z|}{|Z|}$ et $\frac{\Delta\varphi}{\varphi}$ en fonction de ΔR et de ΔC .

Les calculs intermédiaires sont placés en annexe n°5. On obtient les relations suivantes :

$$\frac{\Delta|Z|}{|Z|} = \frac{X^2}{1+X^2} \frac{\Delta R}{R} - \frac{1}{1+X^2} \frac{\Delta C}{C} \quad \text{Équation 0-11}$$

$$\frac{\Delta\varphi}{\varphi} = -\frac{1}{1+X^2} \left(\frac{\Delta R}{R} + \frac{\Delta C}{C} \right) \quad \text{Équation 0-12}$$

où $X = 2\pi fRC$. On remarque que les erreurs relatives sont fonction de la fréquence et des valeurs de R et de C. Nous avons établi qu'en fonction des applications les valeurs de R et de C variaient. Il faudra donc évaluer ces erreurs relatives sur toute la gamme d'application afin de trouver le pire cas. Lorsque les erreurs relatives sont calculées, on déduit les résolutions des convertisseurs A/N (N_{ADC}) et T/N (N_{TDC}) correspondant par les inégalités suivantes :

$$2^{N_{ADC}-1} < \frac{1}{\frac{\Delta|Z|}{|Z|}} < 2^{N_{ADC}} \quad \text{Équation 0-13}$$

$$2^{N_{TDC}-1} < \frac{1}{\frac{\Delta\varphi}{\varphi}} < 2^{N_{TDC}} \quad \text{Équation 0-14}$$

Résultats :

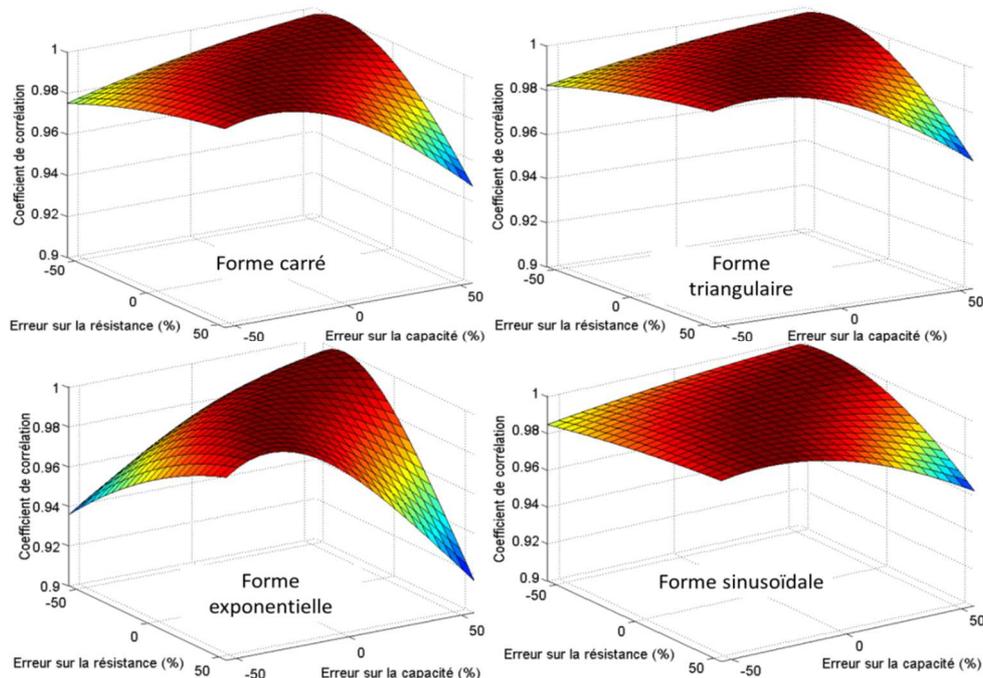


Fig. 0-6 : Variation du coefficient de corrélation en fonction des erreurs relatives de R et C pour quatre formes d'onde différentes.

Dans le cas de l'étude de la variation du coefficient d'intercorrélation, le pire cas a été trouvé pour le couple n°1 (grande surface) avec la forme exponentielle. Pour des variations de ΔR et de

ΔC comprises entre -55 % et 55 % de la valeur, le coefficient Γ_{XY} évolue entre 91.6 % et 100 %. Ces variations semblent extrêmement faibles par rapport à des erreurs sur le couple (R, C) de plus de 50 %, néanmoins, il faut préciser que le coefficient Γ_{XY} n'évalue que la forme du signal. Or le gabarit du filtre n'évolue pas en ajoutant ces erreurs, il est seulement translaté vers les basses ou hautes fréquences (module et phase) et vers les faibles ou fortes impédances (module) induisant des variations faibles de la valeur du coefficient Γ_{XY} . Par exemple, si tout le contenu fréquentiel du signal est placé dans la « zone capacitive » du spectre, si la translation du spectre n'implique pas un passage de certaines des composantes fréquentielles dans la « zone résistive » le filtrage du spectre est équivalent par contre l'atténuation du signal a évoluée. Il est donc naturel que le couple n°1 qui possède la plus faible fréquence de coupure induise le plus de variations sur le filtrage étant donné les valeurs des largeurs de signaux et de fréquence de répétition utilisés.

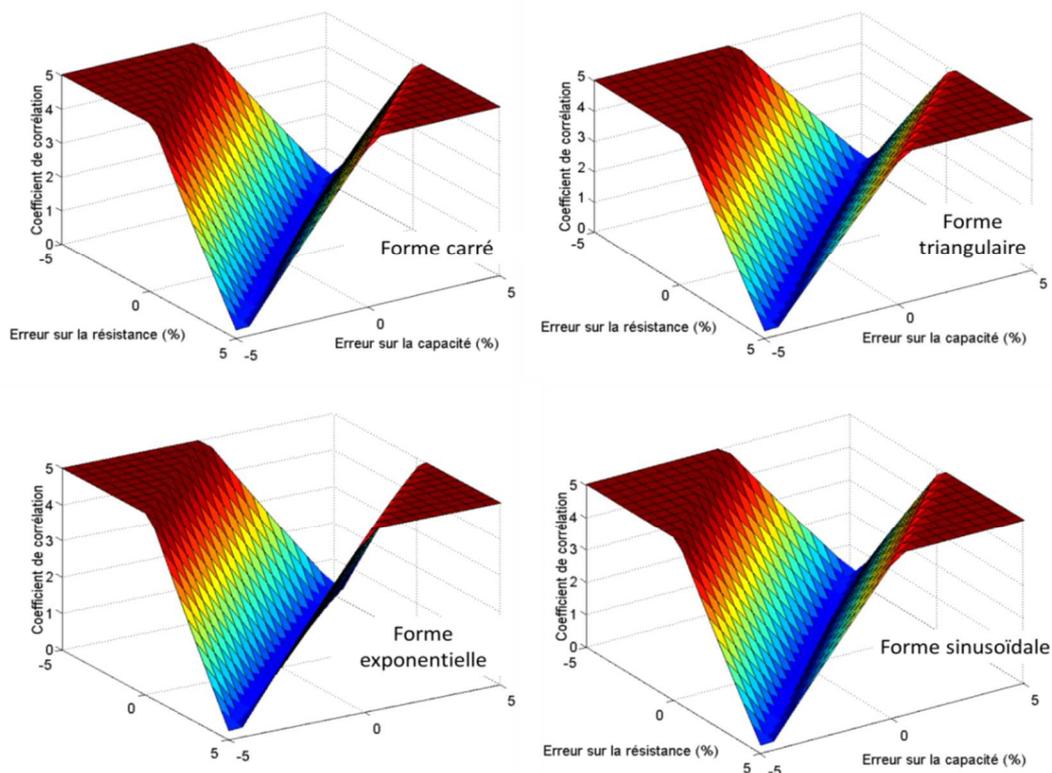


Fig. 0-7 : Variation de l'erreur commise sur l'amplitude en fonction des erreurs relatives de R et C pour quatre formes d'onde différentes.

Dans le cas de l'étude de l'erreur sur l'amplitude, le pire cas est trouvé pour le couple n°3 (faible surface) et le résultat est équivalent quel que soit la forme d'onde, les résultats sont équivalents pour le couple n°2 et n°1 mais uniquement sur la forme d'onde carré. On peut considérer que le résultat est valable sur toute la gamme d'application. Afin d'être lisible, la Fig. 0-7 ne présente que les variations de ΔR et de ΔC comprises entre -5 % et 5 % et la valeur de ε est bornée à 10 %.

Les agrandissements des projections sur les axes x et y montrent que l'erreur sur l'amplitude est inférieure à 10 % lorsque les erreurs relatives absolues sur R et C sont inférieures ou égales à 4.5 %. Les résultats sur l'étude de l'erreur sur l'amplitude sont utilisés par la suite car ils sont beaucoup plus contraignants que ceux relevés pour l'étude sur le coefficient d'intercorrélacion.

Etape 3 : Calculer les résolutions des convertisseurs en fonction de la gamme d'applications et sélectionner les niveaux maximums.

La simulation nous a montré que les résultats étaient équivalents pour les différents couples de valeurs (R, C). Les équations 0-33 et 0-34 montrent que les erreurs relatives dépendent de la fréquence donc les résolutions minimales des convertisseurs également. Pour déterminer le pire cas de l'étude, nous avons calculé la résolution du ADC et du TDC sur la bande passante définie dans le paragraphe précédent soit [100 Hz, 10 MHz] avec un nombre de points de mesure limité à 10 points par décade. Cette valeur peut être augmentée jusqu'à 50 points par décade sans changer le résultat, ce qui tend à prouver que 10 points par décade est un cas suffisamment défavorable pour cette simulation. La Fig. 0-8 montre les résultats obtenus pour trois couples de R et C choisis parmi les résultats de la simulation multi-applications.

Les fréquences de coupure correspondantes des couples sont 772 kHz, 73.2 kHz et 6.66 kHz. Les résolutions sont comprises entre 6 bits et 11 bits pour l'ADC et 6 bits et 18 bits pour le TDC. On remarque qu'à proximité de la fréquence de coupure, la résolution de l'ADC augmente. La difficulté ici est d'estimer les faibles variations du module au niveau du « coude » de la courbe. Si le nombre de points par décade était augmenté, la résolution de l'ADC serait plus importante autour de la fréquence de coupure afin d'estimer des variations encore plus faibles. En outre, les différences de hauteur des pics ne sont dues qu'au fait que les points de mesure sur la bande de fréquence ne sont pas positionnés de la même manière selon les couples (R, C). A priori, la résolution devrait être constante sur la gamme de surface.

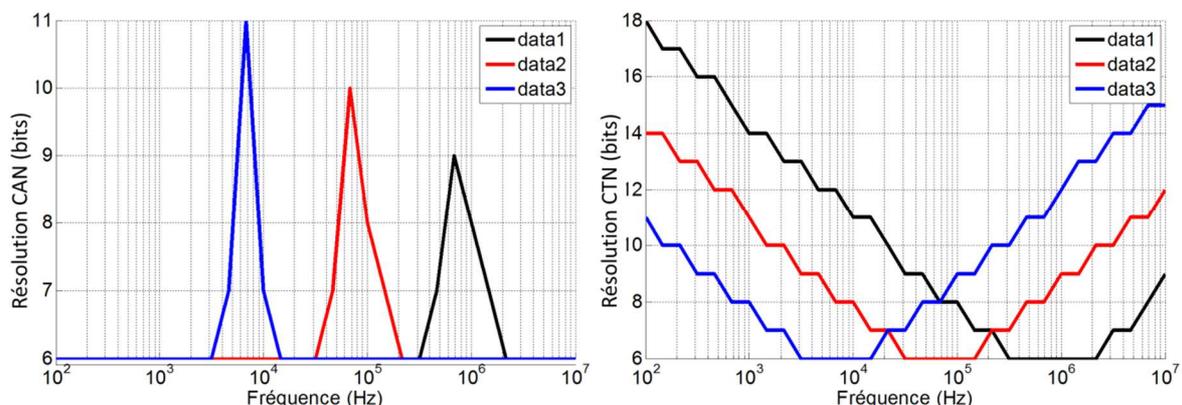


Fig. 0-8 : Variation de la résolution nécessaire sur la bande de fréquence [100 Hz, 10 MHz] pour trois couples de valeurs (R, C) pour les convertisseurs A/N (à gauche) et T/N (à droite).

La résolution du TDC augmente lorsque la fréquence s'écarte de la fréquence de coupure. La difficulté est de mesurer les faibles variations lorsque la phase tend vers 0 (haute fréquence) ou vers -90° (basse fréquence). Il faut noter que si l'on réduisait la bande de fréquence autour de la fréquence de coupure pour chacune des applications représentées par les couples (R, C), on diminuerait ainsi la résolution maximale nécessaire du TDC. Les résultats sur toute la gamme d'application sont présentés sur la Fig. 0-8 . Pour réaliser ces figures, on a sélectionné le maximum de la résolution nécessaire pour le ADC et TDC pour chacun des couples (R, C) de la gamme d'applications. Pour le graphique de gauche, la résolution est sélectionnée sur la bande [100 Hz, 10 MHz] comme présenté sur la figure précédente. Les gammes de résolutions sont de [9 bits, 11 bits] pour l'ADC et [13 bits, 18 bits] pour le TDC.

Annexe n°6 : CALCUL DES ERREURS RELATIVES DE $|Z|$ ET φ EN FONCTION DES ERREURS RELATIVES DE R ET C POUR UN CIRCUIT RC SERIE.

Dans cette annexe, on met en équation les variations relatives de la norme et de la phase de l'impédance en fonction des variations relatives des éléments qui constituent le circuit électrique équivalent représentant cette impédance.

On choisit pour la mise en équation une impédance simple, un circuit CR série.

$$Z = R + \frac{1}{jC\omega} \quad \text{Équation 0-15}$$

On veut calculer la variation de la norme et de la phase de l'impédance en fonction des variations des éléments qui la constitue. On calcule donc :

$$|Z| = \frac{\sqrt{1+R^2C^2\omega^2}}{C\omega} \quad \text{Équation 0-16}$$

$$\phi = \frac{\pi}{2} - \arctan(RC\omega) \quad \text{Équation 0-17}$$

Pour calculer les variations relatives de la norme et de la phase de l'impédance par rapport à de multiples variables on utilise les équations aux dérivées partielles suivantes :

$$\frac{\Delta|Z|}{|Z|} = \frac{\partial|Z|}{\partial R} \frac{\Delta R}{R} + \frac{\partial|Z|}{\partial C} \frac{\Delta C}{C} \quad \text{Équation 0-18}$$

$$\frac{\Delta\phi}{\phi} = \frac{\partial\phi}{\partial R} \frac{\Delta R}{R} + \frac{\partial\phi}{\partial C} \frac{\Delta C}{C} \quad \text{Équation 0-19}$$

On calcule chacune des dérivées partielles séparément. Pour le module on passe par la dérivée du carré de la norme pour plus de simplicité :

$$\frac{\Delta(|Z|^2)}{|Z|^2} = \frac{2|Z|\Delta|Z|}{|Z|^2} = \frac{2\Delta|Z|}{|Z|} \quad \text{Équation 0-20}$$

$$\Delta(|Z|^2) = \frac{\partial(|Z|^2)}{\partial R} \Delta R + \frac{\partial(|Z|^2)}{\partial C} \Delta C \quad \text{Équation 0-21}$$

$$\frac{\partial(|Z|^2)}{\partial R} = \frac{\partial}{\partial R} \left(\frac{1+R^2C^2\omega^2}{C^2\omega^2} \right) = \frac{2RC^2\omega^2}{C^2\omega^2} = 2R \quad \text{Équation 0-22}$$

$$\frac{\partial(|Z|^2)}{\partial C} = \frac{\partial}{\partial C} \left(\frac{1+R^2C^2\omega^2}{C^2\omega^2} \right) = \frac{(2CR^2\omega^2)(C^2\omega^2) - (1+R^2C^2\omega^2)(2C\omega^2)}{C^4\omega^4} = \frac{-2}{C^3\omega^2} \quad \text{Équation 0-23}$$

On combine les résultats des équations 8 et 9 dans l'équation 7. On obtient :

$$\Delta(|Z|^2) = 2R\Delta R + \frac{-2}{C^3\omega^2} \Delta C \quad \text{Équation 0-24}$$

Si on cherche l'erreur relative comme à l'équation 6, on calcule alors :

$$\frac{\Delta(|Z|^2)}{|Z|^2} = \frac{2R^2C^2\omega^2}{1+R^2C^2\omega^2} \frac{\Delta R}{R} + \frac{-2}{1+R^2C^2\omega^2} \frac{\Delta C}{C}$$

Équation 0-25

On pose $X = RC\omega$.

D'après l'équation 6 on peut alors écrire :

$$\frac{\Delta|Z|}{|Z|} = \frac{X^2}{1+X^2} \frac{\Delta R}{R} - \frac{1}{1+X^2} \frac{\Delta C}{C}$$

Équation 0-26

On fait de la même manière pour le calcul de la variation relative de la phase. Pour rappel, la dérivée de la fonction arctan est :

$$\frac{d(\arctan(x))}{dx} = \frac{1}{1+x^2}$$

Équation 0-27

Ainsi on reprend les dérivées partielles de l'équation 5 et il vient que :

$$\frac{\partial \phi}{\partial R} = \frac{\partial \phi}{\partial C} = -\frac{1}{1+R^2C^2\omega^2} = -\frac{1}{1+X^2}$$

Équation 0-28

D'après l'équation 5 on a :

$$\frac{\Delta \phi}{\phi} = -\frac{1}{1+X^2} \left(\frac{\Delta R}{R} + \frac{\Delta C}{C} \right)$$

Équation 0-29

Annexe n°7 : ALGORITHME DE MINIMISATION, DESCENTE DU GRADIENT

La méthode de descente du gradient a pour principe de définir et de minimiser un critère reliant les valeurs du modèle à celles de la mesure. Dans le cas présent le critère utilisé sera la méthode des moindres carrés tel que :

$$\varphi(x) = \sum_1^N (Z_{Modèle}(x) - Z_{Mesure})^2 \quad \text{Équation 0-30}$$

où N est le nombre de mesures d'impédance effectuées dans la bande passante considérée et x sont les paramètres à déterminer. Pour faire converger l'algorithme vers une solution, les matrices jacobiennes du critère sont utilisées pour actualiser les valeurs des paramètres :

$$x_{n+1} = x_n - pas \cdot \frac{\partial \varphi(x_n)}{\partial x} \quad \text{Équation 0-31}$$

Le pas peut être soit calculé de manière optimale pour chaque itération dans la routine en annulant la dérivée du critère par rapport au pas. Sinon il faut définir un tableau contenant les valeurs que le pas peut prendre, les tester toutes pour chaque itération et choisir celle qui minimise le mieux le critère.

Exemple pour le CR série, l'impédance est de la forme :

$$Z_{Modèle}(x) = x(1) + \frac{-jx(2)}{\omega} \quad \text{Équation 0-32}$$

On calcule les matrices jacobiennes :

$$J_R(x) = \frac{\partial \varphi(x)}{\partial R} = \sum_1^N \left(\frac{\partial (Z_{Modèle}(x))}{\partial R} \text{conj}(Z_{Modèle}(x) - Z_{Mesure}) + (Z_{Modèle}(x) - Z_{Mesure}) \frac{\partial (\text{conj}(Z_{Modèle}(x)))}{\partial R} \right)$$

$$J_C(x) = \frac{\partial \varphi(x)}{\partial C} = \sum_1^N \left(\frac{\partial (Z_{Modèle}(x))}{\partial C} \text{conj}(Z_{Modèle}(x) - Z_{Mesure}) + (Z_{Modèle}(x) - Z_{Mesure}) \frac{\partial (\text{conj}(Z_{Modèle}(x)))}{\partial C} \right)$$

Il vient par calcul :

$$J_R(x) = 2 \sum_1^N \text{Re}(Z_{Modèle}(x) - Z_{Mesure})$$

$$J_C(x) = \frac{2}{\omega C^2} \sum_1^N \text{Im}(Z_{Modèle}(x) - Z_{Mesure})$$

Ainsi l'actualisation des paramètres est de la forme :

$$\begin{bmatrix} R_{n+1} \\ C_{n+1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} R_n - pas_R \cdot J_R(x) \\ C_n - pas_C \cdot J_C(x) \end{bmatrix}$$

Équation 0-33

L'initialisation de l'algorithme pose un problème dit « de conditionnement » pour ce type de modèle puisque les valeurs de R en Ohm et de C en Farad sont extrêmement éloignées, en kΩ pour R (10³) et en μF (10⁻⁶) ou nF (10⁻⁹) pour C donc environ un écart en valeur absolue compris entre 10⁹ et 10¹². Il faut alors renforcer le conditionnement de l'algorithme en ajoutant une première routine qui teste pour un conditionnement unitaire (CR série → 2 paramètres → x₀=[1 1]) quelle est la combinaison de facteurs qui permet de minimiser au maximum le critère. Sans ce pré conditionnement, l'algorithme ne converge pas et retourne des valeurs fausses.

Cet algorithme permet également d'affecter des pas de convergence différents à chaque paramètre. En effet si l'un des paramètres a déjà convergé vers sa solution finale, il induira par sa valeur un pas de convergence extrêmement faible pour la prochaine itération. Dans le cas où le deuxième paramètre n'a pas convergé, sa vitesse de convergence est de fait réduite d'où l'utilisation de pas différents.

TITRE : Intégration de la mesure d'impédance dans un système de stimulation électrique implantable multi-applications : proposition d'une nouvelle stratégie de stimulation

RESUME

Cette thèse traite de l'architecture d'un stimulateur électrique multi applications implantable intégrant la mesure d'impédance du système électrode/tissu. Une large part du travail a concerné l'optimisation de la forme des stimuli générés par le circuit pour minimiser la consommation énergétique, garantir la forme d'onde des stimuli vue par les tissus et améliorer les analyses d'expériences fonctionnelles. En effet, l'interfaçage du stimulateur et des électrodes avec le milieu *in vivo* génère des contraintes sur la délivrance des stimuli électriques. Les stimuli délivrés par le générateur s'ils sont non adaptés à l'impédance du système électrode-milieu environnant sont déformés par filtrage ou saturation.

Une modélisation numérique du système électrode-milieu environnant a permis de mettre en évidence que ces différentes contraintes sont adressables si l'on utilise les informations données par la spectroscopie d'impédance. Une méthode basée sur une mesure d'impédance, suivie d'une identification sur un circuit électrique équivalent a été proposée ; elle permet d'estimer les contributions de l'interface électrode/milieu et du milieu. Ces fonctions de transfert sont ensuite utilisées pour la génération des stimuli électriques afin de garantir la forme d'onde définie par l'expérimentateur, au niveau des cibles de la stimulation. La preuve de concept de cette méthode a été faite en trois étapes : avec des composants électroniques équivalents, en milieu salin, puis en milieu *in-vivo* allant jusqu'à des tests fonctionnels permettant de démontrer l'intérêt d'une telle méthode.

Ce travail s'est terminé par la proposition, la spécification haut-niveau et la simulation d'une architecture intégrée multi-applications innovante, basée sur le traitement des données d'impédance afin d'adapter la stimulation.

TITLE : Impedance measurement integration into a multi-application implantable electrical stimulation system : proposition of an innovative stimulation strategy

ABSTRACT

This thesis involves the research, design, development and assessment of a novel electrostimulation device capable of taking into account, and compensate for, the distortion of the therapeutic signal due to the presence of the electrode-electrolyte interface, thus ensuring that the desired signal waveform is in fact transmitted to the targeted tissues. This should result in more effective and energy-efficient stimulation and also enable fundamental research on the effects of signal waveforms on excitable tissue stimulation.

The modelling of the electrode-tissue system enabled the demonstration that the electrical stimuli distortion, due to frequential filtering or stimulator saturation, can be avoided by using data extracted from a prior impedance spectroscopy. An equivalent electrical circuit is used to fit those data enabling the separation of electrode-electrolyte interface and tissue components. Based on the equivalent circuit, a transfer function is then defined and used in order to ensure the delivery of the user defined waveform to the stimulation targets. A proof of concept has been achieved with three steps : first on electronical components representing an *in vivo* impedance, then into a saline solution and finally into an actual animal for *in vivo* validation. Those tests led to functional experiments proving the interest of this novel method.

The work is concluded by the specification and the simulation of an innovative multi-applications integrated architecture using impedance data in order to adapt stimuli waveforms.
