

### Modélisation de l'interface entre une électrode multipolaire et un nerf périphérique : optimisation des courants pour la stimulation neurale sélective

Mélissa Dali

#### ▶ To cite this version:

Mélissa Dali. Modélisation de l'interface entre une électrode multipolaire et un nerf périphérique : optimisation des courants pour la stimulation neurale sélective. Ingénierie biomédicale. Université Montpellier, 2017. Français. NNT : 2017MONTS016 . tel-01897564

#### HAL Id: tel-01897564 https://theses.hal.science/tel-01897564

Submitted on 17 Oct 2018

**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 MONTPELLIER

#### En Systèmes Automatiques et Microélectronique

#### École doctorale I2S

#### Unité de recherche CAMIN

## Modélisation de l'interface entre une électrode multipolaire et un nerf périphérique. Optimisation des courants pour la stimulation neurale sélective

## Présentée par Mélissa DALI Le 21 Novembre 2017

#### Sous la direction de David Guiraud et Olivier Rossel

#### Devant le jury composé de

Professeur d'université	Université Rennes 1	Rapporteur
Professeur d'université	Case Western University, Cleveland, USA	Rapporteur
Directeur de recherche	INRIA, Montpellier	Directeur de thèse
PhD	CHU Montpellier	Encadrant
Professeur d'université	Université de Montpellier	Examinatrice
Professeur de l'ESIEE	ESIEE, Paris	Présidente du jury
	Professeur d'université Professeur d'université Directeur de recherche PhD Professeur d'université Professeur de l'ESIEE	Professeur d'universitéUniversité Rennes 1 Case Western University, Cleveland, USADirecteur de rechercheINRIA, MontpellierPhDCHU MontpellierProfesseur d'université Professeur de l'ESIEEUniversité de Montpellier ESIEE, Paris





## Table des matières

Ta	ıble d	les matières	iii
Li	ste d	es figures	vii
Li	ste d	es tableaux	xi
R	emer	ciements	i
1	Intr	oduction : système nerveux et stimulation électrique fonctionnelle	1
	1.1	Anatomie du système nerveux	1
		1.1.1 Système nerveux central et système nerveux périphérique	1
		1.1.2 Le neurone : unité fonctionnelle nerveuse	1
		1.1.3 Nerfs du système périphérique	3
	1.2	Principes et applications de la stimulation électrique fonctionnelle	6
		1.2.1 Excitabilité neuronale	6
		1.2.2 Stimulation électrique fonctionnelle	6
	1.3	Enjeux et inconvénient de la SEF	9
	1.4	Objectif de la thèse	11
	1.5	Références	12
2	État	t de l'art : Stratégies pour la sélectivité	15
	2.1	Techniques de sélectivité	15
		2.1.1 Définitions	15
		2.1.2 Électrodes implantables pour la sélectivité	16
		2.1.3 Sélectivité avec une électrode Cuff multipolaire	18
		2.1.4 Formes d'onde	22
		2.1.5 Sélectivité et intérêt de la modélisation	25
	2.2	Modélisation pour la sélectivité : champ de potentiels	25
		2.2.1 Mise en équation du problème	26
		2.2.2 Résolutions analytique et numérique	29
		2.2.3 Conclusion	32
	2.3	Modélisation de la réponse des fibres au champ électrique généré par l'élec-	
		trode	33
		2.3.1 Modèles de membranes	33
		2.3.2 Modèles d'axones : propagation du potentiel d'action	40
		2.3.3 Prédiction d'activation	44
	2.4	Conclusion	48
	2.5	Références	48

3	Con	tributions sur la sélectivité spatiale et au diamètre de fibre	57
	3.1	Contexte et hypothèses générales	57
		3.1.1 Objectifs	57
		3.1.2 Modèle de nerf et d'électrode	58
		3.1.3 Paramétrage de l'équation de Laplace et des conditions limites	59
		3.1.4 Calcul du champ de potentiels	59
		3.1.5 Modèles de réponse au champ de potentiels	59
	3.2	Modélisation et optimisation pour la sélectivité spatiale	60
		3.2.1 Avant-propos	60
		3.2.2 Objectifs	60
		3.2.3 Méthode	61
		3.2.4 Résultats	66
	3.3	Validation expérimentale : stimulation sélective du nerf vague à visée car-	
		diaque	73
		3.3.1 Objectifs	74
		3.3.2 Méthode	75
		3.3.3 Résultats	80
	3.4	Modélisation de la double sélectivité	84
		3.4.1 Contexte et objectif de l'étude	84
		3.4.2 Technique des prépulses	84
		3.4.3 Méthode	88
		3.4.4 Résultats	91
	3.5	Références	98
4	Effic	cacité de la forme d'onde de stimulation	101
	4.1	Avant-propos	101
	4.2	Objectifs	101
	4.3	Méthode	103
		4.3.1 Définition des pulses hachés	103
		4.3.2 Étude expérimentale sur lombrics	104
		4.3.3 Étude expérimentale sur modèle porcin	105
		4.3.4 Analyses des données expérimentales	107
		4.3.5 Modélisation	108
	4.4	Résultats	109
		4.4.1 Résultats sur données lombrics	109
		4.4.2 Résultats sur données porcines	111
		4.4.3 Résultats de modélisation	112
	4.5	Références	115
5	Disc	cussion et conclusion générale	117
	5.1	Discussion	117
		5.1.1 Remarques sur les résultats liés aux applications visées	117
		5.1.2 Remarques générales sur la modélisation	128
	5.2	Perspectives cliniques	131

#### Liste des publications

A	Annexes					
	A.1	Figures annexes	Ι			
	A.2	Première contribution : Modèle d'activation	V			
		A.2.1 Axon model : determination of activation threshold	V			
	A.3	Modèles dynamiques	VI			
		A.3.1 Dynamiques FH	VI			
		A.3.2 Dynamiques CRRSS	ЛI			
		A.3.3 Dynamiques SE	ЛI			
		A.3.4 Dynamiques SRB	ЛI			
	A.4	Références annexes	Х			
B	List	e des acronymes	XI			
C	Glos	ssaire XI	[]]			

# Liste des figures

1.1	Système nerveux central et système nerveux périphérique	2
1.2	Organisation du système nerveux central et périphérique	2
1.3	Schéma d'un neurone	3
1.4	Anatomie du nerf périphérique	4
1.5	Coupe du nerf fémoral et représentation schématique des muscles associés	5
1.6	Les phases du potentiel d'action	7
1.7	Exemple d'enregistrement ENG issu du nerf sciatique en réponse à une sti- mulation	11
2.1	Électrodes LIFE et TIME	16
2.2	Électrodes Cuff de stimulation et d'enregistrement	17
2.3	Électrode Cuff hélicoïdale de stimulation à 2 contacts	18
2.4	Électrode Cuff de stimulation à 12 contacts	18
2.5	Représentation schématique du flux de courant avec une électrode Cuff en-	
	tourant un nerf	19
2.6	Configurations multipolaires électrode Cuff à 12 contacts	20
2.7	Représentation schématique du champ électrique le long d'un des nœuds	
	de Ranvier d'un axone	21
2.8	Formes de pulses monophasiques et biphasiques type rectangulaire	22
2.9	Représentation schématique des seuils d'activation de fibres myélininisées	24
2.10	Représentation schématique d'un axone soumis à une stimulation point	
	source	30
2.11	Exemple de modèle continu issu d'une coupe histologique de nerf vague	
	multifasciculaire	31
2.12	Modèle électrique équivalent de la cellule sphérique stimulé par patch clamp.	33
2.13	Courbes de seuil d'activation et de quantité de charge en fonction de la du-	
	rée de stimulation	35
2.14	Modèle dynamique de la membrane	36
2.15	Réponse des modèles HH, FH, CRRSS, SE à 37°C au seuil d'activation	39
2.16	Principaux types de modèles d'axones myélinisés	41
2.17	Modèle des câbles simple	41
2.18	Circuit équivalent au modèle MRG	43
2.19	Équivalence entre l'application d'un potentiel extérieur et l'application d'un courant intracellulaire	45
21	Conditions limites imposées sur le miliou somi infini entourent le modèle	
5.1	de perf et d'électrode	50
30	Modèles de perf générique et histologique utilisés pour l'étude de la sélecti	55
5.4	vité enatiale	62
	me oputate	02

3.3	Représentation schématique de l'électrode Cuff multipolaire et des nota-	
	tions utilisées	65
3.4	Seuils d'activation pour les configurations standards	67
3.5	Carte d'activation obtenue avec la configuration TTR pour deux cibles	68
3.6	Erreur relative entre les seuils d'activation du cas monofasciculaire comparé	
	au cas multifasciculaire	70
3.7	Représentation schématique de l'ECG	73
3.8	Pulse biphasique équilibré en quantité de charge	75
3.9	Configurations utilisées lors des trois expérimentations sur modèle de brebis	76
3.10	Effets médians des configurations sur $\Delta RRI$	81
3.11	Effets secondaires obtenus en fonction de l'amplitude en courant	83
3.12	Seuils d'activation en fonction de la distance électrode-fibre	86
3.13	Réponse de la membrane d'un axone à un pulse et prépulse	87
3.14	Configurations évaluées pour le choix du nombre de prépulses	90
3.15	Configurations évaluées pour la double sélectivité	90
3.16	Coupe transversale représentant les fibres situées dans l'endonèvre	91
3.17	Seuils d'activation en fonction de la distance par rapport à la cathode obte-	
	nus avec des prépulses et pulse d'activation en TT	92
3.18	Seuils d'activation en fonction de la distance par rapport à la cathode obte-	
	nus avec des prépulses et pulse d'activation en Ring	92
3.19	Seuils d'activation de la configuration 1, pour la gamme de courant de 1 à	
	2.3mA et les 4 diamètres de fibre étudiés	93
3.20	Seuils d'activation de la configuration 2, pour la gamme de courant de 2.4 à	
	4mA	94
3.21	Seuils d'activation de la configuration 3, pour la gamme de courant de 0.1 à	
	4mA. Le courant est indiqué pour le pulse d'activation	94
3.22	Seuils d'activation de la configuration 4, pour la gamme de courant de 0.1 à	
	4mA. Le courant est indiqué pour le pulse d'activation	95
3.23	Pourcentage d'activation des fibres en fonction de la configuration et du	
	courant appliqué au pulse d'activation	96
3.24	Diagramme de sélectivité maximale pour la gamme de courant testée	96
4.1	Phase d'activation des formes d'onde utilisées dans les études expérimen-	
	tales et de modélisation	103
4.2	Implantation de l'électrode Cuff sur le nerf vague gastrique porcin	105
4.3	Nerf vague cervical porcin microdisséqué	106
4.4	Quantité de charges nécessaire à l'activation pour les pulses rampe hachée	
	et rectangulaire haché en fonction de PW <sub>sum</sub>	109
4.5	Comparaison des quantités de charges nécessaires à l'activation pour quart	
	de sinus haché et rectangulaire haché à $PW_{sum} = 300 \mu s$ et $PW_{sum} = 600 \mu s$ .	110
4.6	Exemple d'ENG obtenu pour les potentiels évoqués (modèle porcin)	111
4.7	Quantité de charges nécessaire à l'activation des fibres gastriques sur mo-	
	dèle porcin	113
5.1	Seuils d'activation du pulse actif en configuration 4 prepulses Ring et Acti-	
_	vation Ring	123
5.2	Pourcentage de fibres gastriques activées (et normalisées) en fonction de	
_	leur vitesse de propagation	125
5.3	Effet d'intégration de la tension de membrane avec un pulse rectangulaire	
	haché	127

A.1	Interface graphique du logiciel MOS2SENS, partie modélisation	Ι
A.2	Interface graphique du logiciel MOS2SENS, partie optimisation	II
A.3	Optimisation effectuée avec deux cathodes pour une cible située entre deux	
	contacts	III
A.4	Optimisation effectuée avec une seule cathode pour une cible située entre	
	deux contacts	IV

## Liste des tableaux

1.1	Classification des fibres du système nerveux périphérique	3
2.1 2.2 2.3	Résumé des caractéristiques des modèles de membrane d'axone	39 44 46
3.1	Paramètres physiques du modèle de nerf	58
3.2 3.3	Dimensions du modèle générique de nerf et d'électrode	61
	les anodes	65
3.4 3.5	Résultats des indices calculés pour les configurations multipolaires	68
0.0	située sous la cathode	69
3.6	Configurations obtenues par optimisation pour une cible de rayon 0.66mm	00
	située sous la cathode	70
3.7	Configurations testées en expérimentation aiguë sur brebis	76
3.8	Configurations testées à l'implant et explant sur brebis	77
3.9	Paramètres testés pour toutes les configurations au cours des expérimenta-	
	tions chroniques sur brebis éveillées	78
3.10 3.11	Indices <i>SI</i> , <i>Eff</i> déterminés pour l'expérimentation aiguë sur brebis Évaluation de la médiane, 1er et 3ème quartiles de <i>SI</i> et <i>Eff</i> pour les configu-	80
	rations TTR et TT	82
3.12	Table de contingence entre le nombre de pulses, la configuration et les effetssecondaires au cours des tests chroniques sur brebis éveillées	84
4.1	Paramètres des pulses hachés utilisés dans la première étude sur lombrics.	104
4.2	Gain moyen de la quantité de charges pour la forme d'onde rampe hachée	
	vs. rectangulaire haché	110
4.3	Différence en terme de quantité de charges entre les formes d'onde non rec-	114
1 1	tangulaires et les formes d'onde rectangulaires	114
т.т	pulses hachés et les pulses non hachés	115
A.1	Taux de transition en $sec^{-1}$ utilisées dans les modèles de membranes	VIII
A.2	Constantes utilisées dans les modèles de membranes.	IX

#### Remerciements

Je souhaiterais remercier M. Guy Carrault, M. Dominique Durand, Mme Csilla Gergely et Mme Gaëlle Lissorgues d'avoir accepté de relire cette thèse, d'en être rapporteurs ainsi que d'avoir assisté à la soutenance.

Je tiens particulièrement à remercier mon directeur de thèse David Guiraud pour sa confiance et souhaite lui exprimer ma profonde reconnaissance. Sa disponibilité, son écoute et nos nombreuses discussions scientifiques m'ont donné le goût de la recherche. Son enthousiasme, ses encouragements, ses précieux conseils, m'ont permis de mener à bien ce travail dans les meilleurs conditions scientifiques. Ajoutons que sa relecture et ses corrections de cette thèse ont été très appréciables. Je tiens également à remercier mon encadrant de thèse Olivier Rossel de m'avoir transmis son approche originale et sa vision transversale des sciences, ainsi que son implication durant cette thèse. Nos discussions animées ont largement contribué à mon apprentissage scientifique;).

Merci à mon institut d'accueil, l'INRIA d'avoir participé au financement de cette thèse, ainsi qu'à Annie d'avoir veillé au bon déroulement administratif de celle-ci.

J'aimerais profondément remercier ma famille pour leur soutient. Merci Maman et Papa de m'avoir transmis votre courage, votre volonté et votre ténacité, ainsi que de m'avoir apporté votre soutient moral et votre amour indéfectible. *Labor omnia vincit improbus*. Un grand merci à Marie d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir écoutée et encouragée. Merci à Corinne, Romain, Céline, Élise, Manuela qui ont fait spécialement le déplacement pour assister à ma soutenance. Je n'oublierai jamais ce moment de joie. Enfin, j'adresse une pensée à ma sœur Nathalie avec qui j'aurais aimé partager ces instants de bonheur.

Je souhaiterais remercier mes précieux et meilleurs amis : Claire, Raphaëlle, Elise, Tony, William, Nicolas, Benoît M et Arnaud. Vos encouragements et vos attentions m'ont énormément touchée. Ce fut un plaisir de fêter ce doctorat en votre compagnie.

Enfin, j'adresse mes remerciements aux membres de l'équipe CAMIN pour leur relecture consciencieuse et les remarques pertinentes sur le manuscrit, ainsi que pour leur soutient et leur amitié.

## Chapitre 1

# Introduction : système nerveux et stimulation électrique fonctionnelle

#### 1.1 Anatomie du système nerveux

#### 1.1.1 Système nerveux central et système nerveux périphérique

Le système nerveux est un système complexe dont dépendent de nombreuses fonctions de l'organisme. Il se compose de centres nerveux, chargés de recevoir, intégrer et émettre des informations, ainsi que des voies nerveuses chargées de conduire ces informations. Anatomiquement, nous pouvons distinguer deux structures : le système nerveux central (SNC), composé de l'encéphale et de la moelle épinière, et le système nerveux périphérique (SNP), composé des nerfs spinaux (émanants de la moelle épinière) et crâniens (Fig. 1.1). Le SNP est lui-même divisé en systèmes nerveux somatique et autonome (Fig. 1.2).

Les fibres nerveuses du SNP peuvent être classées en deux fonctions : les fibres afférentes qui transmettent les informations perçues au SNC et les fibres efférentes, qui acheminent les informations du SNC aux organes ou muscles. Dans le système nerveux somatique, les fibres afférentes acheminent l'information de la somesthésie tandis que les fibres efférentes innervent les muscles squelettiques. Dans le système nerveux autonome, les fibres afférentes acheminent l'information de la viscéroception tandis que les fibres efférentes activent ou modulent les glandes, muscles lisses et muscle cardiaque. Le système autonome est subdivisé en deux sous-systèmes : sympathique et parasympathique. Ces deux sous-systèmes régulent de manière antagoniste l'activité des organes internes. Ici, seul le système nerveux périphérique est étudié.

#### 1.1.2 Le neurone : unité fonctionnelle nerveuse

A l'intérieur du système nerveux, le neurone est l'unité fonctionnelle responsable de l'émission et la transmission des messages nerveux. Le neurone est composé d'un corps cellulaire, ou soma, comportant le noyau ainsi que plusieurs prolongements composés de dendrites, et de l'axone (Fig. 1.3). Les dendrites et le soma reçoivent des contacts synaptiques venant d'autres neurones et constituent la principale surface de réception du neurone. Ils intègrent les messages afférents et génèrent, en réponse à ces messages, des signaux électriques sous forme d'impulsions appelées potentiels d'action.

L'axone prend généralement son origine au niveau du cône d'émergence du soma. Il peut se diviser en une ou plusieurs collatérales et peut être recouvert par une gaine de myé-



FIGURE 1.1 – Système nerveux central et système nerveux périphérique. Image ENS Lyon



FIGURE 1.2 – Organisation du système nerveux central et périphérique.

line, formée par les cellules de Schwann, de manière discontinue. Les zones situées entre chaque gaine de myéline sont les nœuds de Ranvier. La plupart des corps cellulaires sont localisés dans le SNC, et les axones dans le SNP, afin d'atteindre les effecteurs et les organes sensoriels. Les axones peuvent atteindre environ 1m de longueur, c'est le cas des neurones moteurs partant des racines lombaires de la moelle épinière jusqu'au muscle extenseur du gros orteil.

Les fibres du SNP peuvent être classées selon leur diamètre et vitesse de conduction, [ER-LANGER et GASSER, 1924] (Tab. 1.1). Plus le diamètre du neurone est grand, plus la gaine de myéline sera grande et la vitesse de conduction de l'influx nerveux sera rapide. Les fibres de type C ne sont pas myélinisées.



FIGURE 1.3 – Schéma d'un neurone. Image Chantal Proulx.

TABLEAU 1.1 – Classification des fibres du système nerveux périphérique selon Erlanger et Gasser [Erlanger et Gasser, 1924]

Type de fibre	Diamètre (µm)	Vitesse de conduction (m/s)	Myéline	Fonction
Αα	13-22	70-120	Oui	Afférente et efférente
Αβ	8-13	40-70	Oui	Afférente et efférente
Αγ	4-8	15-40	Oui	Efférente
Αδ	1-4	5-15	Oui	Afférente
В	1-3	3-14	Oui	Efférente
С	0.1-1	0.2-2	Non	Afférente et efférente

#### 1.1.3 Nerfs du système périphérique

Les axones sont entourés par un tissu conjonctif appelé endonèvre, et peuvent être regroupés en un ou plusieurs faisceaux nommés fascicules, entourés d'un tissu laminaire, le perinèvre. Les fascicules et les vaisseaux sanguins sont eux même encapsulés dans un tissu conjonctif nommé épinèvre. L'ensemble de ces structures constitue le nerf (Fig. 1.4). Une coupe transversale du nerf permet de visualiser clairement l'organisation des fascicules. Un nerf ne présentant qu'un seul fascicule sera qualifié de monofasciculaire et, à partir de deux fascicules, polyfasciculaire. Le nombre et la taille des fascicules varient considérablement, non seulement d'un nerf à l'autre, mais également au sein d'un même nerf.



FIGURE 1.4 – Anatomie du nerf périphérique. Image Benjamin Cummings.

Le nerf peut se diviser en plusieurs branches collatérales et terminales pour atteindre les effecteurs. La fascicularisation longitudinale des fibres change tout le long du nerf. Le(s) fascicule(s) adresse(nt) une fonction spécifique seulement sur les parties distales, c'est-à-dire lors de la séparation des branches vers les cibles.

La Fig. 1.5 **A** issue de Gustafson et collab. [**GUSTAFSON et collab.**, 2009] illustre la fascicularisation du nerf fémoral et la Fig. 1.5 **B**, les effecteurs du membre inférieur adressés par les fascicules. La Fig. 1.5 **A** représente une coupe transversale du nerf fémoral gauche, avant la séparation de celui-ci en plusieurs branches distales. On remarque une organisation spatiale des fascicules liée à la topographie musculaire. L'étude de Gustafson et collab. [**GUSTAFSON et collab.**, 2009] a démontré que les branches distales du nerf fémoral sont représentées comme des fascicules individuels adressant les muscles de façon indépendante. On en déduit qu'activer un ou plusieurs fascicules sélectivement permet d'activer ou moduler une fonction précise.

L'organisation longitudinale des fascicules au sein des nerfs périphériques est cependant un sujet discuté. En effet, sur les membres inférieurs et supérieurs, selon l'étude de Sunderland et Walshe [SUNDERLAND et WALSHE, 1968], les fascicules auraient une organisation plexiforme (entremêlée) sur la partie proximale du membre qui changerait rapidement (quelques mm), et une organisation somatotopique sur la partie distale. Des études menées *a posteriori* par Urushidani [URUSHIDANI, 1974] et Jabeley et collab. [JABALEY et collab., 1980], respectivement sur le membre inférieur et supérieur ont démontré que le caractère plexiforme était beaucoup moins important que ce qu'avait relevé Sunderland. Bien que cet aspect entremêlé soit présent dans les parties plus proximales du nerf, les fibres nerveuses d'un fascicule distal discret, par exemple, dans le nerf fémoral, restent généralement groupées. D'autres études ont confirmé ces résultats [STEWART, 2003]. L'organisation transversale et longitudinale des fascicules est un élément indispensable à considérer lors de la conception des systèmes de stimulation électrique fonctionnelle. En effet, une stimulation ciblée d'un fascicule ou d'un groupe de fascicules proches permet d'activer des fonctions motrices ou organiques avec précision.



FIGURE 1.5 – A, Coupe histologique du nerf fémoral gauche et disposition spatiale des fascicules sur un spécimen de cadavre humain (branches distales) [GUSTAFSON et collab., 2009]. B, Représentation schématique des muscles du membre inférieur associés aux fascicules du nerf fémoral (excepté saphène et vastus intermedialis)

# **1.2 Principes et applications de la stimulation électrique fonctionnelle**

#### 1.2.1 Excitabilité neuronale

Le neurone est une cellule excitable qui code l'information par une combinaison de signaux électriques et chimiques. Ici, nous ne traitons pas du support biochimique de l'information neuronale. Nous nous focaliserons sur les propriétés électriques concernant l'excitabilité.

La membrane, au niveau des nœuds de Ranvier de l'axone, est composée de deux éléments principaux : une bicouche lipidique ainsi que des protéines membranaires. Le neurone transmet et propage des signaux électriques par l'intermédiaire de ces protéines spécifiques présentes sur la membrane plasmique : les canaux ioniques, voltage-dépendants, ne laissant passer que certaines espèces d'ions de part et d'autre de la membrane. La nature de ces éléments ioniques sera présentée au chapitre 2.3. La différence d'ions de part et d'autre de la bicouche crée une différence de potentiel électrique, la tension transmembranaire ou tension de membrane définie par :

$$\mathbf{V}_m = \mathbf{V}_i - \mathbf{V}_e \tag{1.1}$$

où  $V_i$  est la tension intracellulaire et  $V_e$  la tension extracellulaire.

Le neurone possède un potentiel membranaire de repos, qui correspond à un état non excité de la cellule. La stimulation naturelle ou artificielle d'un neurone modifie les conductances des canaux ioniques voltage-dépendants. Si le stimulus est assez fort, cela provoque une dépolarisation, c'est à dire, le passage transitoire du potentiel transmembranaire d'une valeur négative, dite de repos, vers une valeur positive. Si cette dépolarisation dépasse une certaine valeur, nommée seuil d'excitation, il y a émission d'un potentiel d'action (PA). La membrane localement stimulée rentre ensuite en phase de repolarisation : le potentiel membranaire passe en dessous de la valeur du potentiel de repos (hyperpolarisation) puis retrouve sa valeur initiale (Fig. 1.6). Le PA obéit à la loi du tout ou rien et se propage sans atténuation, de manière autonome, tout au long de la membrane de l'élément excité. La propagation du potentiel d'action est unidirectionnelle. le potentiel d'action peut être produit artificiellement par stimulation électrique intracellulaire/extracellulaire ou être bloqué par celle-ci.

#### 1.2.2 Stimulation électrique fonctionnelle

#### Principe

La stimulation électrique fonctionnelle (SEF) est une technique qui permet de provoquer, inhiber ou moduler un message nerveux, en utilisant le principe de l'excitabilité neuronale. Le principe est le suivant : une impulsion électrique génère un champ électrique extracellulaire qui peut provoquer une dépolarisation ou une hyperpolarisation locale de la membrane de l'axone en agissant sur la variable V<sub>e</sub> de l'équation 1.1. Un PA peut être ainsi artificiellement produit ou bloqué.

Par convention, nous définirons un stimulus cathodique comme stimulus qui dépolarise la membrane, et un stimulus anodique un stimulus qui hyperpolarise la membrane. Un stimulus dépolarisant peut être utilisé pour induire une contraction des fibres musculaires de l'unité motrice innervé par l'axone (efférence) ou évoquer des sensations (afférence). Un stimulus hyperpolarisant peut induire un blocage des potentiels d'action et



FIGURE 1.6 – Les phases du potentiel d'action.

peut être utilisé pour bloquer certains types d'efférences ou inhiber les fibres afférentes, par exemple, pour atténuer la douleur.

Le matériel nécessaire à la stimulation comprend un stimulateur, qui génère une impulsion électrique contrôlée en tension ou en courant dont la forme, l'amplitude, la durée, et la fréquence sont ajustables, ainsi que des câbles reliés à une ou plusieurs électrodes, qui constituent l'interface entre le point de stimulation et le système nerveux. Dans le cas de la stimulation dite externe, les électrodes sont placées sur la surface de la peau; dans le cas de la stimulation dite implantée, les électrodes sont positionnées directement à l'interface du système nerveux.

#### **Applications cliniques**

L'utilisation des courants électriques à visée médicale est connue depuis plus de 2000 ans [MCNEAL, 1977]. C'est cependant depuis 1950 que l'ère moderne de la stimulation électrique a commencé, avec l'invention du pacemaker cardiaque artificiel puis des prothèses auditives ou implants cochléaires.

La stimulation électrique fonctionnelle, appliquée au système nerveux périphérique pour la restauration des fonctions motrices ou la neuromodulation, est une technologie en plein essor. Elle permet de pallier ou suppléer certaines fonctions déficientes de l'organisme. De nombreuses applications ont été développées ou sont en cours d'investigation. En stimulation externe (cutanée), nous pouvons citer l'aide à la station debout (stimulation pour l'activation des quadriceps et ischio-jambiers) [Coste et collab., 2015], la correction du pied tombant chez les patients hémiplégiques par stimulation du nerf péronéal [BURRIDGE et collab., 1997], le cyclisme assisté par stimulation pour patients paraplégiques [GUIMARÃES et collab., 2016] etc.

Les fonctions évoquées *supra* sont activées sans difficultés majeures, car l'effet recherché est global (contraction d'un groupe musculaire). En effet, la stimulation est dans ce cas relativement distale et globale de sorte que les zones stimulées n'évoquent que les contractions désirées. Mais même dans ce cas, lorsque de nombreux muscles sont proches, petits et activent des fonctions différentes (par exemple l'avant bras), la stimulation devient difficile à cibler.

La stimulation implantée (nécessitant un acte chirurgical où l'électrode est disposée autour ou dans le nerf) permet de se rapprocher de la zone de stimulation visée. Parmi les études ou applications actuelles sur la restauration fonctionnelle motrice, nous pouvons citer le contrôle de la vessie [RIJKHOFF et collab., 1997], la restauration de la ventilation et contractions du diaphragme par stimulation du nerf phénique chez les patients blessés médullaires [KENNEY et collab., 2002; POSLUSZNY JR et collab., 2014]. Il existe également des systèmes pour la restauration des mouvements volontaires, concernant le membre supérieur [PECKHAM et collab., 1988; TIGRA et collab., 2016], la station debout [MARSOLAIS et KOBETIC, 1988], la correction du pied tombant chez des sujets hémiplégiques [BUR-RIDGE et collab., 2007] etc.

Les informations transitant par les nerfs sont de natures variées (sensitives, motrices) et adressent de nombreuses fonctions. L'activation de fonctions spécifiques nécessite une stimulation ciblée du nerf, notamment s'il transporte des informations mixtes, sensitives et motrices. A titre d'exemple, le nerf radial est un nerf de l'avant bras polyfasciculaire aux fonctions mixtes, sensitives et motrices. D'un point de vue moteur, il est responsable de l'extension (extenseurs ulnaire du carpe et commun des doigts, court et long extenseurs du pouce, extenseur de l'index...) et de la supination (poignet). D'un point de vue sensitif, il innerve la partie externe du bras, la face postérieure du bras et de l'avant-bras, les faces dorsales du pouce, et phalanges de certains doigts. La stimulation d'un tel nerf, pour la restauration de certains mouvements du membre supérieur, nécessite de prendre en compte à la fois la mixité du nerf (engendrer des mouvements tout en évitant la douleur par stimulation, restauration des sensations) mais également la variété des fonctions innervées. D'après les études menées par Sunderland et Walshe [SUNDERLAND et WALSHE, 1968] et Jabaley et collab. [JABALEY et collab., 1980], la stimulation indépendante des fascicules peut assurer en partie l'indépendance des fonctions motrices visées. De ce fait, il faut se positionner sur un système de neuroprothèses capable d'activer indépendamment les fascicules, via par exemple, la conception et la disposition des électrodes.

Certains nerfs innervant des fonctions vitales, les effets indésirables engendrés par la stimulation deviennent alors un enjeu majeur. Le nerf vague (nerf de la 10ème paire) ou pneumogastrique est un nerf mixte aux fonctions motrices, sensitives et sensorielles. Il est une voie majeure de la viscéromotricité des appareils cardio-vasculaire, trachéobroncho-pulmonaire et digestif. Il a également un rôle important dans la régulation des sécrétions des glandes surrénales et endocriniennes, de la thyroïde, du pancréas et du système digestif. Il transmet par ailleurs des informations viscérosensitives (pression sanguine aortique). D'un point de vue moteur, il innerve les muscles lévateurs du voile du palais et certains muscles constricteurs du larynx et pharynx. Il assure aussi la transmission de la sensibilité somatique du pharynx, du larynx, de l'épiglotte ainsi qu'une partie des informations gustatives. Bien que les mécanismes ne soient pas encore parfaitement connus, la stimulation du nerf vague dans la partie cervicale gauche a démontré une diminution de la fréquence des crises d'épilepsie [DEGIORGIO et collab., 2000; RAMSAY et collab., 1994] et des améliorations significatives sur les symptômes de la dépression chez les patients résistants aux antidépresseurs [MARANGELL et collab., 2002], avec cependant des effets indésirables tels que la toux, l'enrouement et les modifications de la voix [SACKEIM et collab., 2001]. La stimulation d'un tel nerf pour agir, par exemple, uniquement sur une fonction telle que la régulation du rythme cardiaque, doit être effectuée avec précaution afin d'éviter d'éventuels dérèglements de fonctions vitales et autres effets indésirables [GUIRAUD et collab., 2016].

#### 1.3 Enjeux et inconvénient de la SEF

La SEF est une véritable thérapie à part entière. Son utilité est d'autant plus importante dans les cas où il n'existe pas d'alternative thérapeutique ou lorsque les patients sont résistants aux traitements. Les exemples cités ci-dessus démontrent la complexité de conception de systèmes neuroprothétiques. L'efficacité de la SEF peut être caractérisée par sa capacité à activer/inhiber précisément des structures du système nerveux, sans déclencher d'excitations/blocages involontaires d'autres structures et des effets indésirables.

Afin d'obtenir une stimulation sélective et en comprendre les mécanismes, il faut considérer à la fois l'aspect biophysique, lié à la physique et à la géométrie du nerf et de l'électrode, et l'aspect électrophysiologique, lié à la réponse des neurones à la stimulation. Concernant le premier aspect, le choix du site d'implantation est primordial. Par exemple, il est préférable de stimuler près des jonctions neuro-musculaires pour atteindre précisément un effecteur. La stimulation implantée est privilégiée dans ce cas. Les nerfs se divisant en plusieurs branches, des systèmes sont conçus pour stimuler indépendamment chaque branche, tel que le système FreeHand sur le membre supérieur [HOBBY et collab., 2001]. Ce système nécessite plusieurs sites d'implantation, et engendre une procédure chirurgicale conséquente. L'idéal pour réduire le nombre d'implants est de se placer sur le tronc du nerf, avant les ramifications et de considérer des solutions concernant l'aspect géométrique de l'électrode.

Il est également nécessaire de maîtriser le potentiel électrique extracellulaire crée par la stimulation ( $V_e$ , Eq. 1.1), en privilégiant plutôt une stimulation en courant qu'une stimulation en tension [**DURAND et collab.**, 2005]. La réponse biologique des structures nerveuses sous stimulation artificielle présente quelques particularités.

D'une part, l'effet du stimulus sera plus important sur des neurones situés près de l'électrode [MCNEAL, 1976]. Schématiquement, le potentiel électrique  $V_e$  décroit avec le carré de la distance électrode-axone. En effet, plus le neurone est loin de la cathode, moins il aura de chance d'être dépolarisé. Dans le cas de nerfs polyfasiculaires, cela peut se traduire par une difficulté à activer des neurones dans des fascicules situés loin de l'électrode, et donc d'atteindre certaines fonctions.

D'autre part, un stimulus conventionnel (pulse rectangulaire) engendre la propagation d'un potentiel d'action de manière bidirectionnelle, dans le sens orthodromique (naturel) et antidromique [BRONZINO, 1999]. Il est admis que cela n'affecte pas le fonctionnement de la cellule, mais la propagation unidirectionnelle peut être utilisée pour bloquer une activité neuronale non désirée ou créer une activité efférente sans engendrer d'activité afférente, et inversement.

Enfin, en réponse à un stimulus conventionnel, les neurones ayant un large diamètre seront recrutés en premier, suivi des neurones ayant un diamètre inférieur [RATTAY, 1986], comme illustré Fig. 1.7. Cette figure représente un electroneurogramme (ENG) du nerf sciatique sous stimulation, pour des neurones de différents diamètres. La taille des neurones est distinguable grâce à la vitesse de propagation de ceux-ci et la forme de la réponse électrique enregistrée sous stimulation (potentiels d'action composés, CNAP). Pour les neurones de faible diamètre, la forme du CNAP est allongée, et la vitesse de propagation est plus lente (Tab. 1.1), inversement avec les neurones de diamètre supérieur. Sur la Fig. 1.7, nous pouvons observer que les fibres  $A\alpha$  (fibres de plus gros diamètre) sont recrutées avec le seuil d'activation le plus bas. Plus l'intensité de la stimulation augmente, plus il y a de neurones Aα recrutés; l'amplitude du CNAP augmente, puis se stabilise lorsque toutes les fibres de même type sont recrutées dans la région de stimulation. En augmentant l'intensité du stimulus, les autres fibres Aß, Ay et les fibres B sont à leur tour recrutées par ordre de diamètre décroissant. Les fibres C, avant le plus petit diamètre et la vitesse de conduction la plus lente, sont recrutées en dernier avec le plus fort stimulus. Il est donc difficile d'activer sélectivement les fibres C qui ont un rôle différent des fibres A ou B. De plus, l'ordre d'activation des motoneurones est inverse à celle opérée par le SNC dans le cas d'une commande volontaire [HENNEMAN et MENDELL, 2011]. Cela est d'autant plus problématique qu'un neurone au large diamètre innerve l'unité motrice la plus large, et donc les fibres musculaires les moins résistantes à la fatigue [VAN BOLHUIS et collab., 2001]. En effet, les fibres nerveuses de petit diamètre innervent des fibres musculaires produisant peu de force mais résistantes à la fatigue, tandis que les fibres nerveuses au large diamètre innervent des fibres musculaires produisant plus de force mais étant également plus fatigable. Par conséquent, pendant une stimulation, la force musculaire se développe rapidement et le muscle se fatigue vite : la stimulation pour la restauration des commandes volontaires est difficilement applicable à long terme.

Un dernier facteur à prendre en compte est la modulation de la fréquence de stimulation. Si la stimulation basse fréquence entre 20Hz et 50Hz est privilégiée pour l'activation des fonctions motrices [Doucet et collab., 2012], la stimulation haute fréquence est utilisée pour induire des blocages des messages nerveux (de 200Hz à 20Khz, [KILGORE et BHADRA, 2004]), mais peut causer des dommages irréversibles [AGNEW et McCreery, 1990].

Les enjeux de la SEF sont nombreux et étroitement liés au développement et à l'utilisation de l'interface neuroprothétique. Pour toutes ces raisons, une attention particulière doit être apportée à la conception de celle-ci : du nombre d'implants à la forme de l'électrode en passant par la forme d'onde. L'activation **sélective** des structures nerveuses est garante de l'efficacité de la stimulation électrique fonctionnelle chronique.



FIGURE 1.7 – Exemple d'enregistrement ENG issu du nerf sciatique en réponse à une stimulation

#### 1.4 Objectif de la thèse

Dans cette thèse, nous nous focaliserons sur la stimulation implantée avec des électrodes Cuff positionnées autour du nerf cible. Nous avons évoqué *supra* les différents enjeux de la stimulation électrique fonctionnelle. Le principal frein au développement de ces systèmes est la difficulté à obtenir la stimulation ou l'inhibition des fonctions cibles de manière précise et indépendante, c'est-à-dire, obtenir une **sélectivité** des fonctions. De nombreuses études ont été publiées sur ce sujet, nous évoquerons les stratégies mises en œuvre au chapitre 2.

Le système nerveux étant très sensible aux caractéristiques des implants (géométrie de l'électrode) et au stimulus (forme d'onde, amplitude, fréquence), le nombre de degrés de liberté pour le réglage des neuroprothèses semble infini. Il parait impensable de tester toutes ces possibilités lors des phases expérimentales. Dans ce contexte, la modélisation du système nerveux périphérique a été développée afin d'explorer des stratégies de stimulation sélective efficaces et est devenue un outil indispensable pour le réglage des neuroprothèses. Elle permet d'appréhender toutes les configurations possibles, de prévoir les réponses physiologiques des neurones et de trouver celles qui seront optimales selon l'objectif de stimulation.

Le schéma de modélisation que nous présentons est composé de deux parties. On modélise, d'une part, la propagation du champ de potentiels électriques générés par les électrodes à l'intérieur d'un volume conducteur représentant le nerf, et d'autre part l'interaction entre ce champ de potentiels et les neurones.

La première partie de cette thèse est consacrée à l'état de l'art sur la stimulation sélective. Nous explorerons les stratégies mises en œuvre pour atteindre les différents types de sélectivité : types d'électrodes et configurations en courant. Nous établirons également un état de l'art sur les techniques de modélisation du système nerveux périphérique et le contexte dans lequel ces modèles sont valides.

Dans la seconde partie de cette thèse, nos deux contributions sur la sélectivité par l'utilisation de la modélisation seront présentées. Une troisième étude sera consacrée à l'exploration de formes d'ondes particulières pour la stimulation du nerf vague.

- La première étude est consacrée à la modélisation et l'optimisation multicritère de la stimulation sélective (spatiale) avec des électrodes Cuff multipolaires à 12 contacts. Les résultats obtenus lors de ces travaux ont été utilisés lors d'expérimentations *in vivo* sur le nerf vague de brebis, le nerf sciatique de lapin, ainsi que les nerfs médian et radial de patients tétraplégiques. Les travaux expérimentaux sur brebis seront présentés, les travaux sur l'homme et le lapins sont toujours en cours d'investigation.
- Notre deuxième contribution a consisté à définir et modéliser une nouvelle méthode de stimulation, combinant configurations multipolaires et forme d'onde non rectangulaire, afin d'atteindre à la fois la sélectivité spatiale et la sélectivité au diamètre de fibre.
- Enfin, notre dernière contribution concerne l'utilisation de formes d'ondes complexes afin de limiter la quantité de charge injectée lors de la stimulation de fibres de petits diamètres (type A-δ, B).

La thèse se termine par une discussion critique sur les résultats obtenus et les développements futurs possibles.

#### 1.5 Références

AGNEW, W. F. et D. B. MCCREERY. 1990, «Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes», Epilepsia, vol. 31, nº s2, p. S27–S32. 10

BRONZINO, J. D. 1999, Biomedical engineering handbook, vol. 2, CRC press. 9

- BURRIDGE, J., M. HAUGLAND, B. LARSEN, R. M. PICKERING, N. SVANEBORG, H. K. IVER-SEN, P. B. CHRISTENSEN, J. HAASE, J. BRENNUM et T. SINKJAER. 2007, «Phase ii trial to evaluate the actigait implanted drop-foot stimulator in established hemiplegia», Journal of rehabilitation medicine, vol. 39, n° 3, p. 212–218. 8
- BURRIDGE, J., P. TAYLOR, S. HAGAN, D. E. WOOD et I. D. SWAIN. 1997, «The effects of common peroneal stimulation on the effort and speed of walking : a randomized controlled trial with chronic hemiplegic patients», <u>Clinical Rehabilitation</u>, vol. 11, nº 3, p. 201–210. 7
- COSTE, C. A., B. SIJOBERT, J. FROGER et C. FATTAL. 2015, «Preliminary developments towards closed-loop fes-assistance of posture and gait», <u>IFAC-PapersOnLine</u>, vol. 48, nº 20, p. 333–337. 7
- DEGIORGIO, C., S. SCHACHTER, A. HANDFORTH, M. SALINSKY, J. THOMPSON, B. UTHMAN, R. REED, S. COLLIN, E. TECOMA, G. MORRIS et collab.. 2000, «Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures», <u>Epilepsia</u>, vol. 41, n° 9, p. 1195–1200. 8

- DOUCET, B. M., A. LAM, L. GRIFFIN et collab.. 2012, «Neuromuscular electrical stimulation for skeletal muscle function», Yale J Biol Med, vol. 85, nº 2, p. 201–215. 10
- DURAND, D., W. M. GRILL et R. KIRSCH. 2005, «Electrical stimulation of the neuromuscular system», dans <u>Neural Engineering</u>, édité par B. He, chap. 5, Springer Science & Business Media, p. 157–191. 9
- ERLANGER, J. et H. S. GASSER. 1924, «The compound nature of the action current of nerve as disclosed by the cathode ray oscillograph», <u>American Journal of Physiology–Legacy</u> Content, vol. 70, n° 3, p. 624–666. 3
- GUIMARÃES, J. A., L. O. DA FONSECA, C. C. DOS SANTOS-COUTO-PAZ, A. P. L. BÓ, C. FAT-TAL, C. AZEVEDO-COSTE et E. FACHIN-MARTINS. 2016, «Towards parameters and protocols to recommend fes-cycling in cases of paraplegia : a preliminary report», <u>European</u> Journal of Translational Myology, vol. 26, nº 3. 7
- GUIRAUD, D., D. ANDREU, S. BONNET, G. CARRAULT, P. COUDERC, A. HAGÈGE, C. HENRY, A. HERNANDEZ, N. KARAM, V. LE ROLLE et collab.. 2016, «Vagus nerve stimulation : state of the art of stimulation and recording strategies to address autonomic function neuromodulation», Journal of Neural Engineering, vol. 13, nº 4, p. 041 002. 9
- GUSTAFSON, K. J., G. C. PINAULT, J. J. NEVILLE, I. SYED, J. A. DAVIS JR, J. JEAN-CLAUDE et R. J. TRIOLO. 2009, «Fascicular anatomy of human femoral nerve : implications for neural prostheses using nerve cuff electrodes», Journal of rehabilitation research and development, vol. 46, n° 7, p. 973. 4, 5
- HENNEMAN, E. et L. M. MENDELL. 2011, «Functional organization of motoneuron pool and its inputs», <u>Comprehensive Physiology</u>. 10
- HOBBY, J., P. TAYLOR et J. ESNOUF. 2001, «Restoration of tetraplegic hand function by use of the neurocontrol freehand system», Journal of Hand Surgery, vol. 26, n° 5, p. 459–464. 9
- JABALEY, M. E., W. H. WALLACE et F. R. HECKLER. 1980, «Internal topography of major nerves of the forearm and hand : a current view», <u>The Journal of hand surgery</u>, vol. 5, n° 1, p. 1–18. 4, 8
- KENNEY, L., G. BULTSTRA, R. BUSCHMAN, P. TAYLOR, G. MANN, H. HERMENS, J. HOL-SHEIMER, A. NENE, M. TENNIGLO, H. VAN DER AA et collab.. 2002, «An implantable two channel drop foot stimulator : initial clinical results», <u>Artificial organs</u>, vol. 26, n° 3, p. 267–270. 8
- KILGORE, K. L. et N. BHADRA. 2004, «Nerve conduction block utilising high-frequency alternating current», <u>Medical and Biological Engineering and Computing</u>, vol. 42, n° 3, p. 394–406. 10
- MARANGELL, L. B., A. J. RUSH, M. S. GEORGE, H. A. SACKEIM, C. R. JOHNSON, M. M. HUSAIN, Z. NAHAS et S. H. LISANBY. 2002, «Vagus nerve stimulation (vns) for major depressive episodes : one year outcomes», <u>Biological psychiatry</u>, vol. 51, nº 4, p. 280– 287. 8
- MARSOLAIS, E. et R. KOBETIC. 1988, «Development of a practical electrical stimulation system for restoring gait in the paralyzed patient.», <u>Clinical orthopaedics and related</u> research, vol. 233, p. 64–74. 8

- MCNEAL, D. 1977, «2000 years of electrical stimulation», dans <u>Functional electrical</u> <u>stimulation - application in neural prostheses</u>, édité par F. T. Hambrecht et J. B. Reswick, Dekkeer Inc. New York, p. 3–33. 7
- MCNEAL, D. R. 1976, «Analysis of a model for excitation of myelinated nerve.», <u>IEEE</u> transactions on bio-medical engineering, vol. 23, nº 4, p. 329–337. 9
- PECKHAM, P., M. KEITH et A. FREEHAFER. 1988, «Restoration of functional control by electrical stimulation in the upper extremity of the quadriplegic patient.», <u>JBJS</u>, vol. 70, n° 1, p. 144–148. 8
- POSLUSZNY JR, J. A., R. ONDERS, A. J. KERWIN, M. S. WEINSTEIN, D. M. STEIN, J. KNIGHT, L. LOTTENBERG, M. L. CHEATHAM, S. KHANSARINIA, S. DAYAL et collab.. 2014, «Multicenter review of diaphragm pacing in spinal cord injury: successful not only in weaning from ventilators but also in bridging to independent respiration», Journal of Trauma and Acute Care Surgery, vol. 76, n° 2, p. 303–310. 8
- RAMSAY, R., B. UTHMAN, L. AUGUSTINSSON, A. UPTON, D. NARITOKU, J. WILLIS, T. TREIG, G. BAROLAT et J. WERNICKE. 1994, «Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures : 2. safety, side effects, and tolerability», <u>Epilepsia</u>, vol. 35, n° 3, p. 627–636. 8
- RATTAY, F. 1986, «Analysis of models for external stimulation of axons.», <u>IEEE transactions</u> on bio-medical engineering, vol. 33, nº 10, p. 974–977. 9
- RIJKHOFF, N., H. WIJKSTRA, P. VAN KERREBROECK et F. DEBRUYNE. 1997, «Urinary bladder control by electrical stimulation : review of electrical stimulation techniques in spinal cord injury», <u>Neurourology and urodynamics</u>, vol. 16, nº 1, p. 39–53. 8
- SACKEIM, H. A., A. J. RUSH, M. S. GEORGE, L. B. MARANGELL, M. M. HUSAIN, Z. NAHAS, C. R. JOHNSON, S. SEIDMAN, C. GILLER, S. HAINES et collab.. 2001, «Vagus nerve stimulation (vns<sup>™</sup>) for treatment-resistant depression : efficacy, side effects, and predictors of outcome», Neuropsychopharmacology, vol. 25, n° 5, p. 713–728. 8
- STEWART, J. D. 2003, «Peripheral nerve fascicles : anatomy and clinical relevance», <u>Muscle & nerve</u>, vol. 28, nº 5, p. 525–541. 4
- SUNDERLAND, S. et F. WALSHE. 1968, «Nerves and nerve injuries», . 4, 8
- TIGRA, W., D. GUIRAUD, D. ANDREU, B. COULET, A. GELIS, C. FATTAL, P. MACIEJASZ, C. PICQ, O. ROSSEL, J. TEISSIER et collab.. 2016, «Exploring selective neural electrical stimulation for upper limb function restoration», <u>European Journal of Translational</u> Myology, vol. 26, nº 2. 8
- URUSHIDANI, H. 1974, «The funicular pattern of the sciatic nerve in japanese adults (author's transl)», <u>Nihon geka hokan. Archiv fur japanische Chirurgie</u>, vol. 43, n° 4, p. 254– 275. 4
- VAN BOLHUIS, A., J. HOLSHEIMER et H. H. SAVELBERG. 2001, «A nerve stimulation method to selectively recruit smaller motor-units in rat skeletal muscle», Journal of neuroscience methods, vol. 107, nº 1, p. 87–92. 10

## **Chapitre 2**

## État de l'art : Stratégies pour la sélectivité

Ce chapitre est consacré à l'état de l'art sur la sélectivité et la modélisation de l'interface électrode-nerf, dans le cadre de la stimulation implantée. Il est divisé en trois axes : dans une première partie, nous définissons les termes associés à la sélectivité des structures excitables. Nous évoquons les techniques utilisées pour atteindre les différents types de sélectivité, en particulier par l'utilisation d'une électrode type Cuff multicontacts. Ce type d'électrode est choisi car il s'agit d'un parfait compromis entre sélectivité et invasivité. Par ailleurs, l'électrode Cuff multicontacts est utilisée dans toutes nos études concernant la modélisation ainsi que dans nos validations expérimentales.

Dans les seconde et troisième parties, nous étudions les techniques de modélisation existantes, employées pour améliorer la sélectivité et l'efficacité de la stimulation implantée. Plus précisément, la seconde partie est consacrée à la modélisation du champ de potentiels dans le nerf, créés par l'injection de courant dans l'électrode. La troisième partie est focalisée sur la réponses des structures nerveuses à ce champ de potentiels.

#### 2.1 Techniques de sélectivité

#### 2.1.1 Définitions

La sélectivité se réfère à la capacité d'activer un groupe de neurones sans activer les populations voisines [GRILL et MORTIMER, 1995]. On dénombre trois types de sélectivité.

#### Sélectivité spatiale

La sélectivité spatiale est la capacité à activer des groupes de neurones restreints dans une région localisée du nerf. Elle se réfère à l'organisation spatiale des fascicules, en particulier dans les régions distales.

#### Sélectivité au sens de propagation

La sélectivité au sens de propagation est la capacité à provoquer un potentiel d'action (PA) dans un sens privilégié. Il peut également s'agir de sélectionner des neurones afférents ou efférents.

#### Sélectivité au diamètre de fibre

La sélectivité au diamètre de fibre est la capacité à activer des neurones ayant des diamètres similaires. Afin d'atteindre un de ces types de sélectivité, il faut choisir une architecture d'électrode adaptée (forme, nombre et positions des contacts). Dans le cadre de la stimulation extraneurale, il faut paramétrer la forme et l'amplitude du courant traversant chaque contact, afin d'agir sur le champ de potentiels  $V_e$  (Eq. 1.1, chapitre 1). La sélectivité au sens de propagation peut être atteinte par le choix de l'architecture de l'électrode et/ou par le choix de la forme du stimulus. Enfin, la sélectivité au diamètre de fibre peut être obtenue (en utilisant une électrode Cuff conventionnelle) en paramétrant précisément la forme du stimulus (propriétés temporelles du stimulus).

#### 2.1.2 Électrodes implantables pour la sélectivité

Plusieurs types d'électrodes sont utilisés pour la stimulation neurale implantable, parmi elles, les électrodes intraneurales et extraneurales [NAVARRO et collab., 2005]. Les deux modèles diffèrent par leur degré d'invasivité et leur capacité à être sélectifs.

#### **Electrodes intraneurales**

Les électrodes intraneurales sont insérées à l'intérieur du nerf. La proximité du contact avec les fascicules permet une meilleure sélectivité spatiale de ceux-ci. Le modèle LIFE (Longitudinal IntraFascicular Electrode, [YOSHIDA et HORCH, 1993]) est associé à un unique fascicule (Fig. 2.1), et permet, quant à lui, la sélectivité de quelques axones proches des contacts. Le modèle TIME (Transverse Intrafascicular Multichannel Electrode, [BORETIUS et collab., 2010]) permet la sélectivité intra et interfasciluaire (Fig. 2.1). L'implantation de d'electrode LIFE dans le nerf médian chez des patients amputés a permis la restauration de sensation (toucher, pression, proprioception) par stimulation des afférences [DHIL-LON et collab., 2004]. Une étude comparative entre électrodes TIME et LIFE, implantée sur sur le nerf sciatique du rat, a démontré une meilleure efficacité de l'électrode TIME pour l'activation différenciée de trois muscles du membre inférieur : tibial antérieur, gastrocnémien et plantaire [BADIA et collab., 2011].

Néanmoins, ce type d'électrode est invasif, et les implants, notamment les LIFE, doivent être multipliés pour cibler plusieurs fascicules [GRILL et MORTIMER, 1996a]. A ce jour, les dispositifs de stimulation utilisant des électrodes LIFE ou TIME ne sont pas encore commercialisés.



FIGURE 2.1 – Électrodes LIFE et TIME (SINGAPOURE Institute for Neurotechnology)

#### Électrodes extraneurales

Les électrodes Cuff ou « gouttières » multipolaires sont des électrodes extraneurales composées d'une manchette isolante qui s'enroule autour du nerf ainsi que de plusieurs

contacts répartis sur la surface interne Fig. 2.2. L'électrode FINE (Flat Interface Nerve Electrode, [TYLER et DURAND, 2002]) est une variante de l'électrode Cuff. Elle a la particularité d'aplatir le nerf et provoque la répartition des fascicules, ce qui améliore la sélectivité spatiale. Pour les électrodes multipolaires, chaque contact peut être activé indépendamment des autres, la répartition du courant est alors très modulable. L'avantage indéniable des électrodes extraneurales est leur invasivité plus limitée, comparée aux électrodes intraneurales. Les applications cliniques émergentes sont nombreuses [HOFFER et KALLESOE], parmi elles nous pouvons citer la restauration des fonctions du membre supérieur [POLASEK et collab., 2009; TIGRA et collab., 2016] et inférieur (transfert et station debout avec FINE, [SCHIEFER et collab., 2010]), le contrôle des fonctions cardiaques par stimulation du nerf vague [KLEIN et FERRARI, 2010] etc.



FIGURE 2.2 – Électrodes Cuff de stimulation et d'enregistrement, placées sur le nerf sciatique d'un lapin.(Photo Olivier Rossel, équipe CAMIN)

Bien que les électrodes intraneurales aient un haut degré de sélectivité, elles augmentent le risque de dommages des nerfs [RYDEVIK B L, 1990]. Les électrode Cuff sont des électrodes fiables pour l'implantation à long terme [CHRISTIE et collab., 2017]. Elles sont utilisées dans de nombreuses applications commerciales telles que :

- Correction du pied tombant ActiGait<sup>®</sup> (nstim Services GmbH) et STIMuSTEP<sup>®</sup> (Finetech Medical).
- Stimulation du nerf vague VNSTherapy® (Livanova).
- Stimulation du nerf phrénique pour la respiration Atrostim® (Atrotech)
- etc.

Dans cette thèse, nous nous focaliserons sur les techniques de stimulation sélective obtenue avec les électrodes Cuff.

#### 2.1.3 Sélectivité avec une électrode Cuff multipolaire

L'électrode Cuff standard actuellement la plus commercialisée est composée de deux ou trois contacts en forme d'anneaux (Fig. 2.3). Ce type d'électrode n'est pas sélective car elle stimule le nerf sur toute la périphérie : il existe très peu de degrés de liberté.



FIGURE 2.3 – Électrode Cuff hélicoïdale de stimulation à 2 contacts, modèle commercialisé et utilisé pour la stimulation du nerf vague contre les crises d'épilepsie, VNSTherapy® Livanova





Nous avons vu dans le chapitre 1 que la stimulation sélective est souhaitable voire indispensable pour améliorer la précision et diminuer les effets indésirables. Pour atteindre une meilleure sélectivité spatiale, il faut libérer des variables, par exemple, en multipliant le nombres de contacts indépendants sur le pourtour de l'électrode Cuff. L'électrode Cuff multicontacts est conçue pour limiter le nombre d'implants : elle active le(s) fascicule(s) cible(s) situé(s) sous le contact actif, ce dernier pouvant être sélectionné parmi tous ceux placés sur le pourtour de la Cuff (Fig. 2.4).

*A priori*, lors de l'implantation des électrodes, la position précise des fascicules au sein d'un nerf n'est pas connue. En conséquence, les contacts peuvent ne pas être alignés avec le fascicule cible. Une première solution consiste à implanter une électrode Cuff en multipliant le nombre de contacts autour de la circonférence [CHOI et collab., 2001], ce qui augmente le nombre de fils et l'encombrement de l'implant. Une seconde solution consiste à utiliser des électrodes Cuff avec un nombre de contacts réduit et à développer des méthodes de stimulation spatialement sélectives, en jouant sur la polarité des contacts.

#### Polarité des contacts

La stimulation monopolaire cathodique consiste à sélectionner un contact de l'électrode en tant que cathode avec un retour de courant distant (une référence hors de la Cuff), (Fig. 2.6, A). Un potentiel négatif est créé sous la cathode : ce potentiel a tendance à dépolariser le groupe de neurones situés sous le contact et déclencher l'activation. Cette configuration n'est pas robuste : lorsque le courant augmente, la zone d'activation augmente drastiquement.

Une stimulation monopolaire anodique a tendance à hyperpolariser les fibres situées sous l'anode et à bloquer l'émission d'un potentiel d'action. Cependant, à très fort courant, un PA peut être induit sur les nœuds de Ranvier (NDR) voisins à ceux situés sous l'anode.

La stimulation multipolaire (anodes et cathodes multiples) permet un meilleur contrôle du flux de courants entre les contacts. Par exemple, dans une stimulation bipolaire (une anode et une cathode rapprochées, Fig. 2.6, **B**), le courant passe entre les deux contacts. Cela contraint le cheminement du flux de courant et conduit à une stimulation localisée sous le contact cathodique, dans une région plus superficielle que la stimulation monopolaire. Cette configuration peut cependant induire l'apparition de cathodes ou d'anodes dites "virtuelles" [VAN DEN HONERT et MORTIMER, 1981], c'est à dire, une fuite de courant hors de la Cuff (Fig. 2.5, **A**), et ainsi, une stimulation moins bien contrôlée.



FIGURE 2.5 – Représentation schématique du flux de courant avec une électrode Cuff entourant un nerf. **A** Une configuration bipolaire peut donner naissance à une cathode virtuelle et créer une fuite de courant hors de la Cuff. **B** Une configuration tripolaire maintient le flux de courant à l'intérieur de la Cuff. [VAN DEN HONERT et MORTIMER, 1981]

Une solution alternative, inspirée de l'enregistrement des ENG [STEIN et collab., 1975] consiste à utiliser 3 contacts : des contacts adjacents en configuration anodique sont situés en périphérie du contact central, en configuration cathodique. Cela contraint le flux de courant à l'intérieur de la Cuff (Fig. 2.5, **B**, Fig. 2.6, **D**).

La configuration Ring (Fig. 2.6, **C**) constituée d'un anneau central en configuration cathodique entourée par deux anneaux en configuration anodique a pour effet de stimuler préférentiellement les fibres situées en périphérie du nerf, les fibres situées au centre étant moins accessibles. Elle est peu sélective spatialement. Il s'agit d'une configuration comparable à l'électrode Cuff standard (Fig. 2.3).

De nombreuses autres solutions multipolaires ont été explorées, en multipliant le nombres de contacts indépendants sur l'électrode Cuff. Généralement, un seul contact est en configuration cathodique et certains contacts voisins en configuration anodique. L'ajout d'anodes à proximité de la cathode engendre des hyperpolarisations locales qui contraignent la dépolarisation à une zone plus restreinte. Certaines de ces configurations issues de la littérature sont présentées Fig. 2.6.

Une étude sur la stimulation du nerf sciatique du lapin [NIELSEN et collab., 2011] a démontré que la configuration tripolaire transverse (TT, Fig. 2.6, E) était capable d'activer plus sélectivement (spatialement) les branches du nerf sciatique par rapport à la configuration tripolaire longitudinale (Fig. 2.6, D), appuyant ainsi des résultats précédemment démontrés par modélisation [DEURLOO et collab., 1998].

Les configurations dites à "courant de pilotage" (Steering current, Fig. 2.6, F) consistent en l'utilisation d'une anode opposée ou adjacente à la cathode pour contraindre l'activation dans une région localisée du nerf.

Ces techniques ont démontré une nette amélioration de la sélectivité spatiale des fascicules [GOODALL et collab., 1996; GRILL et MORTIMER, 1996a; SWEENEY et collab., 1990; VERAART et collab., 1993].



FIGURE 2.6 – Configurations multipolaires électrode Cuff à 12 contacts (3 rangées de 4 contacts). Sur cette figure, nous considérons que les pulses sont monophasiques

#### Influence de la géométrie de l'électrode Cuff sur la sélectivité

L'effet des configurations multipolaires peut être différent selon la conception géométrique de l'électrode, en jouant notamment sur la distance longitudinale entre les contacts. Chez les mammifères, l'espace entre les NDR de l'axone est environ 100 fois supérieur au diamètre de l'axone [HURSH, 1939], cet espace n'excède pas 2mm. Pour des contacts très espacés (5mm), une configuration tripolaire longitudinale présente peu de différences en terme de sélectivité spatiale comparée à une configuration monopolaire [CHINTALACHA-RUVU et collab., 1991b; DEURLOO et collab., 2003].

Sur la Fig. 2.7, le champ de potentiels électrique  $V_e$  est représenté schématiquement le long d'un des NDR d'un axone de diamètre 10µm. L'électrode est située à 0.5mm de l'axone et le courant appliqué sur la cathode est de -1mA. Trois configurations sont représentées : une configuration tripolaire longitudinale avec une distance intercontacts de 5 mm (rouge), une configuration tripolaire longitudinale avec une distance intercontacts de 0.5 mm (bleu) et une configuration monopolaire cathodique (noir). La cathode est située au dessus du NDR central (NDR 0). Pour la configuration tripolaire longitudinale où les contacts sont espacés de 5mm, l'influence du champ de potentiels électrique hyperpolarisant sur les contacts adjacents est trop faible pour altérer le champ de potentiels électrique dépolarisant au niveau de la cathode. L'effet de l'anode est cependant visible sous les contacts sont espacés de tension positifs). Le champ de potentiels électrique est relativement similaire en terme d'amplitude à celui de la configuration monopolaire au niveau de NDR 0. Pour la configuration tripolaire longitudinale où les contacts sont espacés de 5.5 mm de l'amplitude à celui de la configuration monopolaire au niveau de NDR 0. Pour la configuration tripolaire longitudinale où les contacts sont espacés de 5.5 mm de la cathode et des anodes.



FIGURE 2.7 – Représentation schématique du champ électrique le long d'un des nœuds de Ranvier d'un axone de diamètre 10 $\mu$ m. Ce champ électrique est généré respectivement par un une configuration tripolaire longitudinale avec des contacts espacés de 0.5 mm (bleu), une configuration tripolaire longitudinale avec des contacts espacés de 5 mm (rouge) et une configuration monopolaire cathodique (noir)

L'utilisation d'une électrode Cuff aux contacts très rapprochés peut induire une sélectivité au diamètre de fibre [LERTMANORAT et DURAND, 2004b], en altérant le profil du champ de potentiels électrique le long des axones.

Des électrodes Cuff sont aussi conçues pour obtenir une sélectivité au sens de propaga-

tion [RIJKHOFF et collab., 1994; SWEENEY et collab., 1989]. Ce type d'électrode est composé de 3 rangées de contacts asymétriques (non équidistants). La cathode est située entre les deux anodes. Le principe est le suivant : l'anode la plus proche de la cathode crée une forte hyperpolarisation annihilant l'initiation des potentiels d'action. L'hyperpolarisation crée par l'anode la plus éloignée est trop faible pour arrêter les potentiels d'action : la propagation est unidirectionnelle.

En résumé, la stimulation multipolaire avec une électrode Cuff permet d'activer plusieurs zones ciblées du nerf en limitant le nombre d'implants : les contacts actifs peuvent être choisis sur tout le pourtour de la Cuff. De plus, la disposition longitudinale des contacts peut induire différents types de sélectivité.

#### 2.1.4 Formes d'onde

La **forme d'onde** ou **forme de pulse** délivrée par le stimulateur en courant a une influence primordiale sur l'excitation neuronale car elle agit sur la dynamique des canaux ioniques de la membrane de l'axone. L'étude de la forme du pulse revient à considérer le décours temporel du courant injecté par les électrodes. En fonction de la forme de ce pulse, les dynamiques des canaux ioniques sont modifiées et différents types de sélectivité peuvent être atteints. Après avoir défini le vocabulaire relatif aux formes d'onde, nous étudierons son influence sur la sélectivité, particulièrement au diamètre de fibre et au sens de propagation.

#### Notions de phases et interphases



FIGURE 2.8 – Formes de pulses monophasiques et biphasiques type rectangulaire. La quantité de charge est équilibrée sur la durée totale du pulse, excepté pour le pulse monophasique.

Une forme de pulse ou forme d'onde peut être monophasique, c'est-à-dire, être composée d'une phase unique type cathodique (dépolarisant) ou anodique (hyperpolarisant),
Fig. 2.8, **A**. PW est définie comme la durée de cette phase monophasique (durée de stimulation). Le pulse biphasique est quant à lui composé d'une phase cathodique suivi d'une phase anodique, ou inversement, toutes deux équilibrées en quantité de charge (Fig. 2.8, **B,C,D**).

Dans le cas des pulses monophasiques, un courant est transmis pendant un certaine durée puis le circuit externe du stimulateur est mis en circuit ouvert. Dans le cas des pulses biphasiques, la première phase, ou phase de stimulation, est utilisée pour provoquer l'effet physiologique souhaité, comme l'initiation d'un PA. La deuxième phase, ou phase d'inversion, est utilisée pour rétablir l'équilibre des processus électrochimiques qui se produisent pendant la phase de stimulation.

Un pulse biphasique (Fig. 2.8, **B**) sera privilégié pour équilibrer la quantité de charge délivrée par l'électrode. Cela limite la corrosion de l'électrode et les réactions chimiques irréversibles entre l'électrode et le nerf [MERRILL et collab., 2005].

Cependant, cette seconde phase peut influencer la propagation d'un PA. Des pulses biphasiques asymétriques (Fig. 2.8, **C**) peuvent être utilisés pour éviter le blocage anodique : une phase cathodique suivi d'une phase anodique de durée plus longue et d'intensité plus faible, équilibrées en quantité charge injectée [SHEPHERD et JAVEL, 1999]. L'ajout d'une interphase dans un pulse biphasique modifie également l'effet de la seconde phase (Fig. 2.8, **D**). Une étude de Van De Honert et Mortimer [VAN DEN HONERT et MORTIMER, 1979] sur le nerf sciatique de la *Xenopus Laevis* a démontré que l'ajout d'une interphase d'une durée supérieure à 100µs permet d'atténuer voire d'éliminer l'effet de la seconde phase.

## Effet de la forme de pulse sur la sélectivité

Rappelons qu'avec un pulse rectangulaire dépolarisant (cathodique), les neurones les plus proches de l'électrode sont recrutés en premier, par diamètre décroissant (ordre non physiologique), et leur seuil d'activation dépend de la durée de pulse. Ces deux dernières observations peuvent être comprises par l'analyse des courbes courant de seuil-durée de stimulation (Is-PW). Ces courbes représentent le seuil d'activation en courant d'une fibre en fonction de la durée de pulse appliqué. Elles sont généralement obtenues à partir d'ex-périmentations sur neurone isolé.

La Fig. 2.9 représente une simulation numérique de la courbe Is-PW pour des axones de deux diamètres différents : 10µm et 20µm soumis à une stimulation extracellulaire monopolaire, cathodique, monophasique et rectangulaire. Ces axones sont situés à la même distance de l'électrode.

Pour des durées de pulse courtes (inférieures à 50 $\mu$ s), les seuils d'activation sont élevés. Concernant les durées de pulse supérieures à 200 $\mu$ s, le seuil d'activation tend à devenir constant : la rhéobase (I<sub>rh</sub>) est définie comme le seuil en courant minimal nécessaire pour activer l'axone considéré, et est obtenue pour une grande largueur d'impulsion.

Concernant la taille de l'axone, celui au diamètre de 10µm a des seuils d'activation plus hauts que l'axone de diamètre 20µm. De plus, la différence tend à s'accroître lorsque les PW sont courts (sur la Fig. 2.9, inférieur à 50µs). En effet, d'après l'étude de Gorman et Mortimer [GORMAN et MORTIMER, 1983], les pulses de courtes durées augmentent la différence en terme de seuils d'activation entre les axones de diamètres différents. D'après leur expérimentation sur la stimulation du nerf innervant le muscle gastrocnémien sur des chats, les contractions musculaires produites sont plus graduées avec des pulses courts (en dessous de 100µs).

Ces courbes ont été obtenues pour un pulse de forme rectangulaire, mais les seuils



FIGURE 2.9 – Représentation schématique des seuils d'activation de fibres myélininisées de diamètres  $10\mu m$  (courbe bleue) et  $20\mu m$  (courbe rouge) en fonction de la durée de stimulation PW

d'activation des fibres sont dépendants de la forme du pulse, c'est à dire, du courant injecté en fonction du temps. Dans une étude de Wessale et collab.[WESSALE et collab., 1992], des électrodes externes sont disposées sur le poignet afin d'évoquer des sensations par stimulation. Deux formes de pulses sont utilisées : une forme rectangulaire classique et une forme exponentielle croissante. Cette expérimentation a montré que le courant nécessaire à l'évocation des sensations était supérieur pour la forme exponentielle comparée à la forme rectangulaire.

L'influence de la forme de pulse sur la courbe Is-PW a également été observée lors d'une étude numérique pour optimiser la quantité de charge injectée [SAHIN et TIE, 2007]. Des formes de pulses non rectangulaires étaient utilisées telles que les formes exponentielles, rampes, gaussiennes et sinusoïdales. Les courbes Is-PW obtenues, mais également la quantité de charge nécessaire à l'activation, étaient différentes pour chacune de ces formes d'onde. Bien que cela ne soit pas l'objet de l'article, l'étude de Sahin et Tie [SAHIN et TIE, 2007] suggère des perspectives de sélectivité au diamètre de fibre avec des formes de pulse non rectangulaires.

Dans leur étude, Fang et Mortimer [FANG et MORTIMER, 1991] utilisent une forme d'onde quasitrapézoidale, composée d'une phase en plateau suivie d'une exponentielle décroissante. Les expérimentations sont effectuées sur le nerf innervant le muscle gastrocnémien de 13 chats. Les résultats expérimentaux ont démontré que toutes les fibres A $\alpha$  pouvaient être bloquées à des niveaux de courant inférieurs à ceux des fibres A $\gamma$ . En conséquence, en se plaçant juste au dessus du seuil de blocage des fibres A $\alpha$ , seules les fibres A $\gamma$  seront activées. La forme quasitrapézoidale est également employée dans l'étude de Rijkhoff et collab. [RIJKHOFF et collab., 1994] pour atteindre la double sélectivité au sens de propagation et au diamètre de fibre.

D'autres techniques impliquant des formes de pulse particulières ont été développées

pour atteindre la sélectivité au diamètre de fibre, telles que la technique des prépulses [DEURLOO et collab., 2001; GRILL et MORTIMER, 1997; HENNINGS et collab., 2005]. Cette forme de pulse est constituée d'un pulse rectangulaire (ou rampe) dépolarisant mais non actif, le *prépulse*, qui précède un pulse d'activation. Plusieurs prépulses peuvent être utilisés. Ces études montrent que le maintien du potentiel de membrane d'une fibre proche de son seuil d'activation, a pour effet d'accommoder cette fibre à la stimulation, c'est-à-dire, d'augmenter le seuil de celle-ci jusqu'au prochain pulse. Ainsi, dans une zone proche du contact actif de l'électrode, sous l'influence des prépulses, les axones les plus excitables (plus gros diamètre) s'accommodent à la dépolarisant déclenche alors l'activation augmentent. Les seuils d'activation pour les axones les moins excités (plus faible diamètre), augmentent moins drastiquement. Le pulse dépolarisant déclenche alors l'activation des axones de plus faible diamètre, avant l'activation des axones de gros diamètre, pour une distance proche du contact actif de l'électrode. Cette technique sera explicitée en détail au chapitre 3.

Les techniques de sélectivité impliquant la polarité et la forme de pulse citées cidessus ne sont pas exhaustives. La revue de Bhadra et Kilgore [BHADRA et KILGORE, 2004] fournit une excellent état de l'art sur le blocage par courant direct et celle de Grill et Mortimer [GRILL et MORTIMER, 1995] sur les formes de pulses et leur effet sur la sélectivité.

# 2.1.5 Sélectivité et intérêt de la modélisation

Nous pouvons constater que les techniques impliquant différents types de sélectivités sont nombreuses. La sélectivité dépend de nombreux paramètres externes : forme géométrique de l'électrode, nombre de contacts, durée, forme et intensité du pulse, polarité etc. Le nombre de degrés de liberté est tel qu'il est impossible de tester tous ces paramètres expérimentalement. La modélisation *a priori* de l'interface électrode/nerf est un outil efficace pour choisir les meilleurs paramètres de réglage des neuroprothèses, mais également pour proposer de nouvelles solutions. La modélisation de cette interface s'effectue en deux étapes [ALTMAN et PLONSEY, 1986; JOUCLA et YVERT, 2012] :

- On modélise le nerf et l'électrode comme des volumes conducteurs puis on calcule le champ de potentiels électrique V<sub>e</sub> générés par la stimulation à l'intérieur de ces volumes. Ce champ de potentiels peut être calculé à partir des équations de Maxwell.
- On détermine la réponse de l'axone au stimulus électrique, c'est à dire l'interaction entre le champ de potentiels électrique et la membrane de l'axone, afin de comprendre et évaluer les effets de la stimulation.

Dans cette section, nous nous intéressons à l'état de l'art sur les techniques de modélisation, afin d'atteindre nos objectifs concernant la sélectivité. En effet, nous travaillerons avec des électrodes Cuff multicontacts, à la fois pour la modélisation et pour les expérimentations. L'objectif est de pouvoir sélectionner plusieurs fonctions indépendamment, idéalement à partir d'un seul tronc nerveux, afin de limiter le nombre d'implants.

# 2.2 Modélisation pour la sélectivité : champ de potentiels

Les tissus excitables qui composent le nerf peuvent être assimilés à des volumes conducteurs, et obéissent ainsi aux lois de la (bio)physique. Les courants évoqués physiologiquement par l'activité spontanée ou artificiellement par stimulation sont étudiés avec les équations de l'électromagnétisme, en particulier les équations de Maxwell. En fonction des hypothèses choisies, la solution sera déterminée par la résolution d'équations de Poisson. La résolution de ces équations va dépendre de la géométrie du milieu considéré, de ses propriétés physiques ainsi que de la description des sources. Dans le cas d'un modèle simple, la solution peut être trouvée par des méthodes de résolution analytique. Dans le cas de modèles plus complexes, la solution sera approchée par résolution numérique. Dans cette partie, on considère seulement la modélisation des courants délivrés par l'électrode au tissu, jusqu'aux nœuds de Ranvier de l'axone. L'activité spontanée des axones n'est pas prise en compte.

## 2.2.1 Mise en équation du problème

#### Équations de Maxwell dans un volume conducteur.

Dans cette section, nous considérons un volume conducteur infini. Le champ électrique généré par une source en courant est gouverné par les équations de Maxwell :

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \frac{\rho}{\epsilon} \tag{2.1}$$

$$\overrightarrow{\nabla} \cdot \overrightarrow{B} = 0 \qquad (2.2)$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial B}{\partial t}$$
 (2.3)

$$\vec{\nabla} \times \vec{B} = \mu \vec{J}_{tot} + \mu \epsilon \frac{\partial \vec{E}}{\partial t}$$
 (2.4)

Où

- E est le champ électrique
- ε est la permittivité du milieu
- B le champ magnétique
- ρ la densité volumique de charge
- μ la perméabilité magnétique
- J<sub>tot</sub> la densité de courant

#### Hypothèses et contraintes

D'après l'étude de Plonsey et Heppner [PLONSEY et HEPPNER, 1967] le calcul du champ de potentiels est réalisé sous l'hypothèse de l'approximation quasi-statique et le milieu est considéré résistif (ohmique), pour des fréquences inférieures à 1kHz. Une étude de Bossetti et collab.[BOSSETTI et collab., 2008] a démontré que l'hypothèse quasi-statique est valable pour les durées de pulse de 25µs à 1ms typiquement utilisées en stimulation neurale (100µs)

Dans le contexte quasi-statique, plusieurs effets sont négligés :

- Les effets de propagation relatifs à la dimension de l'onde électrique
- Les effets inductifs dus au couplage magnétique (équations de Maxwell), en conséquence de l'ignorance des effets de propagation.
- Les effets capacitifs dus aux propriétés électriques du milieu, dans ce cas, le milieu est purement résistif (ohmique).

Le milieu est supposé non chargé ( $\rho = 0$ ). Les équations de Maxwell peuvent alors être simplifiées :

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = 0 \tag{2.5}$$

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \tag{2.6}$$

$$\overrightarrow{\nabla} \times \overrightarrow{E} = 0 \tag{2.7}$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{B} = J_{tot} \tag{2.8}$$

Avec  $J_{tot} = \sigma \times E + J_s$  la densité de courant totale,  $J_s$  la source primaire du volume conducteur et  $\sigma$  le tenseur de conductivité du milieu considéré.  $J_s$  est une densité de courant non conservatrice qui provient, par exemple, de l'activité bioélectrique naturelle du nerf. Cette densité de courant est nulle partout en dehors de la région des cellules actives [PLONSEY, 1969].

Par l'équation 2.5, le champ électrique  $\vec{E}$  dérive d'un potentiel électrostatique :

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}V \tag{2.9}$$

Où V est le potentiel vecteur. En combinant 2.8 et 2.9 on obtient l'équation de Poisson :

$$\overrightarrow{\nabla} \cdot (\sigma \, \overrightarrow{\nabla} \, \mathbf{V}) = \overrightarrow{\nabla} \cdot \overrightarrow{\mathbf{J}}_{s} \tag{2.10}$$

L'équation de Poisson est utilisée lorsque le volume considéré contient des sources bioélectriques spontanées. En absence de source de courant,  $J_s = 0$ , on obtient l'équation de Laplace :

$$\vec{\nabla} \cdot (\sigma \vec{\nabla} V) = 0 \tag{2.11}$$

Cette équation est en fait une formulation particulière de l'équation de Poisson, qui enlève toutes les sources du domaine de solution.

#### Considérations géométriques du milieu

Dans le chapitre 1, nous avons constaté que l'aspect géométrique du nerf était complexe. Celui-ci peut être modélisé comme un simple volume conducteur, en ignorant les couches inhomogènes le constituant, ou de manière plus réaliste, comme un assemblage de volumes conducteurs aux propriétés électriques différentes.

Les considérations géométriques du nerf, tels que l'épaisseur du périnèvre, le diamètre du fascicule et la position des fascicules les uns par rapport aux autres entraînent des modifications dans le recrutements des neurones. Dans l'étude de Grinbger et collab. [GRIN-BERG et collab., 2008], l'influence de la géométrie du périnèvre dans les modèles est étudiée. D'après les résultats, ignorer le perinèvre dans un modèle de nerf peut résulter en une sous-estimation des seuils d'activation de l'ordre de 14% à 51% selon le diamètre de l'axone. De même surestimer l'épaisseur du périnèvre (15% au lieu de 3% du diamètre du fascicule) surestime les seuils d'activation des axones de 35% à 78%.

#### Propriétés électriques du milieu

Un milieu est considéré isotrope si sa conductivité est constante dans toutes les directions; sinon il sera qualifié d'anisotrope. Le volume conducteur qui entoure les tissus excitables est assimilé à un matériel purement résistif. Cependant, cette résistivité n'est pas constante dans toutes les directions (anisotropie) et dans l'espace (inhomogénéité). La prise en compte ou non de l'anisotropie a une influence non négligeable sur la variation spatiale du champ de potentiels, et par extension, sur le recrutement des axones, [CHINTALACHARUVU et collab., 1991a; GRILL, 1999].

Si l'on considère le nerf comme un milieu isotrope,  $\sigma$  devient un scalaire dans l'équation 2.10 :

$$\nabla^2 \mathbf{V} = \frac{\nabla \mathbf{J}_s}{\sigma} \tag{2.12}$$

L'équation de Laplace (Eq. 2.13) a alors pour expression :

$$\nabla^2 \mathbf{V} = \mathbf{0} \tag{2.13}$$

Soit, dans un repère orthonormé (xyz) :

$$\frac{\partial^2 V_x}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V_y}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V_z}{\partial z^2} = 0$$
(2.14)

Dans le cas anisotrope, considérant un repère orthonormé (xyz), les conductivités sont exprimées sous forme de tenseur :

$$\overline{\overline{\sigma}} = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{yx} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{zx} & \sigma_{zy} & \sigma_{zz} \end{bmatrix}$$

Dans les modélisations actuelles du nerf périphérique, seul l'endonèvre est considéré comme anisotrope. La conductivité est plus forte dans la direction longitudinale (axe z, direction de l'axone) que dans la direction transverse (axes x et y) [RANCK et BEMENT, 1965]. Le tenseur des conductivités peut être alors exprimé sous forme trigonale :

$$\overline{\overline{\sigma}} = \begin{bmatrix} \sigma_{xx} & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{xx} & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{zz} \end{bmatrix}$$

Nous pouvons alors exprimer l'équation 2.11 comme suit :

$$\sigma_{xx}\frac{\partial^2 V_x}{\partial x^2} + \sigma_{xx}\frac{\partial^2 V_y}{\partial y^2} + \sigma_{zz}\frac{\partial^2 V_z}{\partial z^2} = 0$$
(2.15)

Les valeurs des conductivités utilisées dans les modèles réalistes actuels [BRILL et TY-LER, 2011; CHOI et collab., 2001; PELOT et collab., 2017; SCHIEFER et collab., 2008] sont issues de mesures biologiques effectuées sur plusieurs modèles d'animaux (mammifères ou non). La plupart des conductivités des tissus biologiques mesurées de 1900 à 1967 sont répertoriées dans la revue de Geddes et Baker [GEDDES et BAKER, 1967]. Les conductivités sont fréquence et température-dépendantes.

Concernant l'endonèvre à l'intérieur du fascicule, la conductivité linéique est issue des mesure de Ranck et BeMent [RANCK et BEMENT, 1965] sur la moelle épinière de chat (mesure à température corporelle). Elle est anisotrope. L'auteur précise que la formule utilisée dans son étude pour déterminer la conductivité est très approximative.

La résistivité surfacique du périnèvre est issue de l'étude de Weerasuriya et collab. [WEE-RASURIYA et collab., 1984] sur le périnèvre de grenouille *Rana pipiens*, à une température de 21°C. La conductivité linéique du perinèvre peut être calculée en prenant en compte l'épaisseur du périnèvre, égale à 3% du diamètre du fascicule [GRINBERG et collab., 2008]. L'étude de Frieswijk et collab. [FRIESWIJK et collab., 1998] propose d'introduire un facteur de correction de température à 37°C pour la conductivité du périnèvre. La valeur pour l'épinèvre n'a pas été déterminée expérimentalement mais est supposée être égale à la conductivité transverse de l'endonèvre [CHOI et collab., 2001]. La conductivité de la fibrose est déterminée sur le modèle de chat [GRILL et MORTIMER, 1994] à 38°C.

#### **Conditions limites**

En résumé, le nerf est modélisé par un ou plusieurs volume(s) conducteur(s), avec des caractéristiques électriques (tenseur de conductivité) et géométriques propres à chaque volume. Les conditions limites, si elles sont bien posées, permettent d'assurer l'unicité de la solution. Les sources peuvent être modélisées par des conditions limites, l'interface électrode-tissu n'est pas considérée, puisque la stimulation est en courant.

Les équations 2.10,2.11,2.12 et 2.13 peuvent être résolues en imposant des conditions limites aux interfaces entre les régions de conductivités différentes. Les conditions de Neumann et Dirichlet sont les plus communément utilisées [CHOI et LEE, 2006; JOUCLA et YVERT, 2012]. La condition de Neumann impose la valeur de la composante normale de la densité de courant en tout point de la surface du volume considéré. La condition de Dirichlet impose la valeur du potentiel. Les surfaces isolantes, pour lesquelles le courant ne peut sortir du volume conducteur, sont représentées par la condition homogène de Neumann :

$$\sigma \vec{\nabla} \mathbf{V} \cdot \vec{n} = 0 \tag{2.16}$$

Où  $\sigma \vec{\nabla}$  représente la densité en courant surfacique locale et  $\vec{n}$  le vecteur unitaire normal à la surface. Cette condition est généralement affectée aux éléments isolants tels que l'interface nerf/air. Entre deux volumes conducteurs de conductivité différentes, la composante normale du courant est conservée [PLONSEY, 1969] :

$$\sigma_1(\vec{\nabla})_1 \mathbf{V} \cdot \vec{n} = \sigma_2(\vec{\nabla})_2 \mathbf{V} \cdot \vec{n} \tag{2.17}$$

La condition de Dirichlet sert à imposer une tension nulle sur certaines surfaces, comme par exemple, sur l'électrode de référence.

#### **Résolution des équations**

Le calcul du champ de potentiels  $V_e$  depuis l'électrode jusqu'aux axones nécessite de résoudre les équations de Poisson pour le problème du volume conducteur (2.10, 2.11, 2.12, 2.13). Le choix de l'équation à résoudre dépend de la description du problème et du degré d'approximation du modèle de nerf et d'électrode. Plusieurs paramètres sont à considérer :

- La discrétisation du nerf : le considère-t-on comme un milieu infini ou une suite de volumes conducteurs imbriqués?
- La représentation de la source (point source, contact surfacique).
- Le choix des propriétés électriques des tissus (isotropie ou anisotropie).

## 2.2.2 Résolutions analytique et numérique

Lorsque le nerf et les électrodes sont décrits avec des géométries simples, l'équation de Laplace ou Poisson peut être résolue analytiquement. Pour des géométries plus complexes et réalistes, un modèle et une résolution numériques seront privilégiés.



FIGURE 2.10 – Représentation schématique d'un axone soumis à une stimulation par une électrode représentée comme un point source

#### **Résolution analytique**

**Milieu infini** Le modèle le plus simple consiste à considérer une fibre baignant dans un milieu infini, homogène et de conductivité  $\sigma$  isotrope. L'électrode est modélisée comme un point source, délivrant un courant I (Fig. 2.10). A une distance  $r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$  du point source, au niveau d'un nœud de Ranvier (NDR) le potentiel a pour expression :

$$V(x, y, z) = \frac{I}{4\pi\sigma\sqrt{x^2 + y^2 + z^2}}$$
(2.18)

Avec *r* la distance du point source au nœud de Ranvier considéré. La valeur du potentiel est nulle à l'infini. Ce modèle simplifié est couramment utilisé en amont de l'étude de la réponse des fibres nerveuses [MCNEAL, 1976; RATTAY, 1986, 1989]. Ce modèle est également employé à titre de comparaison avec des modèles numériques plus complexes, tenant compte de l'anisotropie et l'hétérogénéité, afin de souligner l'importance des propriétés du milieu : [GRILL, 1999; GRILL et MORTIMER, 1996b; STRUIJK et collab., 1991; WARMAN et collab., 1992]. Il est possible de modéliser un milieu anisotrope dans les directions longitudinale et transverse par un changement de coordonnées [GRILL, 1999] :

$$V(x, y, z) = \frac{I}{4\pi\sqrt{x^2\sigma_{xx}\sigma_{zz} + y^2\sigma_{xx}\sigma_{zz} + z^2\sigma_{xx}^2}}$$
(2.19)

**Volume conducteur de dimension finie** Le nerf peut être modélisé comme un volume conducteur ou un ensemble de volumes conducteurs de dimensions finies . Dans ce cas, la recherche de solutions analytiques est encore possible par méthode de séparation des variables et transformation de Fourier [PLONSEY, 1974; SWEENEY et collab., 1990; VELTINK et collab., 1988b]. La structure représentant le nerf est très simplifiée : il s'agit d'un volume conducteur de forme cylindrique.

**Conclusion** La résolution analytique peut s'appliquer à des modèles constitués de structures simples, symétriques, sans irrégularités. La solution exacte d'un problème d'équations aux dérivées partielles (problème exact) est une fonction continue. Pour des modèles tenant compte de la topographie réaliste des nerfs, fortement hétérogène, incluant par exemple de multiples fascicules, des vaisseaux sanguins, et autres irrégularités, il n'existe pas forcément de solution analytique. Dans ce cas, des méthodes de résolution numérique (solution approchée) sont privilégiées.

## Méthodes numériques

Concernant le passage d'un problème exact (continu) au problème approché (discret), il existe plusieurs techniques de résolutions numériques. Pour le calcul numérique des solutions, le domaine continu doit être discrétisé spatialement en une grille d'éléments appelée maillage (Fig. 2.11). L'équation est résolue aux nœuds du maillage, c'està-dire que la solution est calculée en des points donnés (résolution discrète) et non en chaque point du domaine continu. Autrement dit, les solutions approchées de l'équation sont calculées comme un ensemble de valeurs discrètes sous la forme de composantes d'un vecteur solution d'un problème matriciel. Nous présentons trois méthodes : les différences finies, les éléments finis et les éléments finis de frontières.



FIGURE 2.11 – Exemple de modèle continu issu d'une coupe histologique de nerf vague multifasciculaire de brebis (à gauche) et le maillage obtenu (à droite). La troisième dimension (en z) est obtenue par extrusion.

**Méthode des différences finies** La méthode numérique des différences finies est une technique de recherche de solutions approchées de problèmes à dérivées partielles. Il s'agit d'un ensemble de points isolés (appelés nœuds) situés dans le domaine de définition des fonctions assujetties aux équations aux dérivées partielles; c'est-à-dire une grille sur laquelle sont définies les inconnues correspondant aux valeurs approximatives de ces fonctions.

Le maillage comprend également des nœuds situés sur la frontière du domaine afin de pouvoir imposer les conditions aux limites et/ou la condition initiale.

La méthode des différences finies consiste à remplacer les dérivés apparaissant dans le problème continu par des différences divisées en un nombre fini de points discrets ou nœuds du maillage. L'avantage de la méthode des différences finies est la simplicité de son implémentation pour un maillage régulier et son faible coût en calcul. Un maillage resserré aux zones d'intérêts et des conditions limites complexes requièrent des modifications spéciales et plus lourdes à implémenter. Ses inconvénients sont : la relative simplicité de la géométrie des domaines de calculs, la difficulté de prise en compte des conditions aux limites, et l'absence de résultats de majoration d'erreurs.

Cette méthode est répandue pour la résolutions des problèmes bioélectriques en général

[HERINGA et collab., 1982] et pour la stimulation électrique du nerf périphérique [D'IN-ZEO et collab., 1992; GOODALL et collab., 1995; SZLAVIK et DE BRUIN, 2000].

#### Méthode des éléments finis

La méthode des éléments finis consiste à approcher, dans un sous-espace de dimension finie, un problème écrit sous forme variationnelle dans un espace de dimension infinie. Le maillage des domaines en éléments finis est représenté par des cellules polygonales quelconques (triangles, quadrilatères).

La solution approchée est alors une fonction déterminée par un nombre fini de paramètres comme par exemple, ses valeurs en certains points (les nœuds du maillage). Les avantages de cette méthode sont le traitement des géométries complexes, la détermination plus simple des conditions aux limites (comparée à la méthode des différences finies), et la possibilité de démonstrations mathématiques de convergence et de majoration d'erreurs. Les inconvénients de cette méthode résident dans la complexité à la mettre en œuvre et son coût élevé en temps de calcul. Cette méthode est la technique référence pour résoudre les problèmes bioélectriques de la stimulation électrique.

On retrouve cette méthode dans l'analyse du champ de potentiels générés par une électrode Cuff [CHINTALACHARUVU et collab., 1991a] et FINE [CHOI et collab., 2001; LERT-MANORAT et DURAND, 2004a,b], notamment pour la recherche de solutions multipolaires optimales pour améliorer la sélectivité. Elle est très utilisée pour le calcul du champ dans des modèles à géométries réalistes (issues de coupes histologiques) tels que le nerf fémoral [SCHIEFER et collab., 2008], le nerf médian de primate (non-humain) [BRILL et collab., 2009] ou humain [BRILL et TYLER, 2011], le nerf sciatique de rat [RASPOPOVIC et collab., 2011] et le nerf vague [HELMERS et collab., 2012].

#### Méthode des éléments finis de frontières

La méthode des éléments finis de frontières considère les inconnues du problème aux interfaces des milieux de conductivités différentes, ce qui réduit les dimensions du problème et le nombre d'inconnues. En conséquence, seul un maillage du domaine en surface est requis.

Cette méthode est idéale pour résoudre les problème dans les milieux homogènes [FRIJNS et collab., 1995], mais peut gérer des milieux hétérogènes [CLERC et collab., 2008; JACQUIR et collab., 2007; LAFORET et collab., 2009].

L'avantage de cette méthode est son faible coût en ressource de calcul car le nombre d'inconnues est fortement réduit. Cette méthode est aussi la plus précise mais nécessite une deuxième étape pour le calcul des valeurs à l'intérieur d'un volume. Elle est difficilement adaptable aux domaines anisotropes.

## 2.2.3 Conclusion

Les méthodes des éléments finis et des différences finies requièrent une discrétisation entière du domaine de solution, contrairement à la méthode des éléments finis de frontières qui requiert une discrétisation en surface. Pour des simulations précises, on privilégiera la méthode des éléments finis, bien qu'elle soit la solution la plus coûteuse en ressource de calcul. Le tableau 2.2.3 résume les principales caractéristiques des méthodes présentées.

Modèle	Géométrie complexe	Anisotropie	Ressources en calcul
Analytique milieux infinis	Non	Oui	/
Analytique volumes conducteurs	Non	Oui	/
Différences finies	Peu hétérogène	Possible	Faibles
Méthode des élements finis	Oui	Oui	Importantes
Méthode des élements finis de frontières	Oui	Non	Moyennes

# 2.3 Modélisation de la réponse des fibres au champ électrique généré par l'électrode

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié différentes méthodes de résolution du problème de Poisson électrostatique pour les volumes conducteurs représentant le nerf et ses structures. En d'autres termes, nous avons étudié le calcul du champ de potentiels électrique généré par une stimulation depuis une électrode Cuff. La connaissance de ce potentiel extracellulaire noté  $V_e$  est essentielle car elle est étroitement liée à la connaissance de l'état d'excitation du neurone. Dans cette section, nous nous intéressons à la réponse du neurone au champ de potentiels électrique calculé. Nous présentons les modèles de membranes passives et actives simulant une excitation locale (au niveau d'un nœud de Ranvier), puis une généralisation des modèles de membranes à l'axone entier.

# 2.3.1 Modèles de membranes

Avant de décrire l'émission d'un potentiel d'action, nous nous focaliserons sur la description de la membrane d'un neurone au niveau d'un nœud de Ranvier. La connaissance de la tension de membrane  $V_m$  (Eq. 1.1) permettra de définir l'état d'excitation du neurone.

## Modèles passifs

Le comportement de la membrane d'une cellule excitable peut être, dans un premier temps, décrite à l'aide d'un circuit électronique dit RC: une résistance mise en parallèle avec une capacité. La résistance  $R_m$  (de l'ordre du  $G\Omega$ ) représente les protéines transmembranaires qui constituent les canaux ioniques, tandis que la capacité  $C_m$  (de l'ordre du nF) représente la couche lipidique de la membrane. Un tel modèle est qualifié de "passif" car il ne prend pas en compte la dynamique non linéaire des canaux ioniques constituant la membrane. Cette approximation est donc valable pour l'étude des phénomènes infraliminaires, juste en dessous du seuil d'excitation [STRUIJK, 2004]. Afin d'étudier l'effet d'un stimulus artificiel sur une cellule, on considère une électrode de stimulation délivrant un courant  $I_s$  pendant une durée PW, placée au centre de la cellule (Fig. 2.12). L'électrode de référence est située à l'extérieur de la cellule.



FIGURE 2.12 – Modèle électrique équivalent de la cellule sphérique stimulé par patch clamp [HORCH et GURPREET, 2004]

D'après la loi de Kirchhoff, on obtient l'équation du circuit :

$$I_{s} = I_{c} + I_{r} = C_{m} \frac{dV_{m}(t)}{dt} + \frac{V_{m}(t)}{R_{m}}$$
(2.20)

Pour un pulse de durée PW, la solution est de la forme :

$$V_m(t) = I_s R_m (1 - e^{\frac{-t}{\tau_m}}) \ 0 \leqslant t \leqslant PW$$
(2.21)

Avec  $\tau_m = R_m C_m$ , la constante de temps de la membrane, et  $R_m = \frac{c}{r^2}$ . Pour une cellule sphérique (modèle local de NDR), *c* est une constante et *r* le rayon de la cellule.

Si on considère que le seuil d'excitation (tension au dessus de laquelle il y a génération de PA) est une tension constante  $V_{seuil}$ , le courant minimal  $I_{rh}$  pour atteindre  $V_{seuil}$  est obtenu pour un pulse de durée infini :

$$\lim_{t \to +\infty} \mathcal{V}_m(t) = \mathcal{V}_{seuil} = \lim_{t \to +\infty} \mathcal{I}_s \mathcal{R}_m(1 - e^{\frac{-\iota}{\tau_m}}) = \mathcal{I}_{rh} \mathcal{R}_m$$
(2.22)

 $I_{rh}$  est nommé rhéobase, [LAPIQUE, 1907].  $I_{rh}$  dépend de  $R_m$  et donc de la géométrie de la cellule. En l'occurrence, la rhéobase augmente avec le carré du rayon de la cellule. Cette variable est utile pour différencier les neurones selon leur diamètre. Pour un pulse de durée finie PW, la tension de seuil  $V_{seuil}$  sera atteinte à la fin du pulse :

$$I_{seuil} = \frac{I_{rh}}{1 - e^{\frac{-PW}{\tau_m}}}$$
(2.23)

La chronaxie  $(T_{ch})$  est définie comme étant la durée minimum nécessaire pour atteindre le seuil si le courant est égal à deux fois la rhéobase :

$$T_{ch} = \tau_m * ln(2) \tag{2.24}$$

Une autre formulation de l'équation 2.23 peut être donnée [WEISS, 1901] :

$$I_{seuil} = I_{rh} (1 + \frac{T_{ch}}{PW})$$
(2.25)

Cette formule est la plus adaptée si on la compare aux résultats obtenus en expérimentation sur les neurones des nerfs périphériques humains [MOGYOROS et collab., 1996]. La quantité de charge injectée au seuil de stimulation est obtenue en multipliant l'Eq. 2.25 par la durée de stimulation :

$$Q_{seuil} = I_{rh}(PW + T_{ch})$$
(2.26)

Cette quantité est proportionnelle à la durée de stimulation. En traçant  $I_{seuil}$  en fonction de PW (Eq. 2.23 ou Eq. 2.25) on obtient la courbe seuil-durée de stimulation évoquée précédemment (Fig. 2.9). Sur la Fig. 2.13, la courbe seuil-durée de stimulation Is-PW de l'Eq. 2.25 est représentée (I), ainsi que la courbe d'energie (U) et la courbe de quantité de charge (Q), toutes en fonction de la durée du pulse de stimulation (rectangulaire monophasique). Remarquons que la courbe de quantité de charge injectée pour atteindre l'activation varie linéairement avec la durée du pulse.

Ces résultats, nécessaires à la compréhension du fonctionnement électrique d'une cellule, restent cependant approximatifs. Le comportement de la membrane peut être approché par un modèle linéaire jusqu'à 80% du seuil d'excitation. Au-delà, la dynamique des canaux ioniques n'est plus linéaire, la résistance  $R_m$  n'est pas suffisante pour expliquer ces phénomènes [STRUIJK, 2004]. Afin de modéliser plus finement le comportement de la cellule, il faut ajouter des composants électroniques actifs dans le modèle de membrane, représentants le comportement non-linéaire des canaux ioniques.



FIGURE 2.13 – Courbes de seuil d'activation et de quantité de charge en fonction de la durée de stimulation. [GEDDES et BOURLAND, 1985]

#### **Modèles actifs**

Hodgkin et Huxley [HODGKIN et HUXLEY, 1952] ont mis en équation les mécanismes ioniques qui régissent le fonctionnement électrique d'un neurone. Leur modèle est obtenu à partir d'expérimentations en patch clamp (en tension) sur l'axone non myélinisé du calamar.

Dans ce circuit équivalent (Fig. 2.14), les éléments constitutifs de la membrane sont assimilés aux composants électroniques suivants : une capacité  $C_m$  pour la couche lipidique de la membrane, des conductances non-linéaires  $G_{Na}$  et  $G_K$  pour les canaux voltagedépendants sodium  $Na^+$  et potassium  $K^+$ , et une conductance linéaire  $G_l$  pour les canaux de fuites. Sur la Fig. 2.14, nous pouvons diviser le courant I en un courant capacitif  $I_c$  associé à  $C_m$  et un courant ionique  $I_{ion}$ , associé aux canaux ioniques et de fuite.

Les conductances macroscopiques du modèle Hodgkin et Huxley (HH) sont considérées comme étant des effets combinés d'un grand nombre de canaux ioniques microscopiques intégrés dans la membrane. Chaque canal ionique individuel peut être considéré comme contenant une ou plusieurs portes physiques qui régulent le flux d'ions à travers le canal. Une porte individuelle peut être dans un état permissif ou non permissif. Lorsque toutes les portes d'un canal particulier sont dans l'état permissif, les ions peuvent traverser le canal : le canal est ouvert. Si l'une des portes est dans l'état non permissif, les ions ne peuvent pas circuler et le canal est fermé. Pour éviter toute confusion, on utilise la terminologie *permissive* et *non permissive* pour les portes tout en réservant les termes *ouverts* et *fermés* pour les canaux.

La dépendance en tension des conductances ioniques est incorporée dans le modèle HH en supposant que la probabilité qu'une porte individuelle soit à l'état permissif ou non permissif dépend de la valeur de la tension de la membrane. Si l'on considère les portes



FIGURE 2.14 – Modèle dynamique de la membrane, [HODGKIN et HUXLEY, 1952]

d'un type particulier *i*, on peut définir une probabilité  $p_i$  comprise entre 0 et 1, représentant la probabilité qu'une porte individuelle soit dans l'état permissif. Si nous considérons un grand nombre de canaux, plutôt qu'un canal individuel, nous pouvons également interpréter  $p_i$  comme une fraction de portes dans cette population qui sont dans l'état permissif. À un moment donné *t*,  $p_i(t)$  représente la fraction de portes qui sont dans l'état permissif. Par conséquent,  $1 - p_i(t)$  doit être dans l'état non permissif.

Hodgkin et Huxley ont modélisé la conductance sodique N $a^+$  avec des portes nommées m et h, et la conductance potassique K<sup>+</sup> avec des portes nommées n. La vitesse à laquelle les portes passent de l'état non permissif à l'état permissif est désignée par une variable  $\alpha_i$  en  $sec^{-1}$ , dépendant de la tension de la membrane V<sub>m</sub>. De même, il existe une deuxième constante de vitesse,  $\beta_i$  décrivant le taux de transition de l'état permissif à l'état non permissif. Les transitions entre les états permissifs et non permissifs dans le modèle HH sont supposées obéir à des équations du premier ordre :

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(\mathbf{V}_m)(1-n) - \beta_n(\mathbf{V}_m)n \tag{2.27}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(\mathbf{V}_m)(1-m) - \beta_m(\mathbf{V}_m)m \tag{2.28}$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(\mathbf{V}_m)(1-h) - \beta_h(\mathbf{V}_m)h \tag{2.29}$$

$$n_{t \to \infty} = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} et \tau_n(V_m) = \frac{1}{\alpha_n(V_m) + \beta_n(V_m)}$$
$$m_{t \to \infty} = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m} et \tau_m(V_m) = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$
$$h_{t \to \infty} = \frac{\alpha_h}{\alpha_h(V_m) + \beta_h(V_m)} et \tau_h(V_m) = \frac{1}{\alpha_h(V_m) + \beta_h(V_m)}$$

Les valeurs de  $\tau_{n,m,h}$  et  $n_{\infty}$ ,  $m_{\infty}$ ,  $h_{\infty}$  sont déterminées expérimentalement. La différence de concentration en ions de part et d'autre de la membrane donne lieu à des différences de potentiels (tensions)  $V_{Na}$  pour les ions sodium,  $V_K$  pour les ions potassium, déterminées à partir de l'équation de Nernst.  $V_l$  est la tension de fuite. A noter que ces tensions prennent en compte le potentiel de repos  $V_r$  dans leur expression.  $I_{Na}$ ,  $I_K$  sont les courants ioniques et  $I_l$  le courant de fuite. En appliquant la loi de Kirchoff (Fig. 2.14), on trouve l'équation différentielle non-linéaire décrivant le potentiel transmembranaire :

$$\mathbf{I}_c + \mathbf{I}_{ion} = \mathbf{I} \tag{2.30}$$

I est le courant externe appliqué.

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + I_{Na}(V_m, t) + I_K(V_m, t) + I_l(V_m, t) = I$$
(2.31)

Le courant ionique est proportionnel à la conductance multipliée par la différence entre la tension de membrane et le potentiel d'équilibre, pour un canal *i* donné :

$$I_{i=Na,K,l}(V_m, t) = g_i(V_m)(V_m(t) - E_i)$$
(2.32)

l'équation 2.31 devient alors :

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + G_K (V_m - V_k) + G_{Na} (V_m - V_{Na}) + G_l (V_m - V_l) = I$$
(2.33)

Les conductances macroscopiques de chaque ion sont décrites comme étant le produit de la conductance maximale (conductance si tous les canaux sont ouverts, ou toutes les portes dans un état permissif) multipliée par la probabilité qu'une porte soit dans un état permissif (n, m, h).

$$G_{Na} = \overline{g}_{Na}m^{3}h$$
$$G_{K} = \overline{g}_{K}n^{4}$$
$$G_{L} = g_{l}$$

 $\overline{g}_{Na}$  et  $\overline{g}_{K}$  sont les conductances maximales,  $g_{l}$ , la conductance de fuite, est supposée constante. A partir des expressions précédentes, on obtient l'équation du circuit non linéaire :

$$C_m \frac{dV_m}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V_m - V_k) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m - V_{Na}) + g_l (V_m - V_l) = I$$
(2.34)

La température a une grande influence sur la conductance de la membrane [RATTAY et ABERHAM, 1993]. Elle peut être prise en compte en multipliant les équations 2.27,2.28,2.29 par le facteur *k* suivant :

$$k = Q_{10}^{(T-T_0)/10}$$
(2.35)

 $T_0$  est la température expérimentale en degré et T la température corrigée.  $Q_{10}$  donne l'accélération du comportement de la membrane quand la température augmente de 10°C. Hodgkin et Huxley ont donné la valeur  $Q_{10}$  = 3, mais au dessus de 31°C, le potentiel d'action ne se propage plus [RATTAY et ABERHAM, 1993], ce qui peut poser problème pour modéliser des axones de mammifères à une température de 37°C. Concernant le modèle à 31°, les valeurs des constantes utilisées sont disponibles en annexe A.3.

Il existe de nombreux autres modèles dérivés du HH [RATTAY et collab., 2002]. Dans ces modèles, la formulation des équations d'Hodgkin Huxley est adaptée au cas des fibres myélinisées.

Par exemple, le modèle de Frankenhaeuser et Huxley (FH) provient d'une étude sur les axones de grenouilles [FRANKENHAEUSER et HUXLEY, 1964]. Les principales différences avec le modèle HH sont les formulations des courants ioniques faites à partir de l'équation de Nernst-Planck et l'introduction d'un quatrième courant ionique non spécifique.

Ce modèle, élaboré à une température de 20°C, nécessite également une correction thermique pour être adapté à la température des mammifères [RATTAY, 1990]. Les dynamiques sont reportées en annexes A.3.1, A.1 et A.2.

Le modèle de Schwarz et collab. [SCHWARZ et collab., 1995] (SRB) est élaboré à partir de données mesurées sur neurones humains, à température ambiante. Deux courants potassiques sont mesurés : un à dynamique rapide ( $I_{Kfast}$ ) et l'autre à dynamique lente ( $I_{Kslow}$ ) D'après cette étude,  $I_{Kfast}$  a une amplitude faible et un effet négligeable sur la forme du potentiel d'action. De plus,  $I_{Kfast}$  et  $I_{Kslow}$  ne sont pas impliqués dans la repolarisation de la membrane, au niveau du nœud de Ranvier. La modélisation d'un seul potentiel d'action n'est pas affecté par l'ajout de courant potassique, pour un stimulus rapide [SCHWARZ et collab., 1995]. Cependant, pour les stimulus longs (20ms dans l'étude), l'absence de courant potassique induit une réponse répétitive du modèle. L'ajout de  $I_{Kslow}$  a donc pour intérêt pour limiter les trains de potentiel d'action lors de la modélisation d'un stimulus prolongé. Les dynamiques sont reportées en annexes A.3.4, A.1 et A.2.

Le modèle CRRSS (nommé d'après les auteurs Chiu, Rithie, Rogert, Stagg, Sweeney [CHIU et collab., 1979; SWEENEY et collab., 1987]) reprend les équations d'Hodgkin-Huxley avec des modifications liées à l'absence des canaux potassium. En effet, le courant sodique joue un rôle prédominant dans la création du potentiel d'action chez les mammifères contrairement aux modèles de calamar et grenouille [CHIU et collab., 1979; SCHWARZ et EIKHOF, 1987]. Le modèle CRRSS inclut la correction de température à 37°C [SWEENEY et collab., 1987], les mesures originales ayant été effectuées à 14°C [CHIU et collab., 1979]. Les dynamiques sont reportées en annexes A.3.2, A.1 et A.2.

Le modèle de Schwarz et Eikhof (SE) [SCHWARZ et EIKHOF, 1987] est obtenu à partir d'expérimentations sur rats. Il est similaire à l'expression mathématique du modèle FH (équations de Nernst-Planck) mais la distribution en courant est équivalente au modèle CRRSS. L'étude a été effectuée à température corporelle (37°C) et a également mis en évidence l'influence négligeable du potassium sur la forme du potentiel d'action. Les dynamiques sont reportées en annexes A.3.3, A.1 et A.2.

La description des dynamiques pour les modèles présentés *supra* est disponible en annexe A.3.

Certains auteurs ne prennent pas en compte les courants potassiques  $K^+$  dans leur modèle d'axone de mammifère en raison de leur quantité négligeable. Cependant, il existe jusqu'à cinq types de canaux ioniques  $K^+$  qui ont une influence notable sur la propagation des potentiels d'action, en particulier dans l'internœud, élément souvent modélisé comme parfait isolant. Les phénomènes tels que les fluctuations d'excitabilité dans les neurones sensoriels et moteurs nécessitent une modélisation beaucoup plus sophistiquée, notamment de l'internœud [RATTAY, 2005]. La liste des modèles évoqués n'est pas exhaustive. Le choix du modèle dépend de multiples paramètres tels que le sujet étudié (mammifères ou autre), le type de neurone, la présence ou non de myéline, les conditions d'expérimentations, etc. Le tableau 2.1 résume les principales caractéristiques des modèles de membranes, et la figure 2.15 illustre la réponse de ces modèles pour une même stimulation à 37°C :

Modèle	Type de neurone	Sujet	Présence
			de canaux
			potassium
HH	non myélinisé	calamar	oui
FH	myélinisé	grenouille	oui
SE	myélinisé	rat	oui
CRRSS	myélinisé	lapin	non
SRB	myélinisé	humain	oui

TABLEAU 2.1 - Résumé des caractéristiques des modèles de membrane d'axone



FIGURE 2.15 – Réponse des modèles HH, FH, CRRSS, SE à 37°C au seuil d'activation. Sur la première ligne, la tension de membrane est suffisamment dépolarisée pour engendrer un potentiel d'action. Sur la deuxième ligne, les courants ioniques associés à chaque modèle de membrane en fonction du temps. Sur la troisième ligne, la probabilité des portes à l'état permissif et non permissif, en fonction du temps. Issu de Rattay [RATTAY et ABERHAM, 1993]

## 2.3.2 Modèles d'axones : propagation du potentiel d'action

Les modèles électriques de membrane de l'axone évoqués *supra* sont suffisants pour étudier la variation locale de la tension de membrane, et la création d'un potentiel d'action. Un modèle plus complet est nécessaire pour étudier la propagation du potentiel d'action le long de l'axone. En effet, l'émission d'un potentiel d'action à partir du NDR dit *central* (situé sous l'électrode) ne signifie pas que celui-ci se propage sur tout le long de l'axone : par exemple, il peut être bloqué par un courant anodique situé sur des nœuds adjacents. La dynamique des nœuds adjacents a une une influence sur le nœud central : considérer l'émission d'un potentiel d'action en un seul nœud est une approximation. Un modèle complet d'axone consiste à assembler des tubes de membranes, afin d'induire la notion de propagation des potentiels le long de la fibre. Dans le cas d'une fibre myélinisée, il faut distinguer les nœuds de Ranvier de la myéline. Ainsi, un axone peut être considéré comme un assemblage de tubes de membranes (nœuds de Ranvier) entouré à intervalles réguliers par une gaine de myéline. Les compartiments composants la fibre peuvent avoir des propriétés passives ou actives, selon le modèle utilisé.

#### Assemblage de cellules compartimentées

Le modèle d'axone est un assemble de compartiments passifs et/ou actifs reliés entre eux par des "câbles" modélisés comme de simples résistances passives ou comme des structures plus complexes. Sur la figure 2.16 issue de Richardson et collab. [RICHARDSON et collab., 2000], on peut distinguer trois types de modèles :

- Le modèle simple câble, où la myéline est considéré comme un isolant parfait,
- le modèle simple câble où la myéline a une impédance finie,
- le modèle double câble, où la myéline a une impédance finie.

Prenons l'exemple d'une structure simple câble à impédance infinie ou résistance nulle (Fig. 2.17). Les nœuds de Ranvier sont reliés entre par une conductance  $G_a$ , qui dépend de la géométrie de la fibre :  $G_a = \frac{\pi * d}{l * \rho_a}$ , où  $\rho_a$  est la résistivité axoplasmique, l la longueur entre deux nœuds de Ranvier et d le diamètre de la fibre.  $C_m$  est la capacité de la membrane et  $G_m$  représente, au choix, un compartiment passif (sans présence de canaux ioniques) ou un compartiment actif comprenant les canaux ioniques. Dans le cas du modèle de membrane actif, on peut écrire  $G_m V_m = I_{ion}$ . Les potentiels intracellulaire  $V_i$  et extracellulaire  $V_e$  obéissent à l'équation des câbles [FITZHUGH, 1966; TAYLOR, 1963] :

$$I_n = I_{a,n-1} + I_{a,n+1} \qquad (2.36)$$

$$C_{m} \frac{d[V_{i}(n,t) - V_{e}(n,t)]}{dt} + G_{m}[V_{i}(n,t) - V_{e}(n,t)] = G_{a}[V_{i}(n-1,t) - V_{i}(n,t)] + G_{a}[V_{i}(n+1,t) - V_{i}(n,t)]$$
(2.37)

En appliquant la définition de la tension de membrane (Eq. 1.1), l'équation 2.37 devient :

$$\frac{dV_m(n,t)}{dt} = \frac{G_a}{C_m} [V_m(n-1,t) - 2V_m(n,t) + V_m(n+1,t))] +$$

$$\frac{G_a}{C_m} [V_e(n-1,t) - 2V_e(n,t) + V_e(n+1,t)] - \frac{1}{C_m} * G_m [V_m(n,t)]$$
(2.38)

La résolution de l'équation différentielle ci-dessus dépend de la définition de la tension externe  $V_e$  qui est le paramètre d'entrée du système. Cette tension a été préalablement calculée par une des techniques évoquées à la section 2.2.



FIGURE 2.16 – Principaux types de modèles d'axones myélinisés [RICHARDSON et collab., 2000]



FIGURE 2.17 – Modèle des câbles simple

En stimulation électrique, de nombreux modèles sont issus de cette formulation d'équation des câbles. Le modèle de McNeal [MCNEAL, 1976] est utilisé pour évaluer la réponse d'une fibre myélinisée soumise à une stimulation extracellulaire. La myéline est considérée comme un isolant parfait : le courant peut seulement traverser la membrane aux niveaux des nœuds de Ranvier. Ce modèle comporte des propriétés actives locales : seul le nœud central de la fibre, situé juste en dessous de l'électrode de stimulation, a des propriétés actives et est représenté par une cellule de Frankenhauser Huxley. Les nœuds adjacents ont des propriétés passives et sont représentés par un circuit RC.

La mise en équation étant similaire à celle du modèle de câble passif, il y aura deux systèmes d'équations : une pour le nœud central (Eq. 2.40) et une pour les nœuds adjacents (Eq. 2.39) avec conditions initiales (Eq. 2.41).

$$\frac{dV_m(n,t)}{dt} = \frac{G_a}{C_m} [V_m(n-1,t) - 2V_m(n,t) + V_m(n+1,t)] + V_e(n-1,t) - 2V_e(n,t) + V_e(n+1,t)] - \frac{G_m}{C_m} [V_m(n,t)]$$
pour  $n \neq 0$ 

$$(2.39)$$

$$\frac{dV_m(0,t)}{dt} = \frac{G_a}{C_m} [V_m(-1,t) - 2V_m(0,t) + V_m(1,t))]$$

$$G_a [V_e(-1,t) - 2V_e(0,t) + V_e(1,t)] - \frac{\pi dl}{C_m} (I_{Na} + I_K + I_l + I_P)$$

$$V_m(n,0) = 0 \text{ pour tout n}$$
(2.41)

Reilly et collab. [REILLY et collab., 1985] ont développé un modèle des câbles similaire à celui de McNeal mais ont étendu le compartiment actif aux nœuds adjacents (dynamique FH), il s'agit du modèle "Spatially Extended Non linear Node" (SENN). Une construction similaire a été élaborée par Frinjs et collab. [FRIJNS et collab., 1995], avec des données issues de mammifères sous le nom de "Modified Spatially Extended Non linear Node" (MSENN). On retrouve des assemblages similaires pour modéliser la réponse des axones dans le cas la de stimulation intraneurale et extraneurale [VELTINK et collab., 1988a,b, 1989].

Enfin, il existe des constructions où tous les nœuds de Ranvier ont des propriétés actives. L'hypothèse de la gaine de myéline parfaitement isolante n'est pas validée par les expérimentations [MCNEAL, 1976]. La myéline a une résistance finie et une capacité permettant le passage d'un flux de courant. Afin d'évaluer l'influence de la myéline sur la création et la propagation des potentiels d'action, plusieurs études ont incorporé une représentation de la gaine de myéline non-isolante dans leur modèles [BLIGHT, 1985; MCINTYRE et collab., 2002; RICHARDSON et collab., 2000].

Le modèle MRG [MCINTYRE et collab., 2002] est une référence dans la modélisation de la stimulation électrique [KILGORE et BHADRA, 2004; SCHIEFER et collab., 2008]. La structure du modèle et ses dynamiques sont fondées sur des données expérimentales obtenues sur l'homme [SCHWARZ et collab., 1995], le chat et le rat. La dynamique membranaire est obtenue à partir du modèle SRB. De part et d'autre de chaque nœud, une structure double câble représente l'espace periaxonal (entre le nœud et la myéline) : 4 sections paranœuds (2 MYSA, 2 FLUT) et 6 sections internœuds (STIN). Ce modèle est capable de reproduire des phénomènes complexes, tels que les post potentiels (après une excitation) qui ont une influence notoire sur l'excitabilité. La construction géométrique du modèle MRG est visible sur la Fig. 2.18.



FIGURE 2.18 – Circuit équivalent au modèle MRG [MCINTYRE et collab., 2002], issue de Izad [IZAD, 2009].

Le tableau 2.2 résume quelques utilisations des modèles d'axones existants et la structure utilisée.

	D 11		112 1		
Application	Publication	modéle de membrane	nœuds de Ranvier concernés	modèle de myéline	Structure
Techniques de modélisation					
	[FITZHUGH, 1962]	НН	Chaque nœud	RC	Simple câble
	[MCNEAL, 1976]	FH	Nœud central	Isolante	Simple câble
	[REILLY et collab., 1985]	SENN base FH	Nœud central et adjacents	Isolante	Simple câble
	[FRIJNS et TEN KATE, 1994]	MSENN base FH (modifiée)	Nœud central et adjacents	Isolante	Simple câble
	[FRIJNS et collab., 1994]	SE	Chaque nœud	Isolante	Simple câble
	[RICHARDSON et collab., 2000]	base SRB modifiée	Chaque nœud	Isolante	Simple câble
	[RICHARDSON et collab., 2000]	base SRB modifiée	Chaque nœud	RC	Simple câble
	[RICHARDSON et collab., 2000]	base SRB modifiée	Chaque nœud	RC	Double câble
	[MCINTYRE et collab., 2002]	modèle MRG	Chaque nœud	RC	Double câble
Effet de la durée du pulse	[GRILL et MORTIMER, 1996b]	CRRSS	Chaque nœud	Isolante	Simple câble
en stimulation neurale					
	[VELTINK et collab., 1988a]	FH	Nœud central et adjacents	Isolante	Simple câble
Stimulation intraneurale	[VELTINK et collab., 1988b]	FH	Nœud central et adjacents	Isolante	Simple câble
	[VELTINK et collab., 1989]	FH	Nœud central et adjacents	Isolante	Simple câble
Stimulation extraneurale					
Cuff	[VELTINK et collab., 1989]	FH	Nœuds central et adjacents	Isolante	Simple câble
	[GOODALL et collab., 1995]	CRRSS	Chaque nœud	Isolante	Simple câble
	[DEURLOO et collab., 1998]	CRRSS	Chaque nœud	Isolante	Simple câble
	[LERTMANORAT et DURAND, 2004b]	base SRB modifiée	Chaque nœud	Isolante	Simple câble
	[LERTMANORAT et DURAND, 2004a]	SRB-MRG	Chaque nœud	Isolante	Simple câble
	[GRINBERG et collab., 2008]	MRG	Chaque nœud	RC	Double câble
	[SCHIEFER et collab., 2008]	MRG	Chaque nœud	RC	Double câble
	[BUTSON et collab., 2011]	MRG	Chaque nœud	RC	Double câble

TABLEAU 2.2 - Caractéristiques et utilisation des modèles d'axones actifs

**Critère de choix** Le choix d'un modèle de membrane et d'axone dépend de l'objectif de recherche. Pour des simulations basses fréquences (< 25H*z*) ou lorsque le pulse est considéré unique (non répétitif), les modèles dits à simple câble sont suffisants [**RICHARDSON** et collab., 2000].

# 2.3.3 Prédiction d'activation

S'il est aisé de résoudre une équation pour une fibre, les nerfs sont constitués de milliers de fibres. L'estimation du seuil d'activation avec des modèles d'axones actifs est obtenue par une simulation séquentielle pour différents courants, afin d'évaluer le courant minimal pour lequel le potentiel d'action se propage. Compte-tenu du nombre d'équations à résoudre, les ressources en calcul peuvent devenir conséquentes. Nous présentons dans cette section trois modèles de prédiction d'activation, qui ont pour intérêt de simplifier les équations, et alléger considérablement le temps de calcul.

#### Fonction d'activation

La fonction d'activation FA, nommée ainsi par Rattay [RATTAY, 1986, 1989] est issue de l'équation du modèle des câbles (équation 2.38). Rattay remarque que l'activation des axones dépend de la dérivée seconde du potentiel extérieur selon la direction de propagation (fonction d'activation). Pour l'axone non myélinisé, la FA a pour expression :

$$FA_{NonMyel} = \frac{d^2 V_e}{dx^2}$$
(2.42)

Dans le cas des fibres myélinisées, la FA est évaluée au niveau des nœuds de Ranvier et exprimée comme une différence seconde spatiale. Pour un nœud n considéré, elle a pour expression :

$$FA_{Myel}(n) = \frac{\Delta^2 V_e}{\Delta x^2} = \frac{[V_e(n-1) - 2V_e(n) + V_e(n+1)]}{\Delta x^2}$$
(2.43)

Dans cette formulation, Rattay considère que les nœuds immédiatement voisins au nœud central (situé sous l'électrode) jouent un rôle prépondérant dans l'activation. En outre, selon Rattay, la prise en compte des 2 nœuds voisins au nœud central est suffisante pour prédire l'activation.

Cette formulation contient implicitement l'information à propos du diamètre de la fibre (dans le pas  $\Delta x$ ), si on considère que la distance entre les nœuds de Ranvier est proportionnelle au diamètre D de la fibre (L<sub>myel</sub> = 100 × D). FA est utile pour déterminer l'existence de sites de dépolarisation et d'hyperpolarisation, c'est-à-dire respectivement, le site d'initiation ou de blocage des PA. Cette fonction ne peut pas prédire l'existence de certains phénomènes d'excitation qui dépendent de l'aspect temporel du pulse et des dynamiques temporelles membranaires, par exemple, pour des formes d'onde non rectangulaires. L'utilisation de la fonction d'activation est raisonnable pour simuler des pulses rectangulaires de courte durée, entre 10 µs et 100µs [RUTTEN, 2002]. En somme, bien que son coût en ressources de calcul soit négligeable, la fonction d'activation est une bonne description des sources (localisation de la dépolarisation ou de l'hyperpolarisation) mais pas de la réponse aux sources (estimation limitée du comportement de l'axone) [WARMAN et collab., 1992]. Les modèles actifs restent nécessaires pour connaître les seuils d'activation.

#### Fonction d'activation pondérée de Warman et collab.

Warman et collab. [WARMAN et collab., 1992] ont développé une méthode pour simplifier le processus de détermination de l'excitation neurale. Cette méthode inclue la description des sources et la réponse de la fibre à ces sources de courant.



FIGURE 2.19 – Équivalence entre l'application d'un potentiel extérieur et l'application d'un courant intracellulaire. (a) Circuit représentant l'axone myélinisé soumis à un courant extracellulaire  $I_{ext}$ . (b) Circuit représentant l'axone myélinisé soumis à un courant intracellulaire  $I_{int}$ . issue de Warman et collab. [WARMAN et collab., 1992]

La première étape consiste à déterminer une fonction d'activation pondérée, la *driving function*. Celle-ci prenant en compte la source  $I_{int}$  qui affecte directement le nœud considéré, (la fonction d'activation telle que décrite par Rattay [RATTAY, 1986]) et également un terme ohmique. L'ajout de ce terme ohmique constitue une différence majeure avec la FA décrite par Rattay. En effet, ce terme prend en compte l'influence de plusieurs nœuds voisins (sources de courant intracellulaires) en fonction de la durée de stimulation. Le calcul du terme ohmique est obtenu par la résolution de l'équation 2.44, pour un modèle passif (G<sub>m</sub> constant). D'après la Fig. 2.19, cette équation a pour expression :

$$\frac{d\mathbf{V}_m(n,t)}{dt} = \frac{\mathbf{G}_a}{\mathbf{C}_m} [\mathbf{V}_m(n-1,t) - 2\mathbf{V}_m(n,t) + \mathbf{V}_m(n+1,t))] + \mathbf{I}_{int} - \frac{1}{\mathbf{C}_m} * \mathbf{G}_m[\mathbf{V}_m(n,t)]$$
(2.44)

Où I*int* est un échelon de courant unitaire sur le nœud considéré et nul partout ailleurs (réponse à un échelon).

A la fin de la stimulation, la valeur de  $V_m$  sur chaque nœud j est récupérée ( $\Phi(j, t)$ ), normalisée avec la valeur de  $V_m$  sur le nœud central ( $\Phi(0, t)$ ). D'après l'étude de Warman et collab. [WARMAN et collab., 1992], la prise en compte de 5 nœuds voisins au nœud d'intérêt est suffisant, l'influence des nœuds suivants étant négligeable.

On obtient un matrice contenant les valeurs des coefficients normalisés pour 5 nœuds, selon la durée du pulse PW, qui constituent les poids de la fonction d'activation pondérée (Tab. 2.3).

TABLEAU 2.3 – Valeur des coefficients normalisés  $\Phi(|n - j|)/\Phi(0, PW)$  pour chaque nœud pour 4 durées de stimulation [WARMAN et collab., 1992]

PW	n-j =1	n-j =2	n-j =3	n-j =4	n-j =5
10	0.248766	0.049559	0.008374	0.001259	0.000174
25	0.379222	0.130118	0.039918	0.01096	0.002718
50	0.429528	0.180076	0.072989	0.028316	0.010439
100	0.442054	0.195067	0.085843	0.037606	0.016353

Pour une durée de stimulation PW, la tension de membrane au nœud n,  $V_m(n, PW)$ , a alors pour expression :

$$V_m(n, PW) = \Phi(0, PW) \ \pi dl \ [FA(n) + \sum_{j \neq n} \frac{\Phi(|n-j|, PW)}{\Phi(0, PW)} \ FA(j)]$$
(2.45)

La driving function est définie par :

$$T(n, PW) = FA(n) + \sum_{j \neq n} \frac{\Phi(|n-j|, PW)}{\Phi(0, PW)} FA(j)$$
(2.46)

*d* et *l* sont respectivement le diamètre de l'axone et la longueur d'un NDR.

La seconde étape consiste à déterminer les seuils d'activation à l'aide d'un modèle passif. Le potentiel transmembranaire à la fin d'un pulse rectangulaire de durée PW des fibres est d'abord calculé avec le modèle d'axone actif au seuil d'activation (à partir de la courbe Is-PW). La dynamique CRRSS est utilisée pour le modèle membrane. En appliquant le même courant, un seuil de tension critique V<sub>c</sub> est calculée pour le modèle d'axone passif. Puis le courant seuil  $I_{seuil}^{th}$  (PW) est déterminé en fonction de cette tension critique et la fonction d'activation pondérée, dépendant uniquement de la durée du stimulus :

$$I_{seuil}^{th}(PW) = \frac{V_c(PW)}{\Phi(0, PW) \pi dl \max_n[T^u(n, PW)]}$$
(2.47)

Où T<sup>u</sup>(n, PW) est la valeur de T(n, PW) pour une unité de courant.

En résumé, une seule utilisation du modèle actif est nécessaire pour connaître les seuils d'activation. Une fois ceux-ci connus, le calcul est réduit à la multiplication matricielle, ce qui en fait un méthode très rapide.

Cette formulation a été utilisée dans le cadre de l'optimisation de la conception d'électrodes FINE [CHOI et LEE, 2006], l'amélioration de la sélectivité spatiale [CHINTALACHA-RUVU et collab., 1991a; CHOI et collab., 2001] et l'étude les effets de durée de pulse sur la sélectivité [GRILL et MORTIMER, 1996b].

La précision de cette méthode, particulièrement la deuxième étape de calcul, dépend de la distance électrode-axone [MOFFITT et collab., 2004]. Dans leur étude, Moffit et collab. [MOFFITT et collab., 2004] ont cherché à amélioré la précision des seuils d'activation, avec la dynamique CRRSS. Par comparaison, la méthode de Warman est également appliquée à un modèle MRG. Leur résultat indiquent que la tension critique V<sub>c</sub> est dépendante de la distance électrode-axone. Le modèle peut être amélioré par un choix judicieux de la conductance passive  $G_m$  du modèle passif, mais le calcul de cette conductance nécessite de revenir aux modèles actifs, et en fait une méthode coûteuse. Pour le modèle CRRSS passif, la conductance qui minimise les erreurs moyennes des seuils est proche de celle utilisée par Warman et collab. Concernant le modèle MRG passif, la conductance optimale qui minimise les erreurs est négative, ce qui physiquement, est difficilement interprétable.

#### Fonction d'activation pondérée de Peterson et collab.

L'étude présentée par Peterson et collab. [PETERSON et collab., 2011] propose deux méthodes de prédiction d'activation, les Modified Driving Functions, MDF. La première prend en compte la différence spatiale seconde sur un seul nœud de Ranvier (MDF1)[IZAD, 2009], et la seconde prend en compte la somme pondérée des contributions des nœuds adjacents (MDF2). La méthode d'élaboration de la deuxième fonction est la même que celle utilisée par Warman et collab. [WARMAN et collab., 1992]. La MDF2 dépend de la durée de stimulation (PW) et, contrairement à celle de Warman et collab., est aussi fonction du diamètre de l'axone considéré. Pour les calculs des poids et des seuils de la MDF2 la dynamique MRG est utilisée. La valeur de la conductance pour le modèle passif est issue de Moffit et collab. [MOFFITT et collab., 2004] ( $G_m = 0.007 mS/cm^2$ ), et les erreurs de prédiction moyennes sont d'environ 10% (minimum 4%, maximum 17%). La valeur critique pour l'évaluation des seuils prend en considération la valeur de V<sub>e</sub>, pour s'affranchir de la distance électrode-axone [MOFFITT et collab., 2004]. Les résultats indiquent que la MDF1 est moins précise que la MDF2. L'algorithme linéarisé permet des calculs rapides de l'excitation neuronale pour des milliers de neurones en quelques secondes, ce qui nécessiteraient plusieurs heures (voire jours) pour le modèle MRG. Plusieurs études l'ont utilisé pour améliorer l'optimisation de la sélectivité spatiale avec des électrodes Cuff sur les membres supérieur et inférieur [BRILL et TYLER, 2011; SCHIEFER et collab., 2012].

# 2.4 Conclusion

Dans ce chapitre, après avoir défini les notions de sélectivité, nous avons étudié en première partie les différentes techniques mise en œuvre pour atteindre chacune d'elle. Les paramètres impliqués dans la sélectivité au sens large ne sont pas toujours intuitifs, et le nombre de degrés de libertés (choix de l'électrode, nombre de contacts, forme du pulse etc.) est important. Tester toutes ces hypothèses en expérimentation n'est pas faisable et inenvisageable dans le réglage *a posteriori* des neuroprothèses humaines. La modélisation *a priori* nous permet d'établir des critères de choix, de déterminer les stratégies les plus efficaces et de les optimiser. Par ailleurs, un grand nombre d'études ont pu prévoir des stratégies de sélectivité inédites grâce à la modélisation qui ont été validées *a posteriori* par l'expérimentation.

Dans une seconde et troisième partie, nous avons étudié les techniques de modélisation existantes. Le choix d'une technique plutôt qu'une autre dépend de l'objectif de recherche et des ressources en calcul disponibles. Le choix d'un modèle actif sera envisagé pour des études de sélectivité impliquant une forme de pulse non rectangulaire, tandis que le choix d'un modèle prédictif linéaire sera plutôt adapté à l'étude de la sélectivité multipolaire avec une forme de pulse rectangulaire classique.

En utilisant des électrodes Cuff multicontacts, nos contributions consistent à étudier les paramètres de distributions en courant (configurations multipolaires) et les propriétés temporelles du pulse (forme d'onde) pour atteindre deux types de sélectivité : spatiale et au diamètre de fibre.

Une première étude de modélisation propose une méthode originale d'optimisation de la sélectivité spatiale avec une électrode Cuff, sans connaissance *a priori* de la topographie du nerf. L'objectif est de proposer une méthode générique, quelle que soit la structure spatiale du nerf. Les résultats de ces travaux ont fait l'objet d'expérimentations *in vivo* sur la stimulation du nerf vague pour le traitement des troubles cardiaques.

Dans une deuxième étude de modélisation, une nouvelle solution combinant l'utilisation de configurations multipolaires et la méthode des prépulses est proposée afin d'atteindre un double objectif de sélectivités spatiale et au diamètre de fibre.

Enfin, une dernière étude expérimentale et de modélisation concerne l'utilisation de formes d'onde complexes pour activer les fibres de petits diamètres du nerf vague (A- $\delta$  ou B) tout en limitant la quantité de charges délivrée par le stimulateur.

# 2.5 Références

- ALTMAN, K. W. et R. PLONSEY. 1986, «A two-part model for determining the electromagnetic and physiologic behavior of cuff electrode nerve stimulators», <u>IEEE transactions</u> on biomedical engineering, , nº 3, p. 285–293. 25
- BADIA, J., T. BORETIUS, D. ANDREU, C. AZEVEDO-COSTE, T. STIEGLITZ et X. NAVARRO. 2011, «Comparative analysis of transverse intrafascicular multichannel, longitudinal intrafascicular and multipolar cuff electrodes for the selective stimulation of nerve fascicles», Journal of neural engineering, vol. 8, nº 3, p. 036 023. 16
- BHADRA, N. et K. L. KILGORE. 2004, «Direct current electrical conduction block of peripheral nerve», IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, vol. 12, nº 3, p. 313–324. 25

- BLIGHT, A. 1985, «Computer simulation of action potentials and afterpotentials in mammalian myelinated axons : the case for a lower resistance myelin sheath», <u>Neuroscience</u>, vol. 15, nº 1, p. 13–31. 42
- BORETIUS, T., J. BADIA, A. PASCUAL-FONT, M. SCHUETTLER, X. NAVARRO, K. YOSHIDA et T. STIEGLITZ. 2010, «A transverse intrafascicular multichannel electrode (time) to interface with the peripheral nerve», <u>Biosensors and Bioelectronics</u>, vol. 26, nº 1, p. 62–69. 16
- BOSSETTI, C. A., M. J. BIRDNO et W. M. GRILL. 2008, «Analysis of the quasi-static approximation for calculating potentials generated by neural stimulation.», <u>Journal of neural</u> engineering, vol. 5, nº 1, p. 44–53. 26
- BRILL, N., K. POLASEK, E. OBY, C. ETHIER, L. MILLER et D. TYLER. 2009, «Nerve cuff stimulation and the effect of fascicular organization for hand grasp in nonhuman primates», dans <u>Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society : Engineering the Future of Biomedicine, EMBC 2009, vol. 2009, p. 1557–1560. 32</u>
- BRILL, N. et D. TYLER. 2011, «Optimizing nerve cuff stimulation of targeted regions through use of genetic algorithms», dans Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE, IEEE, p. 5811–5814. 28, 32, 47
- BUTSON, C. R., I. O. MILLER, R. A. NORMANN et G. A. CLARK. 2011, «Selective neural activation in a histologically derived model of peripheral nerve.», Journal of neural engineering, vol. 8, n° 3, doi :10.1088/1741-2560/8/3/036009, p. 036009, ISSN 1741-2560. 44
- CHINTALACHARUVU, R., D. KSIENSKI et J. MORTIMER. 1991a, «A Numerical Analysis Of The Electric Field Generated By A Nerve Cuff Electrode», <u>Proceedings of the Annual</u> <u>International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society</u> Volume 13 : 1991, vol. 13, nº 2, p. 912–913. 28, 32, 47
- CHINTALACHARUVU, R. R., D. KSIENSKI et J. MORTIMER. 1991b, «A numerical analysis of the electric field generated by a nerve cuff electrode», dans <u>Engineering in Medicine</u> <u>and Biology Society, 1991. Vol. 13: 1991., Proceedings of the Annual International</u> Conference of the IEEE, IEEE, p. 912–913. 21
- CHIU, S., J. RITCHIE, R. ROGART et D. STAGG. 1979, «A quantitative description of membrane currents in rabbit myelinated nerve.», <u>The Journal of physiology</u>, vol. 292, nº 1, p. 149–166. 38
- CHOI, A. Q., J. K. CAVANAUGH et D. M. DURAND. 2001, «Selectivity of multiple-contact nerve cuff electrodes : A simulation analysis», <u>IEEE Transactions on Biomedical</u> <u>Engineering</u>, vol. 48, nº 2, p. 165–172, ISSN 00189294. 18, 28, 32, 47
- CHOI, C. T. M. et S. S. LEE. 2006, «A new flat interface nerve electrode design scheme based on finite element method, genetic algorithm and computational neuroscience method», dans <u>IEEE Transactions on Magnetics</u>, vol. 42, p. 1119–1122. 29, 47

- CHRISTIE, B. P., M. FREEBERG, W. D. MEMBERG, G. J. PINAULT, H. A. HOYEN, D. J. TYLER et R. J. TRIOLO. 2017, «Long-term stability of stimulating spiral nerve cuff electrodes on human peripheral nerves», Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, vol. 14, n° 1, p. 70. 17
- CLERC, M., R. VELTZ, D. GUIRAUD et J.-L. DIVOUX. 2008, «The 3D potential induced by functional electrical stimulation with multi-contact cuff electrodes : simulation and validation», <u>13th Annual Conference of the International Functional Electrical</u> Stimulation Society, p. 1–3. 32
- DEURLOO, K. E., J. HOLSHEIMER et P. BERGVELD. 2001, «The effect of subthreshold prepulses on the recruitment order in a nerve trunk analyzed in a simple and a realistic volume conductor model», Biological cybernetics, vol. 85, nº 4, p. 281–291. 25
- DEURLOO, K. E., J. HOLSHEIMER et P. BERGVELD. 2003, «Fascicular selectivity in transverse stimulation with a nerve cuff electrode : a theoretical approach», <u>Neuromodulation :</u> Technology at the Neural Interface, vol. 6, nº 4, p. 258–269. 21
- DEURLOO, K. E. I., J. HOLSHEIMER et H. B. K. BOOM. 1998, «Transverse tripolar stimulation of peripheral nerve : A modelling study of spatial selectivity», <u>Medical and</u> <u>Biological Engineering and Computing</u>, vol. 36, nº 1, doi :10.1007/BF02522860, p. 66– 74, ISSN 01400118. 20, 44
- DHILLON, G. S., S. M. LAWRENCE, D. T. HUTCHINSON et K. W. HORCH. 2004, «Residual function in peripheral nerve stumps of amputees : implications for neural control of artificial limbs», The Journal of hand surgery, vol. 29, n° 4, p. 605–615. 16
- D'INZEO, G., C. GIACOMOZZI et S. PISA. 1992, «Analysis of the stimulation of a nerve fiber surrounded by an inhomogeneous, anisotropic, and dispersive tissue», ACES J. 32
- FANG, Z.-P. et J. T. MORTIMER. 1991, «Selective activation of small motor axons by quasitrapezoidal current pulses», <u>IEEE Transactions on Biomedical Engineering</u>, vol. 38, nº 2, p. 168–174. 24
- FITZHUGH, R. 1962, «Computation of impulse initiation and saltatory conduction in a myelinated nerve fiber», <u>Biophysical journal</u>, vol. 2, nº 1, p. 11–21. 44
- FITZHUGH, R. 1966, Mathematical models of excitation and propagation in nerve, Publisher Unknown. 40
- FRANKENHAEUSER, B. et A. HUXLEY. 1964, «The action potential in the myelinated nerve fibre of Xenopus laevis as computed on the basis of voltage clamp data», <u>The Journal of physiology</u>, vol. 171, p. 302–315, ISSN 0022-3751. 37
- FRIESWIJK, T., J. P. SMIT, W. L. RUTTEN et H. B. BOOM. 1998, «Force-current relationships in intraneural stimulation : role of extraneural medium and motor fibre clustering», Medical and Biological Engineering and Computing, vol. 36, nº 4, p. 422–430. 28
- FRIJNS, J. et J. TEN KATE. 1994, «A model of myelinated nerve fibres for electrical prosthesis design», <u>Medical and Biological Engineering and Computing</u>, vol. 32, nº 4, p. 391– 398. 44

- FRIJNS, J. H., J. MOOIJ et J. TEN KATE. 1994, «A quantitative approach to modeling mammalian myelinated nerve fibers for electrical prosthesis design», <u>IEEE transactions on</u> biomedical engineering, vol. 41, nº 6, p. 556–566. 44
- FRIJNS, J. H., S. L. DE SNOO et R. SCHOONHOVEN. 1995, «Potential distributions and neural excitation patterns in a rotationally symmetric model of the electrically stimulated cochlea.», Hearing research, vol. 87, nº 1-2, p. 170–86, ISSN 0378-5955. 32, 42
- GEDDES, L. et L. BAKER. 1967, «The specific resistance of biological material—a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist», <u>Medical and Biological</u> Engineering and Computing, vol. 5, nº 3, p. 271–293. 28
- GEDDES, L. et J. BOURLAND. 1985, «The strength-duration curve», <u>IEEE transactions on</u> biomedical engineering, , nº 6, p. 458–459. <u>35</u>
- GOODALL, E., L. KOSTERMAN, J. HOLSHEIMER et J. STRUIJK. 1995, «Modeling study of activation and propagation delays during stimulation of peripheral nerve fibers with a tripolar cuff electrode», IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering, vol. 3, n° 3, doi:10.1109/86.413200, p. 272–282, ISSN 10636528. 32, 44
- GOODALL, E. V., J. F. DE BREIJ et J. HOLSHEIMER. 1996, «Position-selective activation of peripheral nerve fibers with a cuff electrode», <u>IEEE Transactions on Biomedical</u> Engineering, vol. 43, nº 8, p. 851–856. 20
- GORMAN, P. H. et J. T. MORTIMER. 1983, «The effect of stimulus parameters on the recruitment characteristics of direct nerve stimulation», <u>IEEE Transactions on Biomedical</u> <u>Engineering</u>, , nº 7, p. 407–414. 23
- GRILL, W. et J. T. MORTIMER. 1996a, «Quantification of recruitment properties of multiple contact cuff electrodes», <u>IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering</u>, vol. 4, nº 2, p. 49–62. 16, 20
- GRILL, W. M. 1999, «Modeling the effects of electric fields on nerve fibers : influence of tissue electrical properties.», <u>IEEE transactions on bio-medical engineering</u>, vol. 46, nº 8, p. 918–28, ISSN 0018-9294. 28, 30
- GRILL, W. M. et J. T. MORTIMER. 1994, «Electrical properties of implant encapsulation tissue», Annals of biomedical engineering, vol. 22, nº 1, p. 23–33. 28
- GRILL, W. M. et J. T. MORTIMER. 1995, «Stimulus waveforms for selective neural stimulation», <u>IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine</u>, vol. 14, nº 4, p. 375–385. 15, 25
- GRILL, W. M. et J. T. MORTIMER. 1996b, «The effect of stimulus pulse duration on selectivity of neural stimulation.», <u>IEEE transactions on bio-medical engineering</u>, vol. 43, nº 2, doi:10.1109/10.481985, p. 161–6, ISSN 0018-9294. <u>30</u>, 44, 47
- GRILL, W. M. et J. T. MORTIMER. 1997, «Inversion of the current-distance relationship by transient depolarization», <u>IEEE Transactions on Biomedical Engineering</u>, vol. 44, n° 1, p. 1–9. 25
- GRINBERG, Y., M. A. SCHIEFER, D. J. TYLER et K. J. GUSTAFSON. 2008, «Fascicular perineurium thickness, size, and position affect model predictions of neural excitation», <u>IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering</u>, vol. 16, nº 6, p. 572–581. 27, 28, 44

- HELMERS, S. L., J. BEGNAUD, A. COWLEY, H. M. CORWIN, J. C. EDWARDS, D. L. HOLDER, H. KOSTOV, P. G. LARSSON, P. M. LEVISOHN, M. S. DE MENEZES, H. STEFAN et D. M. LA-BINER. 2012, «Application of a computational model of vagus nerve stimulation», <u>Acta</u> Neurologica Scandinavica, vol. 126, nº 5, p. 336–343, ISSN 00016314. 32
- HENNINGS, K., L. ARENDT-NIELSEN et O. K. ANDERSEN. 2005, «Orderly activation of human motor neurons using electrical ramp prepulses», <u>Clinical neurophysiology</u>, vol. 116, nº 3, p. 597–604. 25
- HERINGA, A., D. F. STEGEMAN, G. J. UIJEN et J. P. DE WEERD. 1982, «Solution methods of electrical field problems in physiology.», IEEE transactions on bio-medical engineering, vol. 29, nº 1, p. 34–42, ISSN 0018-9294. 32
- HODGKIN, A. L. et A. F. HUXLEY. 1952, «A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve», Journal of Physiology, vol. 117, nº 1-2, p. 500–544. 35, 36
- HOFFER, J. A. et K. KALLESOE. «How to use nerve cuffs to stimulate, record, or modulate neural activity», . 17
- VAN DEN HONERT, C. et J. T. MORTIMER. 1979, «The response of the myelinated nerve fiber to short duration biphasic stimulating currents», <u>Annals of biomedical engineering</u>, vol. 7, nº 2, p. 117–125. 23
- HORCH, K. et D. GURPREET, éd.. 2004, <u>Neuroprosthetics : theory and practice</u>, World Scientific. 33
- HURSH, J. 1939, «Conduction velocity and diameter of nerve fibers», <u>American Journal of</u> <u>Physiology–Legacy Content, vol. 127, nº 1, p. 131–139. 20</u>
- IZAD, O. 2009, <u>Computationally Efficient Method in Predicting Axonal Excitation</u>, thèse de doctorat, Case Western Reserve University. 43, 47
- JACQUIR, S., J. FRUITET, D. GUIRAUD et M. CLERC. 2007, «Computation of the electrical potential inside the nerve induced by an electrical stimulus», dans <u>Annual International</u> <u>Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings</u>, vol. 2007, p. 1711–1714. 32
- JOUCLA, S. et B. YVERT. 2012, «Modeling extracellular electrical neural stimulation : from basic understanding to mea-based applications», Journal of Physiology-Paris, vol. 106, n° 3, p. 146–158. 25, 29
- KILGORE, K. L. et N. BHADRA. 2004, «Nerve conduction block utilising high-frequency alternating current», <u>Medical and Biological Engineering and Computing</u>, vol. 42, n° 3, p. 394–406. 42
- KLEIN, H. U. et G. FERRARI. 2010, «Vagus nerve stimulation : a new approach to reduce heart failure», <u>Cardiol J</u>, vol. 17, nº 6, p. 638–644. 17
- LAFORET, J., D. GUIRAUD et M. CLERC. 2009, «A toolchain to simulate and investigate selective stimulation strategies for FES», dans <u>Proceedings of the 31st Annual</u> <u>International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society :</u> <u>Engineering the Future of Biomedicine, EMBC 2009, vol. 2009, p. 4966–4969. 32</u>

- LAPIQUE, L. 1907, «Recherches quantitatives sur l'excitation electrique des nerfs traitee comme une polarization», J Physiol Pathol Gen, vol. 9, p. 620–635. 34
- LERTMANORAT, Z. et D. M. DURAND. 2004a, «A novel electrode array for diameterdependent control of axonal excitability : A simulation study», <u>IEEE Transactions on</u> <u>Biomedical Engineering</u>, vol. 51, nº 7, p. 1242–1250. 32, 44
- LERTMANORAT, Z. et D. M. DURAND. 2004b, «Extracellular voltage profile for reversing the recruitment order of peripheral nerve stimulation : a simulation study.», Journal of neural engineering, vol. 1, nº 4, p. 202–211, ISSN 1741-2560. 21, 32, 44
- MCINTYRE, C. C., A. G. RICHARDSON et W. M. GRILL. 2002, «Modeling the excitability of mammalian nerve fibers : influence of afterpotentials on the recovery cycle», Journal of neurophysiology, vol. 87, n° 2, p. 995–1006. 42, 43, 44
- MCNEAL, D. R. 1976, «Analysis of a model for excitation of myelinated nerve.», <u>IEEE</u> transactions on bio-medical engineering, vol. 23, nº 4, p. 329–337. 30, 42, 44
- MERRILL, D. R., M. BIKSON et J. G. JEFFERYS. 2005, «Electrical stimulation of excitable tissue : design of efficacious and safe protocols», Journal of neuroscience methods, vol. 141, nº 2, p. 171–198. 23
- MOFFITT, M. A., C. C. MCINTYRE et W. M. GRILL. 2004, «Prediction of myelinated nerve fiber stimulation thresholds : limitations of linear models», <u>IEEE Transactions</u> on Biomedical Engineering, vol. 51, nº 2, p. 229–236. 47
- MOGYOROS, I., M. C. KIERNAN et D. BURKE. 1996, «Strength-duration properties of human peripheral nerve», <u>Brain</u>, vol. 119, nº 2, p. 439–447. 34
- NAVARRO, X., T. B. KRUEGER, N. LAGO, S. MICERA, T. STIEGLITZ et P. DARIO. 2005, «A critical review of interfaces with the peripheral nervous system for the control of neuroprostheses and hybrid bionic systems», Journal of the Peripheral Nervous System, vol. 10, n° 3, p. 229–258. 16
- NIELSEN, T. N., G. M. KURSTJENS et J. J. STRUIJK. 2011, «Transverse versus longitudinal tripolar configuration for selective stimulation with multipolar cuff electrodes», <u>IEEE</u> Transactions on Biomedical Engineering, vol. 58, nº 4, p. 913–919. 20
- PELOT, N. A., C. BEHREND et W. GRILL. 2017, «Modeling the response of small myelinated axons in a compound nerve to kilohertz frequency signals», Journal of Neural Engineering. 28
- PETERSON, E., O. IZAD et D. TYLER. 2011, «Predicting myelinated axon activation using spatial characteristics of the extracellular field», Journal of neural engineering, vol. 8, nº 4, p. 046 030. 47
- PLONSEY, R. 1969, Bioelectric phenomena, Wiley Online Library. 27, 29
- PLONSEY, R. 1974, «The active fiber in a volume conductor», <u>IEEE transactions on</u> biomedical engineering, , nº 5, p. 371–381. 30
- PLONSEY, R. et D. B. HEPPNER. 1967, «Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems», <u>The Bulletin of Mathematical Biophysics</u>, vol. 29, doi :10.1007/ BF02476917, p. 657–664, ISSN 00074985. 26

- POLASEK, K. H., H. A. HOYEN, M. W. KEITH, R. F. KIRSCH et D. J. TYLER. 2009, «Stimulation stability and selectivity of chronically implanted multicontact nerve cuff electrodes in the human upper extremity», <u>IEEE Transactions on Neural Systems and</u> Rehabilitation Engineering, vol. 17, nº 5, p. 428–437. 17
- RANCK, J. B. et S. L. BEMENT. 1965, «The specific impedance of the dorsal columns of cat : an anisotropic medium», Experimental neurology, vol. 11, nº 4, p. 451–463. 28
- RASPOPOVIC, S., M. CAPOGROSSO et S. MICERA. 2011, «A computational model for the stimulation of rat sciatic nerve using a transverse intrafascicular multichannel electrode», <u>IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering</u>, vol. 19, nº 4, p. <u>333–344</u>, ISSN 15344320. <u>32</u>
- RATTAY, F. 1986, «Analysis of models for external stimulation of axons.», <u>IEEE transactions</u> on bio-medical engineering, vol. 33, nº 10, p. 974–977. 30, 44, 46
- RATTAY, F. 1989, «Analysis of models for extracellular fiber stimulation.», <u>IEEE transactions</u> on bio-medical engineering, vol. 36, nº 7, p. 676–682. 30, 44
- RATTAY, F. 1990, Electrical nerve stimulation, Springer. 38
- RATTAY, F. 2005, <u>Functional electrical stimulation of the central nervous system : analysis</u> <u>of the primarily excited structures</u>, thèse de doctorat, Université de médecine de Vienne (Medizinische Universität Wien). <u>38</u>
- RATTAY, F. et M. ABERHAM. 1993, «Modeling axon membranes for functional electrical stimulation», <u>IEEE Transactions on Biomedical Engineering</u>, vol. 40, nº 12, p. 1201–1209. 37, 39
- RATTAY, F., R. GREENBERG et S. RESATZ. 2002, «Neuron modeling», dans <u>Handbook of</u> <u>neuroprosthetic methods</u>, édité par W. E. Finn et P. G. LoPresti, chap. 3, CRC Press, p. <u>39–71. 37</u>
- REILLY, J. P., V. T. FREEMAN et W. D. LARKIN. 1985, «Sensory effects of transient electrical stimulation-evaluation with a neuroelectric model», <u>IEEE Transactions on Biomedical</u> Engineering, , nº 12, p. 1001–1011. 42, 44
- RICHARDSON, A., C. MCINTYRE et W. GRILL. 2000, «Modelling the effects of electric fields on nerve fibres : influence of the myelin sheath», <u>Medical and Biological Engineering</u> and Computing, vol. 38, n° 4, p. 438–446. 40, 41, 42, 44
- RIJKHOFF, N. J., J. HOLSHEIMER, E. L. KOLDEWIJN, J. J. STRUIJK, P. E. VAN KERREBROECK, F. M. DEBRUYNE et H. WIJKSTRA. 1994, «Selective stimulation of sacral nerve roots for bladder control : a study by computer modeling.», <u>IEEE transactions on bio-medical</u> engineering, vol. 41, n° 5, p. 413–24, ISSN 0018-9294. 22, 24
- RUTTEN, W. L. 2002, «Selective electrical interfaces with the nervous system», <u>Annual</u> <u>Review of Biomedical Engineering</u>, vol. 4, nº 1, p. 407–452. 45
- RYDEVIK B L, D. L. B. L. G., DANIELSEN N. 1990, «Pathophysiology of peripheral nerve injury with special reference to electrode implantation», dans <u>Neural Prostheses :</u> <u>Fundamental Studies</u>, édité par M. D. B. Agnew W F, Englewood Cliffs, NJ : Prentice-Hall, p. 85–105. 17

- SAHIN, M. et Y. TIE. 2007, «Non-rectangular waveforms for neural stimulation with practical electrodes», Journal of neural engineering, vol. 4, nº 3, p. 227. 24
- SCHIEFER, M. A., K. H. POLASEK, R. TRIOLO, G. PINAULT et D. TYLER. 2010, «Selective stimulation of the human femoral nerve with a flat interface nerve electrode», <u>Journal</u> of neural engineering, vol. 7, nº 2, p. 026006. 17
- SCHIEFER, M. A., R. J. TRIOLO et D. J. TYLER. 2008, «A model of selective activation of the femoral nerve with a flat interface nerve electrode for a lower extremity neuroprosthesis», IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, vol. 16, nº 2, p. 195–204, ISSN 15344320. 28, 32, 42, 44
- SCHIEFER, M. A., D. J. TYLER et R. J. TRIOLO. 2012, «Probabilistic modeling of selective stimulation of the human sciatic nerve with a flat interface nerve electrode», Journal of Computational Neuroscience, vol. 33, nº 1, p. 179–190, ISSN 09295313. 47
- SCHWARZ, J. R. et G. EIKHOF. 1987, «Na currents and action potentials in rat myelinated nerve fibres at 20 and 37 c», <u>Pflügers Archiv European Journal of Physiology</u>, vol. 409, n° 6, p. 569–577. 38
- SCHWARZ, J. R., G. REID et H. BOSTOCK. 1995, «Action potentials and membrane currents in the human node of ranvier», <u>Pflügers Archiv European Journal of Physiology</u>, vol. 430, nº 2, p. 283–292. 38, 42
- SHEPHERD, R. K. et E. JAVEL. 1999, «Electrical stimulation of the auditory nerve : Ii. effect of stimulus waveshape on single fibre response properties», <u>Hearing research</u>, vol. 130, n° 1, p. 171–188. 23
- STEIN, R. B., D. CHARLES, L. DAVIS, J. JHAMANDAS, A. MANNARD et T. NICHOLS. 1975, «Principles underlying new methods for chronic neural recording», <u>Canadian Journal</u> of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques, vol. 2, nº 03, p. 235–244. 19
- STRUIJK, J. J. 2004, «Electrical stimulation of the neuromuscular system», dans <u>Neuroprosthetics : theory and practice</u>, édité par K. Horch et D. Gurpreet, chap. 1, World Scientific, p. 3–28. 33, 34
- STRUIJK, J. J., J. HOLSHEIMER, B. K. VAN VEEN et H. B. BOOM. 1991, «Epidural spinal cord stimulation : calculation of field potentials with special reference to dorsal column nerve fibers.», IEEE transactions on bio-medical engineering, vol. 38, nº 1, p. 104–110, ISSN 0018-9294. 30
- SWEENEY, J., J. MORTIMER et D. BODNER. 1989, «Acute animal studies on electrically induced collision block of pudendal nerve motor activity», <u>Neurourology and Urodynamics</u>, vol. 8, nº 5, p. 521–536. 22
- SWEENEY, J., J. MORTIMER et D. DURAND. 1987, «Modeling of mammalian myelinated nerve for functional neuromuscular stimulation.», dans <u>IEEE/Engineering in Medicine</u> and Biology Society Annual Conference, IEEE. <u>38</u>
- SWEENEY, J. D., D. A. KSIENSKI et J. T. MORTIMER. 1990, «A nerve cuff technique for selective excitation of peripheral nerve trunk regions», <u>IEEE Transactions on Biomedical</u> <u>Engineering</u>, vol. 37, nº 7, p. 706–715. 20, 30

- SZLAVIK, R. B. et H. DE BRUIN. 2000, «The effect of anisotropy on the potential distribution in biological tissue and its impact on nerve excitation simulations», <u>IEEE transactions</u> on biomedical engineering, vol. 47, n° 9, p. 1202–1210. 32
- TAYLOR, R. E. 1963, «Cable theory», <u>Physical techniques in biological research</u>, vol. 6, p. 219–262. 40
- TIGRA, W., D. GUIRAUD, D. ANDREU, B. COULET, A. GELIS, C. FATTAL, P. MACIEJASZ, C. PICQ, O. ROSSEL, J. TEISSIER et collab.. 2016, «Exploring selective neural electrical stimulation for upper limb function restoration», <u>European Journal of Translational</u> Myology, vol. 26, nº 2. 17
- TYLER, D. J. et D. M. DURAND. 2002, «Functionally selective peripheral nerve stimulation with a flat interface nerve electrode», <u>IEEE Transactions on Neural Systems and</u> Rehabilitation Engineering, vol. 10, nº 4, p. 294–303. 17
- VAN DEN HONERT, C. et J. T. MORTIMER. 1981, «A technique for collision block of peripheral nerve : single stimulus analysis», <u>IEEE Transactions on Biomedical Engineering</u>, , nº 5, p. 373–378. 19
- VELTINK, P., H. BOOM et B. VAN VEEN. 1988a, «A model study on fascicle selective stimulation of multi-fascicular nerves», Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, doi:10.1109/IEMBS.1988.94907. 42, 44
- VELTINK, P. H., J. A. VAN ALSTÉ et H. B. BOOM. 1988b, «Simulation of intrafascicular and extraneural nerve stimulation.», IEEE transactions on bio-medical engineering, vol. 35, n° 1, p. 69–75, ISSN 00189294. 30, 42, 44
- VELTINK, P. H., B. K. VAN VEEN, J. J. STRUIJK, J. HOLSHEIMER et H. B. BOOM. 1989, «A modeling study of nerve fascicle stimulation.», IEEE transactions on bio-medical engineering, vol. 36, nº 7, p. 683–692, ISSN 00189294. 42, 44
- VERAART, C., W. M. GRILL et J. T. MORTIMER. 1993, «Selective control of muscle activation with a multipolar nerve cuff electrode», <u>IEEE Transactions on biomedical Engineering</u>, vol. 40, nº 7, p. 640–653. 20
- WARMAN, E. N., W. M. GRILL et D. DURAND. 1992, «Modeling the effects of electric fields on nerve fibers : Determination of excitation thresholds», <u>IEEE Transactions on</u> Biomedical Engineering, vol. 39, nº 12, p. 1244–1254, ISSN 00189294. 30, 45, 46, 47
- WEERASURIYA, A., R. A. SPANGLER, S. I. RAPOPORT et R. TAYLOR. 1984, «Ac impedance of the perineurium of the frog sciatic nerve», <u>Biophysical journal</u>, vol. 46, nº 2, p. 167–174. 28
- WEISS, G. 1901, «Sur la possibilite de rendre comparables entre eux les appareils servant a l'excitation electrique.», <u>Archives Italiennes de Biologie</u>, vol. 35, nº 1, p. 413–445. 34
- WESSALE, J. L., L. A. GEDDES, G. M. AYERS et K. S. FOSTER. 1992, «Comparison of rectangular and exponential current pulses for evoking sensation», <u>Annals of biomedical</u> engineering, vol. 20, n° 2, p. 237–244. 24
- YOSHIDA, K. et K. HORCH. 1993, «Selective stimulation of peripheral nerve fibers using dual intrafascicular electrodes», <u>IEEE transactions on biomedical engineering</u>, vol. 40, n° 5, p. 492–494. 16

# **Chapitre 3**

# Contributions sur la sélectivité spatiale et au diamètre de fibre

# 3.1 Contexte et hypothèses générales

### 3.1.1 Objectifs

Actuellement, les électrodes Cuff multicontacts semblent être le meilleur compromis en matières d'invasivité et de sélectivité. La modélisation d'électrode Cuff multicontacts a permis d'élaborer de nouvelles configurations pour atteindre les types de sélectivités recherchés (chapitre 2). Bien que le sujet de la sélectivité spatiale soit largement traité dans la littérature, il n'existe pas d'études complémentaires nous permettant de faire le choix entre plusieurs configurations, basé sur un compromis entre plusieurs critères.

Un première contribution proposera une méthode originale d'optimisation de la sélectivité spatiale avec une électrode Cuff, sans connaissance *a priori* de la topographie du nerf. Partant de ce constat, nous déterminons de nouveaux critères, l'efficacité et la robustesse, complémentaires à la sélectivité, nous permettant de faire un choix entre des configurations multipolaires concurrentes. Nous étudions d'un point de vue général et générique les configurations spatialement sélectives issues de la littérature, principalement pour une électrode Cuff à 12 contacts. Pour cela, nous utilisons un modèle de nerf sans connaissance *a priori* de sa structure fasciculée. Un modèle de nerf multifasciculaire issu d'une coupe histologique est implémenté à titre de comparaison.

Ainsi, en fonction de la pondération de ces critères, nous avons développé un algorithme d'optimisation pour déterminer la configuration optimale en fonction de la zone choisie, du diamètre des fibres visées ainsi que de la durée de stimulation, pour un pulse type rectangulaire. Des expérimentations sur modèle animal nous ont permis d'évaluer l'efficacité de la méthode et sa généricité.

La deuxième contribution consiste à combiner la sélectivité spatiale et la sélectivité au diamètre de fibre avec un modèle générique de nerf et une électrode Cuff à 12 contacts. L'utilisation d'une forme d'onde particulière (prépulse) combinée avec des configurations multipolaires permet d'activer des fibres d'un diamètre défini dans un espace restreint. Cette contribution ouvre de nouvelles perspectives d'utilisation avancée des électrodes Cuff multipolaires sans nécessiter de modifications de la Cuff elle-même. La complexité est en effet reportée sur le stimulateur qui doit être capable de générer des formes d'ondes spatialement reconfigurables en temps réel. Mais les technologies numériques les plus récentes le permettent.

Tous les calculs sont effectués sur PC portable type HP EliteBook (Intel Core i7vPro 2.7Ghz, 8GB RAM, Windows 7 Professional 64 bits).

# 3.1.2 Modèle de nerf et d'électrode

Tous nos modèles de nerfs et d'électrodes Cuff 3D sont construits comme des modèles à éléments finis FEM dans le logiciel Comsol [V5.3, 2017]. Dans les trois contributions présentées *infra*, nous modélisons un nerf générique : les multiples fascicules ne sont pas représentés. Le choix d'un modèle générique de nerf est justifié par l'expérimentation : lors de l'implantation de l'électrode, nous n'avons aucune connaissance *a priori* des dimensions et position des fascicules, non seulement les uns par rapport aux autres mais également par rapport aux contacts. Cependant, à titre de comparaison avec le modèle générique, un modèle de nerf multifasciculaire est implémenté dans notre première étude. Ce modèle de nerf multifasciculaire est créé à partir d'une coupe histologique réaliste, issue des expérimentations animales. Ses caractéristiques seront détaillées dans la section 3.2.3.

Concernant la première contribution, les dimensions de notre modèle d'électrode Cuff ont été choisies par rapport au matériel utilisé en expérimentation. En ce qui concerne les dimensions du nerf, celles-ci ont été déterminées par rapport aux données expérimentales (diamètre). Concernant la deuxième contribution, les dimensions de l'électrode, particulièrement la distance entre les contacts, sont déterminées par rapport à la littérature [DEURLOO et collab., 2001].

Le modèle de nerf générique est un modèle cylindrique composé de trois couches : un fascicule entourant l'endonèvre, surmonté d'un perinèvre d'épaisseur égale à 3% du diamètre du fascicule [GRINBERG et collab., 2008] et d'un épinèvre. Une couche de liquide physiologique est modélisée entre l'électrode Cuff et l'épinèvre. Les caractéristiques géométriques de l'électrode Cuff seront détaillées dans les sections correspondantes. L'ensemble du modèle de nerf et d'électrode est entouré par un volume conducteur quasiinfini, composé de liquide physiologique, représentant l'environnement du nerf. Les conductivités assignées au modèle de nerf (Tab. 3.1) sont issues des mesures de Weerasuriya et collab. [WEERASURIYA et collab., 1984] pour le perinèvre (conductivité surfacique), de Ranck et BeMent [RANCK et BEMENT, 1965] pour l'endonèvre (anisotropie), Choi et collab. [CHOI et collab., 2001] pour l'épinèvre, et de Geddes et Baker [GEDDES et BAKER, 1967] pour le liquide physiologique. Les contacts de l'électrode sont composés de platine et considérés comme conducteurs parfaits. La conductivité du manchon de l'électrode Cuff est considérée nulle. Le modèle est ensuite maillé en tétraèdres de dimensions adaptées à la résolution spatiale des domaines.

Domaine	Conductivités (S/m)	Source
Endonèvre	Longitudinal : 0.6	[RANCK et BEMENT, 1965]
	Transverse : 0.083	
Périnèvre	478 ohm.cm^2	[WEERASURIYA et collab., 1984]
	20.92 S/m^2	
Epinèvre	0.083	[CHOI et collab., 2001]
Saline	2	[GEDDES et BAKER, 1967]

TABLEAU 3.1 – Paramètres physiques du modèle de nerf.
## 3.1.3 Paramétrage de l'équation de Laplace et des conditions limites

Le problème de la stimulation électrique est décrit par l'équation de Laplace pour le potentiel électrique (hypothèse quasi-statique). Les sources sont représentées par des courants injectés dans l'électrode. Les conditions limites sont les suivantes (Fig. 3.1, [CHOI et LEE, 2006]) :

- Un condition de Dirichlet imposant un potentiel nul sur le pourtour extérieur du volume conducteur quasi-infini.
- Une condition de Neumann d'isolation électrique sur les faces avant et arrière du modèle.
- Un courant unitaire de 1mA sur un contact.



FIGURE 3.1 – Conditions limites imposées sur le milieu semi-infini entourant le modèle de nerf et d'électrode

# 3.1.4 Calcul du champ de potentiels

Le calcul numérique des champs de potentiel dans les modèles FEM est effectué avec le logiciel Comsol [V5.3, 2017]. Les champs de potentiel électrique sont calculés pour chaque contact indépendamment avec un courant unitaire de 1mA. Le problème est résolu avec la méthode itérative des gradients conjugués. Les résultats sont interpolés sur une grille ayant une résolution spatiale de 0.1mm sur x et y et 0.25mm sur z. L'équation de Laplace étant linéaire, le principe de superposition des solutions s'applique : la solution globale est la combinaison linéaire des n contacts de l'électrode, pondérée par l'amplitude du courant imposé sur chacun des contacts.

## 3.1.5 Modèles de réponse au champ de potentiels

Le résultat des calculs des champs de potentiel sont importés dans Matlab (The Math-Works Inc. Natick, Massachusetts), puis un modèle de réponse est utilisé afin de déterminer l'activation des axones (section 2.3). Le choix des modèles de réponse dépendent de l'application et sont différents pour chacune des contributions présentées. Ces modèles sont détaillés dans la section correspondante à chaque étude.

# 3.2 Modélisation et optimisation pour la sélectivité spatiale

## 3.2.1 Avant-propos

Ce travail est partie intégrante d'un projet plus vaste (projet INTENSE) : le travail expérimental sur brebis a été réalisé en collaboration avec l'entreprise LivaNova (C. Henry, L. Laporte), l'hôpital HEGP (A. Hagège, E. Marijon). Le recueil et le traitement des données brutes ont été réalisés en collaboration avec LivaNova (L. Laporte, JL. Bonnet). Dans le cadre de l'équipe CAMIN, nous avons participé à l'ensemble de ces activités et nous nous sommes concentrés en particulier sur la modélisation, l'optimisation, la définition du protocole expérimental et le traitement statistique des données expérimentales. l'article soumis en seconde révision au *Journal of Neural Eng*. (plus de 30 pages) rapporte l'ensemble de ce travail.

## 3.2.2 Objectifs

Nous présentons un nouveau schéma de calcul des potentiels et de l'activation des axones ainsi qu'une méthode d'optimisation multicritère pour améliorer la sélectivité spatiale.

La première contribution de cette partie est le calcul explicite des champs de potentiels. En effet, pour un modèle de nerf et d'électrode donné, le calcul des champs de potentiels ne sera effectué qu'une seule fois par contact dans Comsol [V5.3, 2017]. Pour cela, un échelon de courant unitaire (1mA) est appliqué sur chaque contact séparément. En effet, on exploite la linéarité du modèle, ce qui permet d'exprimer la solution comme une combinaison linéaire des solutions unitaires indépendantes. Il est nécessaire de calculer autant de solution unitaire que de degré de liberté. Dans le cas présent, 12 solutions seront nécessaires si on ne considère pas *a priori* les symétries. Une matrice de transfert est ainsi obtenue, dépendant de la géométrie de l'électrode, des caractéristiques géométriques du nerf, et des conductivités du modèle.

Le seconde contribution est le calcul explicite du seuil d'activation des axones similaire à celui défini par Warman et collab. [WARMAN et collab., 1992], adapté à la stimulation multipolaire. Ce calcul permet l'établissement très rapide de la cartographie d'activation au sein du nerf.

La troisième contribution est la formulation originale d'un problème d'optimisation multicritère de la stimulation multipolaire. En plus de la sélectivité spatiale, de nouveaux indices de qualité liés au contexte clinique sont définis : la robustesse et l'efficacité. En fonction d'une cible spatiale définie; l'algorithme d'optimisation permet de trouver la distribution multipolaire (en termes de ratios) la plus adaptée aux critères imposés. En effet, la formulation algébrique (la matrice de transfert) est posée de telle sorte que l'amplitude globale de l'intensité et la distribution du courant sur chaque contact soient exprimés séparément, plutôt que d'exprimer la solution en fonction de l'amplitude en courant sur chaque contact. On découple ainsi le concept de répartition du courant sur les contacts (définissant une configuration), de la mise à l'échelle globale du courant de stimulation.

## 3.2.3 Méthode

## Modélisation et matrice de transfert

Le schéma global du calcul des champs a été précédemment défini. Dans cette étude, le modèle de nerf générique (Fig. 3.2, A et B) est composé d'un fascicule de diamètre 1.6mm entourant l'endonèvre, surmonté d'un perinèvre d'épaisseur égale à 3% du diamètre du fascicule et d'un épinèvre de diamètre 1.8mm. Une couche de liquide physiologique est modélisée entre l'électrode Cuff et l'épinèvre. L'électrode Cuff est composée d'un manchon en silicone d'épaisseur 450µm, ses contacts en platine sont disposés en 3 rangées de 4 contacts (12 contacts en tout), séparés par une distance bord à bord de 4mm. Chaque contact a une surface de 1.86mm<sup>2</sup>, leur longueur selon l'axe z est de 1.86mm et leur largeur 1mm. Les dimensions du modèle générique sont résumées dans le Tab. 3.2. Un modèle de nerf multifasciculaire est également généré dans Comsol. Ce modèle est créé à partir d'une coupe histologique de nerf vague de brebis issue de l'expérimentation (Section 3.3). La coupe histologique (Fig. 3.2, D) est importée dans un logiciel de dessin vectoriel (Inkscape), et les contours des fascicules et de l'épinèvre sont extraits manuellement. L'image vectorielle obtenue est importée dans Comsol (Fig. 3.2, C) et mise à l'échelle réelle. Le modèle est extrudé dans le sens longitudinal (en z) pour donner un modèle 3D de nerf semi-infini. L'épinèvre mesure 1.8mm de diamètre. Une couche de liquide physiologique est modélisée entre l'électrode Cuff et l'épinèvre. L'électrode est la même que celle modélisée précédemment. Le nerf contient 22 fascicules. Chaque perinèvre entourant un fascicule est estimé à une épaisseur de 3% du diamètre de chaque fascicule. Les perinèvres sont modélisés avec un modèle local équivalent surfacique. La conductivité associée à chaque périnèvre est calculée en fonction de l'épaisseur du périnèvre et de la conductivité surfacique [WEERASURIYA et collab., 1984]. Les conductivités de l'endonèvre, de l'épinèvre et du liquide physiologique sont les mêmes que celles définies précédemment.

Domaine	Rayon (mm)	Hauteur (mm)
Endonèvre	0.8	40
Périnèvre	Épaisseur : 0.048mm	40
Epinèvre	0.9	40
Liquide physiologique	0.95	40
Cuff	Épaisseur : 0.45mm	24

TABLEAU 3.2 – Dimensions du modèle générique de nerf et d'électrode

Les champs de potentiels sont calculés pour chaque contact séparément, selon la méthode expliquée *supra* (sous-sections 3.1.3 et 3.1.4). Pour un modèle de nerf et d'électrode donné, le calcul des solutions sur chaque contact n'est effectué qu'une seule fois.

Les valeurs des potentiels sont exportées sous Matlab. La résolution spatiale est adaptée pour correspondre à la répartition des nœuds de Ranvier (NDR), pour un diamètre de fibre considéré. Nous faisons l'hypothèse d'une relation linéaire entre le diamètre de la fibre D et la distance internœuds L [HURSH, 1939] par la relation L = 100D.

Nous obtenons une résistance de transfert R aux dimensions  $n_{fr} \times n_c$  où  $n_{fr} = n_f \times n_{\text{NDR}}$ ,  $n_f$  étant le nombre total d'axones,  $n_{\text{NDR}}$  le nombre de NDR et  $n_c$  le nombre de contacts de l'électrode Cuff.

Une de nos contributions est de découpler la notion de répartition du courant sur les



FIGURE 3.2 – Modèles de nerf génériques et histologiques utilisés pour l'étude de la sélectivité spatiale. Le modèle **A** est une représentation du modèle de nerf générique (non fascicularisé) et des contacts de l'électrode Cuff. Le manchon en silicone et le milieu environnant ne sont pas représentés sur le schéma. **B**, Vue en coupe du modèle générique. **C**, Vue en coupe du modèle histologique multifasciculaire. **D**, Coupe histologique issue du nerf vague de brebis, multifasciculaire. Seulement une partie de l'épinèvre est représentée.

contacts de l'amplitude du courant sur chaque contact. On introduit explicitement la notion de ratios en courant entre les contacts, nous évitant de calculer plusieurs fois le champ de potentiel pour différentes configurations multipolaires et amplitudes de courant. La répartition des courants dans l'électrode (configuration multipolaire) est représentée par un vecteur **D** de taille  $n_c$ . Ce vecteur est normalisé de la façon suivante : la somme des valeurs de(s) cathode(s) est égale à -1, la somme des valeurs des anodes est égale à 1. La distribution multipolaire est alors définie sous forme de ratios : si un contact a une valeur de ratio égale à 0.5 ou 1, cela signifie respectivement que 50% ou 100% du courant est assigné à ce contact. Le signe + ou - différencie respectivement les courants anodiques et cathodiques. Le courant total injecté est toujours nul  $\sum_{i=1}^{n_c} \mathbf{D}(\mathbf{i}) = 0$ . L'amplitude du courant est ajusté par un facteur  $I_{stim}$  : la distribution totale de courant est alors définie par : I =  $\mathbf{D} \times I_{stim}$ 

On obtient la forme matricielle suivante :

$$V_e = \mathbf{R} \times \mathbf{I} = \mathbf{R} \times \mathbf{D} \times \mathbf{I}_{stim} \tag{3.1}$$

$$\begin{pmatrix} V_e(1) \\ V_e(2) \\ \vdots \\ V_e(n_{fr}) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} R_1(1) & R_2(1) & \cdots & R_{n_c}(1) \\ R_1(2) & \ddots & \vdots \\ \vdots & & \ddots & R_{n_c}(n_{fr}-1) \\ R_1(n_{fr}) & \cdots & \cdots & R_{n_c}(n_{fr}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_1 \\ I_2 \\ \vdots \\ I_{nc} \end{pmatrix}$$
(3.2)

#### Modèle d'activation

Afin de déterminer l'état d'activation des axones, nous mettons en place une méthode de calcul linéaire fondée sur celle de Warman et collab. [WARMAN et collab., 1992]. Cette méthode permet une prédiction des seuils rapide et consiste à calculer la relation directe entre la *driving function*  $Fa^{\mu}$  (Section 2.3.3) et les seuils d'activation. Le détail des calculs est disponible en annexe A.2).

Le seuil d'activation est défini comme suit :

$$I_{stim}^{th}(PW) = \frac{j^{th}(PW)}{\max_{n} \{\mathbf{R} * \Phi(PW)\mathbf{D}\}} \cdot \frac{\pi dl}{G_a}$$
(3.3)

 $j^{th}(PW)$  est la densité de courant transmembranaire nécessaire pour atteindre seuil de stimulation avec une durée de pulse PW, G<sub>a</sub> est la conductance axoplasmique, *l* et *d* respectivement la longueur et le diamètre au niveau d'un NDR.

La distribution de courant à travers les contacts est modulée par la variation du vecteur **D**. Pour une durée de pulse donnée PW, le paramètre  $\mathbf{R}^{\Phi} = \mathbf{R} * \Phi(pw)$  est calculé qu'une fois, et  $V^{th} = j^{th}(PW)(\pi dl)/G_a$  dépend seulement du diamètre de l'axone.

l'Eq. A.7 peut être réécrite comme suit :

$$\mathbf{I}_{stim}^{th} = \frac{\mathbf{V}^{th}}{\max_{n} \{\mathbf{R}^{\Phi} \mathbf{D}\}}$$
(3.4)

Cette formulation ne nécessite de calculer qu'une fois le champ de potentiel en s'affranchissant de la distribution multipolaire. Le numérateur est calculé comme une variable intermédiaire. Pour un courant  $I_{stim}$  l'activation des axones est déterminée par le critère suivant :

 $\begin{array}{l} \mbox{If } I_{stim} > I_{stim}^{th} \mbox{ alors lafibre f est activée} \\ \mbox{If } I_{stim} < I_{stim}^{th} \mbox{ alors lafibre f n'est pas activée} \end{array}$  (3.5)

#### Évaluation multicritère

Pour une zone cible de l'endonèvre (Fig. 3.5), de nouveaux critères complémentaires à la sélectivité sont définis à des fins de pertinence clinique :

- La robustesse, qui évalue la gamme d'amplitude en courant maintenant la sélectivité
- L'efficacité, qui compare l'amplitude du courant d'une configuration multipolaire à la configuration Ring standard.

Une haute valeur de robustesse signifie que l'amplitude du courant n'a pas besoin d'être réglée avec précision : la configuration testée est sélective pour une large gamme de courants (pour un courant divisé par deux ou multiplié par deux, la sélectivité ne change pas significativement). Dans un contexte clinique, ce critère est pertinent pour limiter le temps de réglage des neuroprothèses. Cela signifie également que la sélectivité de la configuration est plus stable dans le temps.

Une efficacité élevée signifie que la configuration a besoin d'une amplitude en courant moindre pour obtenir l'effet désiré, comparée à la configuration de référence Ring (où les 4 contacts centraux sont les cathodes et les anneaux externes les anodes). La durée de vie de l'implant est alors améliorée par rapport à une configuration Ring de référence.

L'indice de sélectivité est défini comme suit :

$$SI = n_{\rm AC} - n_{\rm ANC} \tag{3.6}$$

Où  $n_{AC}$  est le nombre de fibres ciblées et activées et  $n_{ANC}$  est le nombre de fibres activées mais non-ciblées. Ces quantités sont normalisées selon le nombre total de fibres situées dans chaque groupe (ciblées, non-ciblées). *SI* est entre –1 et 1. La configuration optimale doit maximiser l'indice de sélectivité.

La robustesse quantifie les changements de *SI* quand la variation de courant varie de plus ou moins 50% (noté respectivement  $SI_{(1.5)}$ ,  $SI_{(0.5)}$ ). La robustesse est définie par la formule suivante :

$$Rob = 1 - \frac{|SI - SI_{(0.5)}| + |SI - SI_{(1.5)}|}{2}$$
(3.7)

Si *Rob* est proche de 1, la sélectivité de la configuration considérée n'est pas sensible à l'amplitude de stimulation et inversement pour un indice proche de 0.

L'efficacité quantifie la quantité de charge nécessaire pour obtenir l'activation des fibres ciblées comparée à la configuration standard Ring tripolaire. Elle est définie comme suit :

$$Eff = \frac{I_{stim_{ring}}}{I_{stim_{ring}} + I_{stim}}$$
(3.8)

*Eff* est entre 0 et 1. Une efficacité de 0.5 signifie que la configuration considérée est aussi efficace que la Ring standard (même quantité de charge injectée). Une efficacité de 1/3 signifie que la quantité de charge injectée double pour la configuration considérée comparée à la Ring et enfin une efficacité de 2/3 signifie que la quantité de charge injectée est

deux fois moins importante pour la configuration considérée que pour la Ring.

Ces trois critères sont évalués sur une zone cible dans l'endonèvre.

#### **Configurations multipolaires**



 $\Sigma I = 8 \text{Rext}/8 + 2 \text{Adj}/2 + Opp + Cathode = 0$ 

FIGURE 3.3 – Représentation schématique de l'électrode Cuff multipolaire et des notations utilisées

Configuration	Adj	Opp	Rext
TLR	0	0	100
TT	100	0	0
ST	0	100	0
TTR	50	0	50
STR	0	50	50
TTST	50	50	0

TABLEAU 3.3 – Configurations multipolaires décrites selon la répartition du du courant dans les anodes (en %). A*d j* est la somme du courant dans les deux contacts adjacents à la cathode, O*pp* est le courant sur le contact opposé à la cathode et R*ing* est la somme du courant dans les contacts ex-térieurs

La Fig. 3.3 est une représentation schématique de l'électrode Cuff multipolaire à 12 contacts. Les configurations multipolaires sont décrites selon le ratio en courant (en %) distribués sur les anodes.

La cathode est toujours située sur l'anneau central, son ratio est égal à -100%. Opp est le courant sur le contact opposé à la cathode. Les deux contacts adjacents à l'anneau central sont considérés comme ayant une répartition de courant identique, la somme donne le courant Ad j. la somme du courant total Rext correspond à la somme des courants sur les contacts des anneaux externes. Les contacts externes ont également une distribution en courant symétrique.

Le Tab. 3.3 représente la distribution du courant sur les anodes en fonction de la configuration multipolaire étudiée. Les configurations TLR (Tripolaire Longitudinale Ring), TT (Tripolaire Transverse) et ST (STeering) sont les configurations standards, issues de la littérature (voir chapitre 2.1.3, Fig. 2.6). Chacune d'elle a la particularité d'avoir 100% des anodes reparties soit sur les anneaux externes (TLR), le contact opposé (ST) ou les contacts adjacents (TT). Outre la STR (STeering Ring), issue de l'étude de Veraart et collab. [VERAART et collab., 1993], nous définissons de nouvelles configurations, TTR (Tripolaire Transverse Ring) et TTST (Tripolaire Transverse STeering), comme combinaison des configurations précédemment citées. A titre d'exemple, la TTR a 50% du courant réparti sur les anodes adjacentes et 50% du courant réparti sur les anneaux externes.

Nous présentons les indices *SI*, *Eff* et *Rob* pour toutes les configurations, ainsi que pour la configuration de référence Ring, en considérant les cibles de rayon 0.33mm et 0.66mm situées sous la cathode, un diamètre d'axone égale à 2.5 $\mu$ m et une durée de stimulation de 100 $\mu$ s. Ce diamètre de fibre est choisi pour correspondre aux neurones type A $\delta$ /B.

Pour chacune des configurations, et un diamètre d'axone fixé à 2.5µm, les seuils d'activations réels sont calculés pour le modèle de nerf monofasciculaire. Le modèle d'axone utilisé est composé de 145 nœuds de Ranvier, les dynamiques membranaires sont de type actif et utilisent les équations du modèle CRRSS à 37°C (Chapitre 2.3.1 et Annexe A.3.2). La myéline est considérée parfaitement isolante. Pour une distribution de courant et une valeur de  $I_{stim}$  données, le potentiel extracellulaire  $V_e$  est déterminé par l'Eq. 3.1. Le seuil d'activation est déterminé par dichotomie. L'activation est considérée effective si

le potentiel d'action se propage sur au moins 5 nœuds. Les seuils d'activations obtenus par la méthode linéaire décrite section 3.2.3 sont également déterminés pour le modèle monofasciculaire et le modèle multifasciculaire.

## Algorithme d'optimisation

Nous définissons une fonction de coût, la performance Perf, comme suit :

$$\operatorname{Per} f = \alpha_{\mathrm{SI}} \times \operatorname{SI} + \alpha_{\mathrm Rob} \times \operatorname{Rob} + \alpha_{\mathrm Eff} \times \mathrm Eff$$
(3.9)

Où  $\alpha_{SI}$ ,  $\alpha_{Rob}$ ,  $\alpha_{Eff}$  sont des poids dont la somme est égale à 1. A partir des poids affectés à *SI*, *Eff* et *Rob*, l'algorithme d'optimisation a pour objectif de déterminer la meilleure distribution de courant (A*d j*, O*pp*, *Ring*) en terme de ratios afin de maximiser la performance.

A partir d'une distribution quelconque, le procédé complet évalue l'état d'activation des axones dans l'endonèvre , calcule les indexes définis *supra*, et optimise la répartition des ratios pour atteindre une performance maximale.

La matrice **R** est calculée qu'une seule fois. Pour une distribution donnée des courants, l'état d'activation est déterminé par l'équation A.8 (Annexe), et nécessite uniquement des multiplications matricielles. Les indices *SI*, R*ob* et *Eff* sont calculés et P*er f* est déterminée.

Les courants optimaux pour les poids affectés sont déterminés par la méthode du simplexe de Nelder-Mead combinée avec la méthode de recuit-simulé pour éviter les minimas locaux (30 itérations). le processus est répété plusieurs fois afin de vérifier une éventuelle multiplicité des solutions. En effet, en fonction des contraintes, il est probable qu'il existe plusieurs solutions de répartition de courant pour une même fonction coût. Lorsque cela est possible, nous assimilons les résultats à des configurations connues si les ratios sont proches de ceux des configurations standard à 15% près. En cas de solutions multiples, la configuration indiquée dans les résultats est celle qui apparaît le plus souvent.

Nous présentons les résultats d'optimisation pour le modèle monofasciculaire. Nous choisissons deux cibles de rayons respectifs 0.33mm et 0.66mm situées sous la cathode, pour 4 diamètres d'axones : 2.5µm, 5µm, 10µm et 20µm et 3 durée de stimulation : 10µs, 50µs et 100µs.

## 3.2.4 Résultats

## Seuils d'activation des configurations multipolaires

La Fig. 3.4 représente les seuils d'activation (en mA) calculés avec le modèle actif pour les configurations multipolaires, et un diamètre d'axone fixé à 2.5µm, sur la gamme 0.1mA à 3mA, par pas de 0.1mA. Exceptée pour la configuration Ring, la cathode des autres configurations multipolaires est située au sommet.

La forme de la zone d'activation est dépendante de la configuration testée. Remarquons en outre que la zone d'activation s'étend lorsque la durée de stimulation augmente. Cette

carte d'activation donne une première indication sur la robustesse des configurations. Les configurations dont le courant est majoritairement réparti sur les contacts adjacents (TT, TTST) et le contact opposé (ST) sont très sélectives à la zone située sous la cathode et plus robustes. Plus le courant est reparti sur les anneaux (Rext), moins la configuration semble sélective à la zone située sous la cathode.



FIGURE 3.4 – Vue en coupe du modèle de nerf monofasciculaire. Seuils d'activation en mA pour les configurations standards sur la gamme 0.1mA à 3mA. Le diamètre d'axone est de 2.5µm. La cathode est située au sommet (exceptée pour la configuration Ring)

La recherche des seuils réels (modèle actif) pour les configurations multipolaires présentées, en fonction des durées de stimulation de 10µs, 25µs, 50µs et 100µs et à diamètre de fibre fixe de 2.5µm prend environ 12h de calcul. A titre de comparaison, le calcul des seuils avec la méthode linéaire prend quelques secondes.

#### Analyse des configurations multipolaires pour des cibles fixées

Dans cette section, nous considérons que les axones ont un diamètre égal à  $2.5\mu m$ , et que la durée de stimulation est de PW=100 $\mu$ s.

Le tableau 3.4 représente les indices de sélectivité, efficacité et robustesse calculés pour les configurations multipolaires standards et les configurations nouvellement définies. Concernant la cible de rayon 0.33mm, la configuration Ring standard est la moins sélective et la moins robuste de toutes les configurations présentées. Les configurations TT, ST et TTST sont les plus sélectives mais les moins efficaces. La configuration TLR est la plus efficace mais est peu robuste. Les configurations TTR et STR représentent un bon compris entre sélectivité, efficacité et robustesse.

Concernant la cible de rayon 0.66mm (Tab. 3.4), la configuration Ring standard est également la moins sélective, mais gagne en robustesse. La configuration TLR est la plus efficace. Les configurations TT, ST et TTST ne sont pas efficaces mais très robustes, et contrairement aux résultats précédents sur une cible plus restreinte, elles sont moins sélectives que TLR, TTR et STR. Les configurations TTR et STR sont les plus sélectives compte tenu de la cible visée, et représentent encore un bon compromis entre sélectivité, efficacité et robustesse. La Fig. 3.5 représente les diagrammes d'activation obtenus avec la configuration TTR pour les deux cibles.



FIGURE 3.5 – Carte d'activation obtenue avec la configuration TTR, pour un diamètre d'axone de 2.5µm et une durée de stimulation PW=100µs, pour deux cibles de 0.33mm (à g.) et 0.66mm (à dr.) situées sous la cathode.

TABLEAU 3.4 – Résultats des indices calculés pour les configurations multipolaires, diamètre 2.5µm
et PW=100µs, cibles de rayon 0.33mm et 0.66mm

Configuration	Cible rayon 0.33mm			Cible rayon 0.66mm		
Configuration	SI	Rob	Eff	SI	Rob	Eff
TLR	0.92	0.71	0.55	0.84	0.58	0.54
TT	0.96	0.91	0.26	0.75	0.97	0.13
ST	0.95	0.91	0.32	0.76	0.92	0.20
TTR	0.94	0.89	0.44	0.95	0.79	0.37
STR	0.93	0.89	0.46	0.92	0.76	0.38
TTST	0.96	0.91	0.29	0.79	0.93	0.11
Ring	0.38	0.62	0.50	0.07	0.92	0.50

## Optimisation

Les résultats présentés Tab. 3.5 correspondent à l'optimisation effectuée pour la cible située sous la cathode, de rayon 0.33mm.

La configuration TLR est majoritairement optimale en privilégiant l'efficacité et la sélectivité, quel que soit le diamètre de l'axone et la durée de stimulation ( $\alpha_{SI} = \frac{1}{3}$ ,  $\alpha_{Rob} = 0$ ,  $\alpha_{Eff} = \frac{2}{3}$  et  $\alpha_{SI} = \frac{2}{3}$ ,  $\alpha_{Rob} = 0$ ,  $\alpha_{Eff} = \frac{1}{3}$ ).

De même, la configuration TT ressort quasi systématiquement en privilégiant la sélectivité et la robustesse ( $\alpha_{SI} = 1, \alpha_{Rob} = 0, \alpha_{Eff} = 0$ ); ( $\alpha_{SI} = \frac{1}{3}, \alpha_{Rob} = \frac{2}{3}, \alpha_{Eff} = 0$ ) et ( $\alpha_{SI} = \frac{2}{3}, \alpha_{Rob} = \frac{1}{3}, \alpha_{Eff} = 0$ ).

Les résultats sont plus variables en optimisant les trois critères ( $\alpha_{SI} = \frac{1}{3}, \alpha_{Rob} = \frac{1}{3}, \alpha_{Eff} = \frac{1}{3}$ ), les optimums sont les configurations nouvellement définies TTR et STR ainsi que des

## configurations inconnues.

En privilégiant uniquement la sélectivité, la configuration TT ressort majoritairement.

TABLEAU 3.5 - Configurations obtenues par optimisation pour une cible de rayon 0.33mm	située
sous la cathode	

Diam, PW $\alpha_{SI}$ , $\alpha_{Rob}$ , $\alpha_{Eff}$ Ratios [Adj, Opp, Rext]	$\frac{1}{3}$ , 0, $\frac{2}{3}$	$\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3}$	$\frac{1}{3}, \frac{2}{3}, 0$	$\frac{2}{3}$ , 0, $\frac{1}{3}$	$\frac{2}{3}, \frac{1}{3}, 0$	1, 0, 0
2.5µm, 10µs	TLR	TTR	Inconnue	Inconnue	Inconnue	Inconnue
			[35, 24, 41]	[27, 0, 73]	[57, 23, 20]	[50, 25, 25]
5μm, 10μs	TLR	Inconnue	STR	TTR	Inconnue	TTR
		[24, 0, 76]			[50, 32, 18]	
10µm, 10µs	TLR	TLR	TT	TLR	TT	TLR
20µm, 10µs	TLR	STR	TT	TLR	TT	TT
2.5 μm, 25 μs	TLR	TLR	[71 20 9]	[20 0 80]	[54 22 24]	[74 -1 27]
5 μm, 25 μs	TLR	[18874]	[57 27 16]	TLR	[60 30 9]	TT
10 μm, 25 μs	TLR	[24 4 72]	TTST	TLR	TT	TT
20 μm, 25 μs	TLR	TTR	TT	TLR	TT	TT
2.5µm, 50µs	TLR	Inconnue	Inconnue	TLR	TTST	Inconnue
		[23, 14, 63]	[75, 25, 0]			[79, 0, 21]
5μm, 50μs	TLR	Inconnue	TT	TLR	TT	TT
		[25, 15, 60]				
10μm, 50μs	TLR	TTR	TTST	TLR	TT	TT
20µm, 50µs	TLR	Inconnue	TT	TLR	TT	TT
		[23, 41, 36]				
2.5µm, 100µs	TLR	Inconnue	Inconnue	TTR	Inconnue	Inconnue
		[28, 0, 72]	[33, 39, 28]		[59, 23, 18]	[72, 7, 21]
5μm, 100μs	TLR	STR	Inconnue	TLR	TT	TT
			[77, 32, -9]			
10µm, 100µs	TLR	TTR	TT	TLR	TT	TTST
20µm, 100µs	TLR	Inconnue	TT	TLR	TT	TT
		[8, 61, 32]				

Les résultats présentés Tab. 3.6 correspondent à l'optimisation effectuée pour la cible située sous la cathode, de rayon 0.66mm.

La configuration TLR est optimale en privilégiant l'efficacité et la sélectivité, quel que soit le diamètre de l'axone et la durée de stimulation ( $\alpha_{SI} = \frac{1}{3}$ ,  $\alpha_{Rob} = 0$ ,  $\alpha_{Eff} = \frac{2}{3}$ ). La configuration TTR ressort également comme une configuration optimale, dans le cas où sélectivité est privilégiée par rapport l'efficacité ( $\alpha_{SI} = \frac{2}{3}$ ,  $\alpha_{Rob} = 0$ ,  $\alpha_{Eff} = \frac{1}{3}$ ).

Les configurations optimales privilégiant sélectivité et robustesses sont la TTR, TT ainsi que des configurations inconnues ne pouvant être assimilées à des configurations classiques ( $\alpha_{SI} = \frac{1}{3}, \alpha_{Rob} = \frac{2}{3}, \alpha_{Eff} = 0$  et  $\alpha_{SI} = \frac{2}{3}, \alpha_{Rob} = \frac{1}{3}, \alpha_{Eff} = 0$ ).

En se focalisant sur le seul critère de sélectivité, de multiples solutions sont possibles. La configuration TTR ressort particulièrement pour les fibres de diamètre 2.5µm, 5µm et 10µm. Enfin, la TTR est une solution majoritairement optimale lorsque les poids sont équivalents ( $\alpha_{SI} = \frac{1}{3}$ ,  $\alpha_{Rob} = \frac{1}{3}$ ,  $\alpha_{Eff} = \frac{1}{3}$ ).

## Comparaison entre modèle monofasciculaire et multifasciculaire

La Fig. 3.6 représente l'erreur relative entre les seuils d'activation du modèle monofasciculaire et les seuils d'activation du modèle multifasciculaire, calculés avec le modèle linéaire. Seuls les axones situés dans les fascicules, ou correspondant à la zone fasciculée pour le modèle générique, sont représentés.

Diam, PW $\alpha_{SI}$ , $\alpha_{Rob}$ , $\alpha_{Eff}$ Ratios [Adj, Opp, Rext]	$\frac{1}{3}$ , 0, $\frac{2}{3}$	$\frac{1}{3}, \frac{1}{3}, \frac{1}{3}$	$\frac{1}{3}, \frac{2}{3}, 0$	$\frac{2}{3}$ , 0, $\frac{1}{3}$	$\frac{2}{3}, \frac{1}{3}, 0$	1, 0, 0
2.5µm, 10µs	TLR	TTR	TTR	TTR	TTR	TTR
5μm, 10μs	TLR	TTR	Inconnue	TTR	TTR	TTR
			[32, 36, 32]			
10µm, 10µs	TLR	TTR	Inconnue	Inconnue	Inconnue	TTR
			[28, 45, 27]	[10, 20, 70]	[45, 20, 35]	
20µm, 10µs	TLR	Inconnue	Inconnue	TTR	Inconnue	TT
		[31, 33, 36]	[44, 37, 19]		[74, 14, 13]	
2.5µm, 50µs	TLR	TTR	TTR	TTR	TTR	TTR
5μm, 50μs	TLR	TTR	TTR	Inconnue	Inconnue	TTR
				[27, 4, 69]	[47, 20, 33]	
10μm, 50μs	TLR	Inconnue	Inconnue	Inconnue	Inconnue	TTR
		[36, 24, 40]	[25, 58, 17]	[16, 6, 78]	[43, 33, 25]	
20µm, 50µs	TLR	Inconnue	TT	TTR	Inconnue	TTST
		[5, 75, 20]			[68, 25, 7]	
2.5µm, 100µs	TLR	TTR	TTR	Inconnue	TTR	TTR
					[25, 47, 28]	
5μm, 100μs	TLR	STR	Inconnue	TTR	Inconnue	TTR
			[30, 44, 26]		[45, 21, 35]	
10µm, 100µs	TLR	TTR	Inconnue	Inconnue	Inconnue	TTR
			[30, 56, 13]	[25, 3, 72]	[63, 23, 13]	
20µm, 100µs	TLR	Inconnue	TT	TTR	Inconnue	TT
		[5, 71, 24]			[65, 29, 6]	

TABLEAU 3.6 – Configurations obtenues par optimisation pour une cible de rayon 0.66mm située sous la cathode



FIGURE 3.6 – Erreur relative entre les seuils d'activation du cas monofasciculaire comparé au cas multifasciculaire. Diamètre de fibre  $2.5\mu m$ .

Le modèle monofasciculaire sous-estime globalement les seuils d'activation, excepté pour les configurations ST, TT et TTST où une surestimation des seuils est observée au centre du nerf. L'erreur moyenne est homogène en fonction de la durée de stimulation pour les configurations Ring et TLR (-30%) et TTR (-31%). Pour ces mêmes configurations, la différence moyenne entre PW=10µs et PW=100µs est inférieure à 1%. L'erreur moyenne diminue en fonction de la durée de stimulation pour TT (-27% pour PW=10µs, -18% pour PW=100µs) et TTST (-27% pour PW=10µs, -19% pour PW=100µs) mais augmente pour ST (-33% pour PW=10µs, -42% pour PW=100µs). L'erreur est représentée entre -100% et 100% mais l'erreur maximale observée sur les zones centrales peut atteindre -1746% pour la configuration ST, -378% pour la configuration TT, -405% pour la configuration TTST. Ces valeurs peuvent sembler conséquentes mais sont liées à la définition de l'erreur relative (Voir Chapitre 5, Section 5.1.1).

## MOS2SENS

La méthode de calcul des champs de potentiels et l'algorithme d'optimisation ont fait l'objet d'une création d'une suite logiciel nommé MOS2SENS [DALI et collab., 2016], déposé à l'APP (Agence pour la Protection des Programmes) sous l'identifiant IDDN.FR.001.490036.000.S.P.2014.000.31230.

Le premier logiciel "Modélisation" (Annexe, Fig. A.1) est divisé en 7 fonctionnalités :

- Définition des paramètres géométriques du modèle de nerf
- Définition des paramètres géométriques de la grille représentant les axones
- Définition des conductivités des milieux
- Définitions des paramètres géométriques de l'électrode CUFF
- Création du modèle
- Visualisation du modèle généré
- Calcul de la matrice de transfert

L'utilisateur peut créer des modèles de nerfs à géométrie cylindrique (3 couches maximums) et des électrodes Cuff multicontacts à 3 rangées. Il est possible de définir un nombre quelconque de contacts sur les rangées, et régler leur dimensions. Il est également possible de modéliser des contacts non uniformément répartis, ce qui correspond par exemple à une électrode dont le diamètre est trop réduit par rapport au nerf (Annexe, Fig. A.1). Le calcul des champs est effectué avec le logiciel open source OpenMEEG [GRAMFORT et collab., 2010] avec la méthode BEM. Les milieux sont considérées isotropes.

Dans le second logiciel "Optimisation", les résultats des champs de potentiels obtenus via OpenMEEG ou Comsol sont importés. L'utilisateur défini une cible dans l'endonèvre, choisi un diamètre d'axone, une durée de stimulation, et une configuration multipolaire (prédéfinie ou non), puis calcule les indices *SI*, R*ob* et *Eff*. Il est possible de choisir entre 7 diamètres de fibres différents : 5µm, 7.5µm, 10µm, 12.5µm, 15µm, 17.5µm et 20µm, 4 durées de stimulation (10, 25, 50, 100).

L'algorithme d'optimisation de MOS2SENS est une extension de l'algorithme défini *supra*.

En effet, dans MOS2SENS, plusieurs degrés de libertés sont possibles. Par défaut, tous les contacts externes sont considérés courts-circuités, et le courant sur les anodes adjacentes symétrique. Ces contraintes peuvent être levées. Des symétries plus faibles peuvent être instaurées : court-circuits des contacts externes en ligne, libération de la symétrie en courant des contacts adjacents. De plus, tous les contacts peuvent être considérés de manière

autonome, la recherche du courant optimal se fait alors sur chaque contact indépendamment. A titre d'exemple, libération des contraintes peut être utile pour trouver des solutions optimales pour des cibles situées entre deux cathodes.

#### Conclusion et validation expérimentale

Le schéma global de calcul présenté est une méthode efficace pour déterminer la répartition de courant optimale en fonction d'une cible spatiale, d'une durée de stimulation, et d'un diamètre de fibre à privilégier.

Dans le cadre du projet Intense, le travail d'optimisation a été réalisé afin d'améliorer la sélectivité fonctionnelle cardiaque, tout en limitant les effets indésirables. Les contraintes expérimentales ne nous permettant pas de tester toutes les configurations décrites *supra*, nous avons sélectionné celles qui nous paraissaient les plus pertinentes selon les critères de sélectivité, efficacité et robustesse. La configuration Ring a été choisie en tant que configuration de référence. En outre, nous avons sélectionné la configuration TLR pour son efficacité et la configuration TT pour sa robustesse, quelle que soit la taille de la cible. La configuration TTR a été choisie car, pour les deux tailles de cibles testées, le diamètre de  $2.5\mu m$  (correspondant aux fibres A  $\delta$  et B) et la durée de stimulation choisie, elle semble être un parfait compromis entre les critères de sélectivité, efficacité et robustesse.

# 3.3 Validation expérimentale : stimulation sélective du nerf vague à visée cardiaque

La stimulation du nerf vague est connue pour agir efficacement contre les crises d'épilepsie [DEGIORGIO et collab., 2000; HANDFORTH et collab., 1998], particulièrement chez les patients résistants aux médicaments [MORRIS et collab., 1999]. Mais depuis quelques années, la stimulation du nerf vague est aussi étudiée pour le traitement des troubles cardiaques ([DE FERRARI et collab., 2011; KOBAYASHI et collab., 2013; SCHWARTZ et DE FER-RARI, 2009; TOSATO et collab., 2006]) et l'obésité morbide [GUIRAUD et collab., 2016]. Le projet INTENSE, dans le cadre de ma thèse, adresse ces deux applications.

Dans le cas de l'application cardiaque, l'une des raisons du succès mitigé des études cliniques réside dans l'impossibilité d'appliquer une stimulation de forte amplitude sans générer d'effets indésirables rédhibitoires. Plus en détails, il existe deux types de fibres cardio-inhibitrices efférentes dans le nerf vague : les fibres myélinisées B (A  $\delta$ ) et les fibres C non myélinisées ([JONES et collab., 1998]). Mais, il existe également un nombre élevé d'autres fibres dans le nerf qui peuvent induire des effets secondaires. En particulier, l'activation des fibres A afférentes est impliquée dans la suppression des convulsions dans le cas de crises épileptiques ([ANHOLT et collab., 2011]), les fibres A efférentes se ramifient également vers les nerfs laryngés et peuvent conduire à de l'enrouement ([RAMSAY et collab., 1994]). D'autres effets secondaires ont été rapportés, notamment le changement de voix, la toux, l'essoufflement, les maux de tête, les douleurs au cou, la dysphagie et la douleur [SACKEIM et collab., 2001]. Ainsi, il est souhaitable d'activer sélectivement une population spécifique de fibres nerveuses pour obtenir des effets plus ciblés conduisant à une thérapie améliorée (amélioration du ratio effet thérapeutique versus effets indésirables). Cette tâche est complexe, car les seuils d'activation des fibres B et C sont environ 2-3 et 10-100 fois supérieurs, respectivement, que le seuil des fibres A ([CASTORO et collab., 2011]). Il est très difficile ([QING et collab., 2015; VUCKOVIC et collab., 2008]), voire impossible d'éviter l'activation des fibres A dans un contexte clinique; le réglage des paramètres étant bien plus contraint qu'en expérimentation pré-clinique.



FIGURE 3.7 – Représentation schématique de l'ECG avec les ondes P, Q, R, S, T et définition des intervalles PQI, RRI.

Plutôt qu'utiliser une sélectivité au type de fibre, délicate à régler, une autre approche consiste à cibler la stimulation à une zone du nerf vague, en partant de l'hypothèse d'une organisation spatiale des fonctions ciblées. D'après nos recherches, seuls [ORDELMAN et collab., 2013] et [PLACHTA et collab., 2014] ont étudié des techniques de stimulation spatiale pour le nerf vague à visée cardiaque.

Dans l'étude d'Ordelman et collab. [ORDELMAN et collab., 2013], la stimulation est effectuée sur le nerf vague cervical gauche de modèles porcins anesthésiés. Deux types

d'électrodes sont utilisées : une électrode Cuff composée de trois anneaux (Configuration tripolaire Ring) et une électrode Cuff multipolaire (3 rangées de 4 contacts chacune). Les configurations appliquées sur la Cuff multicontacts sont bipolaires, et appliquées uniquement sur les contacts centraux.

Les deux types d'électrodes Cuff ont été comparés par rapport à leurs effets relatifs sur les intervalles RRI et PQI (Fig. 3.7), ainsi que sur la contractilité ventriculaire gauche (LVC) et la pression ventriculaire gauche (PLV) chez 7 porcs.

Leur résultats indiquent que la configuration bipolaire optimale affecte significativement RRI, PQI, LVC et PLV, alors que la stimulation avec l'électrode Cuff tripolaire Ring affecte seulement RRI et PQI. Les paramètres cardiovasculaires qui pourraient être significativement influencés varient également entre les configurations bipolaires.

Dans une étude ultérieure sur modèle porcin éveillé [ORDELMAN, 2012], Ordelman a démontré que le seuil en courant provoquant les d'effets indésirables était environ 10 fois supérieur avec configurations bipolaires qu'avec avec la configuration Ring. Autrement dit, l'utilisation d'électrode multipolaire peut drastiquement limiter les effets indésirables engendrés par la stimulation.

L'étude de Plachta et collab. [PLACHTA et collab., 2014] est réalisée sur le nerf vague gauche de 5 rats, la stimulation est effectuée avec une électrode Cuff multipolaire composée de 24 contacts (3 rangées de 8 contacts). L'objectif est d'agir sur la pression sanguine (hypertension) tout en limitant les effets indésirables. Leurs résultats indiquent que la configuration tripolaire longitudinale diminue de la pression sanguine jusqu'à 60 % tout en limitant les effets secondaires sur la bradycardie et l'apnée.

Ces deux études corroborent l'hypothèse d'une sélectivité fonctionnelle des fonctions cardiaques.

## 3.3.1 Objectifs

Toutes les expérimentations sont menées sur des brebis implantées sur le nerf vague cervical droit avec une électrode Cuff multipolaire à 12 contacts. Les trois études expérimentales présentées ont pour objectif d'examiner la pertinence de l'utilisation de configurations multipolaires dans le contexte de stimulation du nerf vague. Nous souhaitons également évaluer la pertinence des résultats de modélisation, même sans la connaissance *a priori* de la structure du nerf, dans un contexte clinique.

Enfin, nous souhaitons déterminer si la configuration TTR montre des caractéristiques compatibles avec une utilisation clinique.

Les deux premières séries expérimentales sont réalisées sur sujets anesthésiés, la troisième série établi le suivi vigile sur sujets éveillés. La première série évalue les effets des configurations Ring, TLR, TTR et TT sur sujets infarctés. La seconde étude évalue l'effet et la stabilité de la TTR, TT et Ring à l'implant et à l'explant. Enfin, la troisième série expérimentale évalue la fréquence des effets indésirables provoquées par la configuration Ring et TTR. Le nombre de configurations testées est réduit selon les résultats obtenus par les expérimentions précédentes.

# 3.3.2 Méthode

# Chirurgie

Les expérimentions sont menées sur des moutons (35 à 45kg, race "Île de France" sous l'agrément # CEEA34.AB.107.12 et 14-047 du comité d'éthique pour l'expérimentation animale. Les première et seconde expérimentations sont menées sur sujets anesthésiés, à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP), Université Paris Descartes, France. La troisième expérimentation est menée sur sujets conscients, implantés avec un dispositif de stimulation vagale chronique.

L'anesthésie est initiée avec un bolus de propofol (IV 4mg/kg). Une inhalation d'isoflurane (1,5%) est utilisée pendant la chirurgie de l'implantation de l'électrode puis remplacée par de l'étomidate (IV 100 $\mu$ g/kg/min) lors de la stimulation afin de limiter l'impact des médicaments sur les systèmes nerveux et cardiovasculaire autonomes. En complément, de la morphine chlorhydrate est injectée (IV 0,1 mg/kg) avant la chirurgie et 4 heures plus tard. Pendant toute la procédure, les sujets sont placés sous ventilation contrôlée.

L'électrode a les mêmes dimensions et les mêmes caractéristiques que celle décrite dans la partie modélisation (sous-section 3.2.3). Les impédances des contacts sont vérifiées avant stimulation dans chacune des études.

Les pulses utilisés pour les trois études sont biphasiques, asymétriques et équilibrés en terme de quantité de charge. Une décharge passive de 3.2ms est appliquée après le pulse de stimulation pour assurer un parfait équilibre des charges (Fig. <u>3.8</u>).



FIGURE 3.8 – Pulse biphasique équilibré en quantité de charge, utilisé lors des trois expérimentations. La première phase est une précharge anodique.

Le stimulateur est un prototype développé pour le projet [ANDREU et collab., 2009]. Les détails électroniques sorte du cadre de cette étude. Deux types de stimulateurs sont utilisés dans ce projet : un stimulateur externe, pour les expérimentations sur sujets anesthésiés (Proto 1.2), et un stimulateur implanté, pour l'expérimentation sur sujets éveillés (Proto 2.3).

Nous définissons une série(s) SNV comme une combinaison d'une configuration d'électrode parmi Ring, TTR, TT, TLR (Fig. 3.9) et des paramètres de stimulation (courant, nombre de pulses)

## Première série expérimentale : test aigus

L'objectif de cette étude pilote est de tester différentes configurations multipolaires sur une population de moutons ayant une insuffisance cardiaque induite. Les deux femelles incluses dans cette étude ont été infarctées afin de créer une insuffisance cardiaque significative. La stimulation multipolaire sur le nerf vague a été évaluée sous anesthésie, juste avant le sacrifice (9 mois après l'infarctus). Les sujets ont été implantés sur le nerf vague cervical droit avec une électrode Cuff multipolaire (Livanova, France), décrite *supra*.



TTR: Transverse Tripolar Ring cathode 0° to 270°

FIGURE 3.9 – Configurations utilisées lors des trois expérimentations sur modèle de brebis. Pour les configurations TTR, TT et TLR, 4 positions de cathode sont testées : 0°, 90°, 180°, and 270°.

Le stimulateur externe (Proto 1.2) délivre les configurations multipolaires suivantes : TT, TTR, TLR, Ring (Fig. 3.9). La gamme de courant testée est indiquée Tab. 3.7. Le courant est ajusté afin de provoquer un effet cardiaque significatif avec la configuration Ring de référence. La gamme de courant testée peut varier entre les sujets, mais les mêmes valeurs de courant sont testées pour chaque configuration sur un même sujet. Par exemple, 4 valeurs de courant ont été testées pour chacune des configurations sur le sujet 30308. Les paramètres de stimulation sont fixés comme suit : le pulse de stimulation a une durée de 0.24ms, la fréquence de stimulation est de 25.6Hz et 4 pulses par cycle cardiaque sont envoyés. Chaque série(s) SNV est délivrée durant des période ON de 60s et des périodes OFF de 30s sont appliquées entre chaque série(s) SNV. Ces paramètres sont technologie-dépendants et choisis pour être conformes avec d'autres séries expérimentales non décrites ici. l'ECG intracardiaque est mesuré afin d'évaluer l'effet de la stimulation sur la variation de RRI. Enfin, la pression ventriculaire est enregistrée. Tous les signaux sont recueillis par un système d'acquisition ADinstrument (Bella Vista, Australie).

Cette expérimentation préliminaire a permis de sélectionner les configurations que le stimulateur implantable (Proto 2.3) peut gérer.

TABLEAU 3.7 – Configurations et gammes de courant testées en expérimentation aiguë : Ring - TTR - TT - TLR. Sur l'anneau central, 4 positions de cathode sont possibles pour les configurations TTR, TT et TLR

Animal ID	Configurations	Valeurs de courant (mA)
30308	Ring - TLR- TTR - TT	0.4; 0.8; 1.2; 2
30199	Ring - TTR - TT	0.2;0.4

## Deuxième série expérimentale : tests implant-explant

L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets des configurations multipolaires TTR, TT et Ring sur la variation de RRI ( $\Delta$ RRI, Eq. 3.10) et la stabilité des effets sur le long terme. Six moutons sains sont implantés de manière chronique avec un système de neuromodulation incluant les modules suivants :

- Une sonde cardiaque dans le ventricule droit (SonR, Livanova)
- Une Cuff multipolaire sur le nerf vague cervical droit (prototype, Livanova)
- Une stimulateur implanté, (Proto 2.3)

Le stimulateur est capable de délivrer une stimulation vagale synchronisée avec les événements ventriculaires détectés par la sonde SonR. Chaque sujet est explanté 3 mois après l'implantation. Le stimulateur implantable (Proto 2.3) est utilisé pour les tests éveillés (troisième expérimentation).

Pour cette deuxième expérimentation sous anesthésie, le stimulateur externe (Proto 1.2) est utilisé à l'implant et à l'explant. Les configurations Ring, TTR et TT sont programmées dans le stimulateur (Fig. 3.9).

Les paramètres de stimulation sont les suivants : 1 pulse est délivré par cycle cardiaque, la durée de stimulation est de 0.3ms avec un délai de 16ms entre la détection de l'activité ventriculaire et la stimulation. Chaque série(s) SNV est délivrée pendant une période ON de 16s et une période OFF de 44s est appliquée entre chaque chaque série(s) SNV.

Comme pour la première expérimentation, toutes les valeurs de courant de la Tab. 3.8 sont testées pour chaque configuration. 4 à 7 série(s) SNV sont testées par sujet, pour un total de 270 tests. Durant ces tests, un mouton (40436) a été stimulé avec 4 pulses par cycle cardiaque. Nous décidons de ne pas l'inclure dans le reste de l'étude implant-explant.

Animal ID	Configurations	Valeurs de courant testées
		pour toutes les configurations (mA)
40270	Ring; TTR; TT	0.4; 0.8
40436		résultats non inclus ici
40390	Ring; TTR; TT	0.2; 0.4; 1
40406	Ring; TTR; TT	0.4; 0.6; 0.8; 1.2
50174	Ring; TTR; TT	0.6;1;1.5
50151	Ring; TTR; TT	0.2; 0.4; 1; 1.5

TABLEAU 3.8 - Configurations testées à l'implant et explant sur brebis : Ring - TTR - TT

## Troisième série d'expérimentation : tests chroniques éveillés

Durant les 3 mois de phase chronique, le dispositif implantable est utilisé sur les 6 moutons (Sujets identiques à la deuxième expérimentation). Les effets secondaires sont évalués chez les sujets éveillés avec les configurations TTR et RING ((Fig. 3.9). Cette troisième étude a trois objectifs :

- Évaluer les effets de la TTR et de la configuration Ring sur  $\Delta$ RRI (Eq. 3.10)
- Identifier les facteurs expérimentaux qui influence la variation de RRI
- Évaluer la fréquence d'apparition des effets secondaires avec les deux configurations ainsi que le lien entre les effets secondaires et les paramètres de stimulation (courant, nombre de pulses)

Les résultats sont obtenus pour 5 moutons sur 6 (l'enregistrement n'a pas été possible pour le mouton 50151). 3 à 6 série(s) SNV sont testées par sujet pour un total de 258 tests. Durant la stimulation, les sujets sont surveillés par des opérateurs qui recensent les effets secondaires provoqués par la stimulation. Un mode "Scan" implémenté dans le stimulateur permet de lancer automatiquement les stimulations pré-programmées.

Durant le Scan, le RRI est enregistré automatiquement dans un format propriétaire. Au

cours du protocole, tous les moutons ont été stimulés par les mêmes paramètres de courant et le même nombre d'impulsions (Tab. 3.9), les série(s) SNV sont lancées en mode aléatoire.

Les paramètres de stimulation sont programmés selon les caractéristiques suivantes : la durée de stimulation est de 0.3ms avec un délai de 16ms entre la détection de l'activité ventriculaire et la stimulation. Chaque série(s) SNV est délivrée pendant une période ON de 30s et une période OFF de 30s est appliquée entre deux série(s) SNV.

Au cours de chaque série(s) SNV, la présence ou l'absence d'effets indésirables est notifiée manuellement par l'opérateur. Les effets indésirables sont définis comme suit : toux, éternuement, démangeaisons et gêne dans la région du cou caractérisées par des mouvements anormaux de la tête ou nécessité de se frotter sur les barres de la cage. L'intensité des effets indésirables n'a pas été quantifiée.

TABLEAU 3.9 – Paramètres testés pour toutes les configurations au cours des expérimentations chroniques sur brebis éveillées

Courant total	Nombre de pulses
délivré (mA)	
1	1
1.5	1
2	1
1	2
2	2
2.5	2
3	2
3	3

#### Indices empiriques et analyse statistique

Le critère de variation du RRI,  $\Delta$ RRI, est utilisé dans les trois série expérimentales afin d'évaluer les effets des configurations multipolaires et de les comparer entre elles.  $\Delta$ RRI est calculé en fonction de la configuration (C), de l'amplitude du courant de stimulation (I<sub>stim</sub>), et de la position de la cathode sur l'anneau central de l'électrode Cuff à 0°, 90°, 180 °, et 270° (angle).  $\Delta$ RRI est défini par l'équation 3.10 :

$$\Delta \operatorname{RRI}_{(C,I,angle)} = 100 \frac{m_{10} \overline{\operatorname{RRI}_{(C,I,angle)}} - m_{10} \operatorname{RRI}_{baseline}^*}{m_{10} \operatorname{RRI}_{baseline}^*}$$
(3.10)

avec  $m_{10}\overline{\text{RRI}_{stimulus}}$  la moyenne des 10 derniers RRI obtenus durant la période ON et  $m_{10}\overline{\text{RRI}_{baseline}}$  la moyenne des 10 derniers obtenus durant la période OFF précédente. Afin de comparer les résultats de notre étude théorique et de nos études expérimentales, nous redéfinissons nos indices de sélectivité et d'efficacité. En effet, l'organisation interne des fascicules est inconnue dans nos expérimentations, et aucun comptage de fibres n'est possible. Les index définis dans la section 3.2 doivent être recalculés de manière différente mais avec une signification similaire. Nous redéfinissons alors les critères empiriques comme suit :

$$SI^{a}_{(C,I,angle)} = \frac{\Delta RRI_{(C,I,angle)} - \overline{\Delta RRI_{(C,I,i\neq angle)}}}{\sum_{angle} \{\Delta RRI_{(C,I,angle)}\}}$$
(3.11)

$$SI_{(C,I)} = max_{angle} \{ SI^a_{(C,I,angle)} \}$$
(3.12)

La sélectivité (*SI*) est un bon indicateur pour quantifier la capacité d'une configuration à atteindre une sélectivité fonctionnelle avec une seule conformation angulaire de la cathode. La sélectivité est maximale lorsqu'elle est égale à 1, c'est à dire qu'un seul contact parmi les 4 est capable de modifier significativement la valeur de  $\Delta$ RRI.

$$Eff_{(C,I)} = \frac{max\{\Delta RRI_{(C,I)}\}}{\Delta RRI_{(Ring,I)} + max\{\Delta RRI_{(C,I)}\}}$$
(3.13)

l'efficacité (*Eff*) est définie comme la capacité d'une configuration multipolaire à générer une augmentation de  $\triangle$ RRI par rapport à la configuration de référence Ring, à la même amplitude de courant. Si la configuration testée a le même effet que Ring, *Eff*= 0.5. Si l'effet de la configuration affecte deux fois mois  $\triangle$ RRI que Ring à la même amplitude de courant, *Eff*= $\frac{1}{3}$ . Enfin, si l'effet de la configuration affecte deux fois plus  $\triangle$ RRI que Ring à la même amplitude de courant, *Eff*= $\frac{2}{3}$ .

Les gammes de courant testées dans chaque série expérimentale étant restreintes, le critère de robustesse est moins significatif dans ce contexte et ne peut pas être estimé avec une formule simplifiée.

Concernant la deuxième série expérimentale, une première session de tests est effectuée lors de la chirurgie à l'implantation et une deuxième session à la fin du protocole à l'explantation, 3 mois plus tard. Cette étude nous permet de comparer l'évolution des résultats avec le temps.

Les données sont triées pour l'analyse : pour une configuration multipolaire donnée, la position 1 (TTR1, TT1) correspond à la position de la cathode où l'effet sur  $\Delta$ RRI est le plus faible, et la position 4 (TTR4, TT4) correspond à la position de la cathode où l'effet sur  $\Delta$ RRI est le plus élevé.

L'analyse statistique est réalisée sur  $\triangle$ RRI pour les configurations Ring, TT et TTR, pour chaque sujet et chaque position de cathode. Ces analyses sont fondées sur la méthode utilisée dans l'étude de Ordelman et collab.[ORDELMAN et collab., 2013].

La normalité des données est évaluée avec un test de Shapiro-Wilk : les données  $\Delta$ RRI testées (implant et explant) n'ayant pas une distribution normale, nous utilisons par la suite des tests non-paramétriques. De plus, les effets médians seront calculés plutôt que les effets moyens.

Un test de Wilcoxon univarié est appliqué pour évaluer l'effet de la stimulation, c'est-àdire une variation significative  $\Delta$ RRI. Afin de quantifier la sélectivité, c'est-à-dire la capacité d'atteindre la valeur la plus élevée de  $\Delta$ RRI avec une position cathodique, nous comparons chaque conformation angulaire pour une configuration multipolaire donnée avec un test de Wilcoxon apparié.

Nous définissons ensuite TTR optimal (TTR4) et TT optimal (TT4) comme la position de cathode qui engendre la variation positive la plus importante sur  $\Delta$ RRI.

Afin d'évaluer l'efficacité, nous comparons l'effet de TTR4 et TT4 avec l'effet de la configuration Ring sur  $\triangle$ RRI. Pour toutes nos analyses statistiques, nous considérons comme significatif un seuil statistique (*p-value*) inférieur de 5%. En cas de tests multiples, une correction de Bonferroni est appliquée. Les *p-value* présentées dans la section résultat incluent cette correction et doivent être comparée au seuil de significativité de 5%. Des analyses statistiques similaires sont effectuées sur les indices *SI* et *Eff*. Les données de la troisième série expérimentale sont triées de la même manière que celles de la seconde série.

La première étape consiste à évaluer les effets des configurations sur la variation de  $\Delta$ RRI et de quantifier les différences entre ces configurations. Nous utilisons pour cela les mêmes méthodes statistiques que celles décrites *supra*.

La seconde étape consiste à identifier les facteurs expérimentaux qui ont une influence sur  $\Delta$ RRI. Cette analyse est réalisée par une Anova sur les données transformées en rangs. La troisième étape consiste à évaluer la fréquence d'apparition des effets indésirables pour Ring et TTR optimale (TTR4). Nous souhaitons également évaluer le lien entre les effets secondaires, les paramètres de stimulation (amplitude de courant, nombre de pulses) et les conditions d'expérimentation (variation inter-sujets).

Nous utilisons un test Chi-deux afin d'examiner l'indépendance des variables deux à deux, ainsi que des tables de contingences pour évaluer le lien entre plusieurs facteurs. En cas de tests multiples, nous appliquons une correction de Bonferroni. Les *p-value* présentées dans la section résultat incluent cette correction et doivent être comparées au seuil de significativité de 5%.

## 3.3.3 Résultats

## Première série expérimentale : résultats aigus

Les effets de TLR, TTR et TT sont comparés à la configurations Ring pour les sujets 30308 et 30199. *SI, Eff* sont présentées Tab. 3.10. L'indice de sélectivité maximal est obtenu avec la configuration TT : 1 à 0.4mA pour le sujet 30308, 0.71 à 0.2mA pour le sujet 30199. La configuration TT ne semble pas affecter significativement  $\Delta$ RRI comparé à la configuration Ring pour les deux sujets (0.15 < E*f f* < 0.51). SI = 1 indique que la configuration TT est capable d'induire un effet notable sur  $\Delta$ RRI avec une seule position de cathode, les autres positions de cathode ne produisant quasiment pas de changement. TTR semble aussi efficace que Ring (0.43 < E*f f* < 0.54) et *SI* est meilleur aux faibles amplitudes de courant : 1 à 0.4mA pour le sujet 30308, 0.71 à 0.2mA pour le sujet 30199. Concernant le sujet 30308, la stimulation avec la TLR présente un faible indice de sélectivité (0.01 < SI < 0.11) mais cette configuration est aussi efficace sinon plus que la Ring (0.5 < E*f f* < 0.61). Comme *SI* est relativement bas pour TLR et conformément aux études numériques 3.2, cette configuration est exclue du reste des expérimentations.



TABLEAU 3.10 – Indices *SI, Eff* déterminés pour l'expérimentation aiguë sur brebis.

#### Deuxième série expérimentale : implant-explant



FIGURE 3.10 – Effets médians des configurations sur  $\Delta$ RRI pour **A.** la seconde expérimentation (sujets anesthésiés) et **B.** la troisième expérimentation (sujets conscients). A noter que l'effet de la configuration Ring sur  $\Delta$ RRI est quasi inexistant sur les sujets conscients.

La Fig. 3.10 **A** représente les effets médians des configurations sur  $\triangle$ RRI à l'implant et à l'explant. Dans le cas de l'implant, les résultats statistiques démontrent que la configuration Ring et la configuration TTR affectent significativement  $\triangle$ RRI quelle que soit la position de la cathode pour TTR (*p*-*value* < 0.05). La valeur médiane de  $\triangle$ RRI de la configuration Ring est 1.5 à 1.8 fois supérieure à celle de la configuration optimale TTR4 (11.90 % vs 7.73% à l'implant, 12.83% vs 7.09% à l'explant). Ces différences sont significatives (Test de Wilcoxon apparié, *p*-*value* < 0.01).

La configuration TT affecte également significativement  $\Delta$ RRI excepté pour une position de cathode qui n'a pas produit d'effet significatif (TT1). A l'explant, les mêmes observations peuvent être faites, excepté pour deux positions de cathode de TT (TT1, TT2) qui n'ont pas produit un changement significatif de  $\Delta$ RRI et une position de TTR (TTR1).

Pour toutes les configurations et toutes les positions de cathode, les effets médians sur  $\triangle$ RRI sont restés similaires à l'implant et à l'explant (Tests multiples de Kruskall-Wallis p-value > 0.1), mais un doute persiste pour TTR1 car la p-value = 0.0951 est proche du seuil à 5%.

Pour TT et TTR, il existe toujours une position de cathode qui engendre un effet supérieur

à toutes les autres positions de cathode : TTR4, TT4 (tests multiples de Wilcoxon apparié, toutes les p-value < 0.01).

Les résultats indiquent que TTR4 est beaucoup plus efficace que TT4 (test de Wilcoxon apparié, p-value < 0.01). La différence médiane entre TTR4 et TT4 est de 4.40% à l'implant et 4.92% à l'explant.

Ces résultats sont ensuite complétés avec l'étude de la sélectivité et de l'efficacité maximales. La valeur médiane de *SI* et *Eff* (pour tous les sujets et amplitudes de courants) est reportée Tab. 3.11. Pour une configuration donnée, les analyses statistiques ne démontrent pas de différences significatives pour les deux indices à l'implant et à l'explant. Comme cette différence n'est pas significative, nos analyses statistiques sont effectuées sur les données implant et explant. TT est 25% plus sélective que TTR (test de Wilcoxon apparié, *p*-*value* = 0.04). En revanche TTR est 19% plus efficace que TT (test de Wilcoxon apparié, *p*-*value* < 0.01).



TABLEAU 3.11 – Évaluation de la médiane, 1er et 3ème quartiles de *SI* et *Eff* pour les configurations TTR et TT.

## Troisième série expérimentale : tests chroniques éveillés

**Effets des configurations sur**  $\Delta$ **RRI** Les effets des configurations sur  $\Delta$ RRI sont reportés Fig. 3.10. Pour cette analyse, les données ne sont pas différenciées selon le nombre de pulse ou l'amplitude en courant.

Des tests multiples de Wilcoxon univariés ont démontré que 3 positions de cathode de TTR ont un effet significatif, positif ou négatif, sur  $\Delta$ RRI (*p*-*value* < 0.01).

Deux positions de cathode ont engendré un effet positif : TTR3 (médiane +5%) et TTR4 (médiane +12.5%) tandis qu'une position de cathode a engendré un effet négatif : TTR1 (médiane -6%).

Les résultats statistiques ont démontré que les effets de Ring et TTR1 sur  $\triangle$ RRI n'étaient pas significatifs (*p*-*value* = 1).

En comparant les configurations les unes par rapport aux autres, on remarque que TTR4 et TTR3 ont plus d'effet sur  $\triangle$ RRI que toutes les autres configurations, y compris la configuration Ring. TTR4 est définie comme la configuration optimale.

**Influence des facteurs sur**  $\Delta$ RRI L'influence des facteurs expérimentaux (variabilité intersujet) et des paramètres de stimulation (amplitude du courant, nombre de pulses) sur  $\Delta$ RRI sont analysés pour chaque configuration. Comme les hypothèses de l'Anova ne sont pas vérifiées (normalité, variance), l'analyse est effectuée sur les données transformées en rang. Les résultats indiquent une forte dépendance entre la variation de  $\Delta$ RRI et le sujet étudié (*p*-*value* < 0.01). Le lien entre la configuration et la variation de  $\Delta$ RRI est également confirmé. En revanche, il n'y a pas de preuve statistique sur l'influence du nombre de pulses et des amplitudes de courant testées sur la variation de  $\Delta$ RRI.



FIGURE 3.11 – Effets secondaires obtenus avec la configuration optimale TTR et Ring en fonction de l'amplitude en courant

**Évaluation des effets secondaires, influence des paramètres expérimentaux** Dans cette section, nous évaluons la fréquence d'apparition des effets secondaires entre TTR4 et Ring, ainsi que le lien entre effets secondaires et paramètres de stimulation.

Les résultats indiquent que l'amplitude en courant, la configuration et le nombre de pulses sont fortement corrélés avec l'apparition d'effets secondaires (p-value < 0.01). Cependant, un doute subsiste quant au lien entre sujet et effets indésirables, comme la p-value est proche du seuil à 5% (p-value = 0.08).

La fréquence de distribution des effets indésirables est examinée en fonction de sa dépendance factorielle. Pour toute la gamme de courant et nombre de pulse, 44.2% des effets indésirables apparaissent avec la configuration Ring, tandis que seulement 16.9% apparaissent avec la configuration TTR4.

La table de contingence (Tab. 3.12) représente la fréquence de distribution des effets indésirables en fonction de la configuration et du nombre de pulses. Les résultats indiquent que la fréquence des effets secondaires augmente considérablement avec le nombre de pulses, et sont au moins deux fois plus présents avec la configuration Ring qu'avec la configuration TTR4.

La répartition des effets secondaires en fonction de l'amplitude du courant et de la configuration est représentée sur la Fig. 3.11. Globalement, les effets secondaires augmentent avec l'amplitude en courant, excepté pour TTR4 à 3mA. Pour 1mA, la fréquence des effets secondaires est identique entre TTR4 et Ring (5.3 %). La différence entre TTR4 et Ring apparaît lorsque le courant augmente.

nombre de pulses	nombre d'essais	configuration	effets secondaires
ln	57	RING	14%
Ip	57	TTR4	3.5%
2n	77	RING	53.2%
2p		TTR4	20.8%
3n	20	RING	95%
John	20	TTR4	40%

TABLEAU 3.12 – Table de contingence entre le nombre de pulses, la configuration et les effets secondaires au cours des tests chroniques sur brebis éveillées.

# 3.4 Modélisation de la double sélectivité

# 3.4.1 Contexte et objectif de l'étude

En stimulation électrique conventionnelle, l'utilisation d'un pulse rectangulaire provoque le recrutement des axones (fibres) de large diamètre avant ceux de diamètre inférieur (recrutement inverse). Cela peut engendrer des effets indésirables tels que la fatigue musculaire précoce ou dans le cas de la stimulation du nerf vague, la contraction des muscles laryngés.

Nous avons évoqués au chapitre 2.1.4 différentes techniques utilisées pour atteindre la sélectivité au diamètre de fibre. Parmi elles, la technique du prépulse [GRILL et MOR-TIMER, 1997] qui modifient l'excitabilité des fibres nerveuses en augmentant significativement les seuils des fibres de grands diamètres par rapport aux fibres de diamètres inférieurs. Cette technique a été validée dans les expérimentations sur le nerf sciatique du chat [GRILL et MORTIMER, 1997] et du rat [VAN BOLHUIS et collab., 2001]. L'étude des prépulses a été effectuée avec des configuration d'électrodes telles que la cathode ponctuelle [GRILL et MORTIMER, 1997], et en tripolaire longitudinale (TL) [DEURLOO et collab., 2001]. À notre connaissance, aucune autre configuration multipolaire n'a été associée à cette technique. Dans ce contexte, l'objectif de la présente étude est d'allier sélectivité spatiale et sélectivité au diamètre de fibre pour en privilégier la stimulation des fibres d'un diamètre défini dans une zone cible. La technique des prépulses sera combinée avec différentes configurations multipolaires spatialement sélectives. L'idée est de tenter d'exploiter au mieux les capacités de la stimulation neurale utilisant des Cuff multicontacts. Cette ouverture offrirait en effet des perspectives inédites vers une stimulation plus ciblée encore, dans le cas où les effets secondaires sont trop importants mais induits par des fibres de diamètre différent - des fibres visées pour la thérapie - et localisées à un endroit différent dans le nerf.

# 3.4.2 Technique des prépulses

## Définition et étude des prépulses dans un milieu infini

La technique des prépulses développée par Grill et Mortimer [GRILL et MORTIMER, 1997] consiste à utiliser des formes de pulse particulières afin d'activer des fibres nerveuses myélinisées loin de l'électrode sans exciter les fibres nerveuses proches de celle-ci. La forme d'onde est conçue pour inverser la courbe courant-distance, en exploitant les propriétés non linéaires des canaux ioniques de la membrane. Rappelons que pour un pulse rectangulaire classique, les fibres de petits diamètres ont des seuils d'activation plus hauts que les fibres de larges diamètres à même distance de l'électrode, et que les seuils d'activation augmentent lorsque la distance électrode-fibre augmente.

Dans l'étude menée par Grill et Mortimer, une fibre de diamètre 10µm et une fibre de diamètre 20µm sont modélisées dans un milieu isotrope, infini et homogène. l'électrode est représentée par un point source, la stimulation est monopolaire cathodique (cathode ponctuelle). La dynamique utilisée pour représenter les NDR de l'axone est celle du modèle CRRSS (Chapitre 2.3.1). La myéline est considérée comme un isolant parfait. La Fig. 3.12 illustre les trois formes d'onde modélisées, ainsi que les seuils d'activation des fibres en fonction de leur distance par rapport à l'électrode (cathode).

La Fig. 3.12 **A**, représente les seuils obtenus avec un pulse rectangulaire classique de durée 500 $\mu$ s. Les seuils d'excitation des fibres de diamètre 20 $\mu$ m sont plus bas que ceux des fibres de diamètre 10 $\mu$ m à distance équivalente de l'électrode.

La Fig. 3.12 **B** représente une forme composée d'un premier pulse nommé *prépulse* égal à 95% du seuil d'activation de la fibre de diamètre  $20\mu m$  (positionnée à 0.25mm de la cathode), suivi d'un pulse d'activation. Le prépulse a pour effet d'augmenter les seuils des deux fibres proches de l'électrode.

L'ajout d'un second prépulse, égal à 95% du seuil d'activation de la fibre de diamètre 20 $\mu$ m situé à 0.5mm de l'électrode pour effet d'inverser la courbe courant-distance de la fibre par rapport à l'électrode (Fig. 3.12 C). En effet, l'excitabilité de la fibre de diamètre 20 $\mu$ m diminue, le seuil d'activation pour ce diamètre de fibre augmente près de l'électrode jusqu'à 1mm, tandis que le seuil d'activation augmente moins pour la fibre de diamètre 10 $\mu$ m et devient inférieur au seuil d'activation de la fibre de diamètre 20 $\mu$ m situé à la même distance. Cette inversion demeure pour une distance électrode-fibre jusqu'à 1mm. Le recrutement des fibres est donc *naturel* pour les fibres proches de la cathode.

#### Mécanismes membranaires

Les mécanismes des prépulses sont relatifs à la dynamique des canaux ioniques de la membrane de l'axone (Chapitre 2.3.1). Dans le modèle CRRSS, utilisé dans l'étude de Grill et Mortimer, rappelons que seul le canal dynamique sodique est représenté, avec des portes m (variable d'activation) et h (variable d'inactivation).

La Fig. 3.13 issue de l'étude de Grill et Mortimer [GRILL et MORTIMER, 1995] représente les dynamiques membranaires lors de l'application d'un pulse dépolarisant de 100 $\mu$ s au dessus du seuil d'activation (Fig. 3.13 A1 à F1) et lors de l'application d'un prépulse de 500 $\mu$ s (Fig. 3.13 A2 à F2). A1 représente V<sub>m</sub> en fonction du temps et la génération d'un PA. B1 est la dynamique des portes d'activation *m* et d'inactivation *h* correspondantes. C1 représente le comportement des portes *m* et *h* sur un canal 100 $\mu$ s après le début de la stimulation. D1 est le changement de *m* et *h* durant la dépolarisation. E1 représente le comportement des portes *m* et *h* sur un canal 300 $\mu$ s après le début de stimulation. F1 est le changement de *m* et *h* durant la repolarisation.

A2 représente  $V_m$  en fonction du temps durant l'application du prépulse, le comportement RC de la membrane est visible en dessous du seuil d'activation (voir chapitre 2.3.1). B2 est la dynamique des portes d'activation m et d'inactivation h correspondantes. C2 représente le comportement des portes m et h sur un canal 100µs après le début du prépulse. D2 est le changement de *m* et *h*, 100µs après le début du prépulse. Durant l'application du prépulse court (100µs), la valeur de *m* augmente rapidement (>1000%) mais la valeur de *h* n'a pas le temps de diminuer suffisamment (20%) pour créer une augmentation du seuil d'activation. De ce fait, les petits prépulses, au lieu d'augmenter les seuils d'activation, favorisent l'excitabilité. E2 représente le comportement des portes *m* et *h* 



FIGURE 3.12 – Seuils d'activation en fonction de la distance électrode-fibre. **A** Seuils d'activation obtenus avec un pulse rectangulaire de durée 500µs. **B** Seuils d'activation obtenus avec un prépulse de 500µs suivi d'un pulse d'activation de 500µs. **C** Seuils d'activation obtenus avec deux prépulses de durée équivalente (500µs) et un pulse d'activation de 500µs. [GRILL et MORTIMER, 1997]

sur un canal 400µs après le début du prépulse. **F2** est le changement de *m* et *h* durant l'application d'un prépulse de longue durée (400µs). Les prépulses longs (>400µs) diminuent l'excitabilité des fibres sous la cathode : la valeur de *h* diminue drastiquement et la valeur de *m* n'est pas assez élevée pour engendrer un potentiel d'action, provoquant une augmentation des seuils d'excitations.



FIGURE 3.13 – **A1 à F1** Réponse de la membrane d'un axone à un pulse de courte durée (100µs), au dessus du seuil d'activation. **A2 à F2** Réponse de la membrane d'un axone à un prépulse dépolarisant de durée 500µs (en dessous du seuil d'activation). La description complète est dans le texte. [GRILL et MORTIMER, 1995]

## Étude des prépulses avec une électrode Cuff

L'étude de Deurloo et collab. [DEURLOO et collab., 2001] est une extension du principe des prépulses à l'électrode Cuff. Plutôt qu'une analyse temporelle des mécanismes ioniques comme celle effectuée par Grill et Mortimer, cette étude est une analyse complémentaire sur l'efficacité des prépulses dans un contexte spatial. Contrairement au modèle de Grill et Mortimer (milieu homogène isotrope infini), le nerf est représenté de manière plus réaliste : un volume conducteur hétérogène (multicouches) et anisotrope, entouré d'une électrode Cuff. Le modèle d'axone est le même que celui utilisé dans l'étude de Grill et Mortimer, des fibres de diamètre 10µm et 20µm sont modélisées avec des distances internoeuds de Ranvier de 1mm et 2mm respectivement.

L'analyse porte sur l'émission et la propagation potentiel d'action généré par la stimulation. La tension de membrane est analysée sur le nœud de Ranvier central, situé sous l'électrode et les nœuds adjacents.

Leurs résultats indiquent que l'effet des prépulses avec une stimulation monopolaire est

marginale dans le modèle de nerf réaliste. En effet, dans un milieu infini tel que celui représenté par Grill et Mortimer, la présence d'anodes virtuelles proche de la cathode va arrêter de la propagation des PA le long de l'axone par hyperpolarisation de la membrane : la présence de la longue gaine isolante de la Cuff va éloigner les sites d'apparition des anodes virtuelles. En revanche, l'utilisation de la configuration tripolaire longitudinale, composée d'une cathode centrale et de deux anodes adjacentes, provoquent une hyperpolarisation des nœuds adjacents si les contacts sont peu espacés entre eux.

Lorsqu'une distance de 1.125mm entre les contacts est modélisée, l'hyperpolarisation démarre sur les NDR voisins au nœud central. Le potentiel d'action des fibres proches de la cathode de diamètre 20µm et 10µm (distance internœuds de 2mm et 1mm respectivement) ne peuvent se propager. En augmentant l'espacement entre les contacts à 2.125mm, les seuils diminuent considérablement pour les deux fibres. En revanche, l'effet de blocage des prépulses s'évanouit pour la fibre de diamètre 10µm car une hyperpolarisation se produit sur le deuxième nœud.

En résumé, selon cette étude, la technique des prépulses avec une électrode Cuff multicontacts est possible pour une distance inter-contacts inférieures ou égale à deux fois la distance internœuds de Ranvier des fibres à bloquer.

## 3.4.3 Méthode

#### Modèle 3D et modèle d'axone

Dans cette étude, le modèle de nerf générique est composé d'un fascicule de diamètre 2.4mm entourant l'endonèvre, entouré d'un perinèvre d'épaisseur égale à 3% du diamètre du fascicule et d'un épinèvre de diamètre 1.8mm. une couche de liquide physiologique est modélisée entre l'électrode Cuff et l'épinèvre. L'électrode Cuff est composée d'un manchon en silicone d'épaisseur 500µm, ses contacts en platine sont disposés en 3 rangées de 4 contacts (12 contacts en tout). Chaque contact a une surface de  $0.4 mm^2$ , leur longueur selon l'axe z est de 0.3mm et leur largeur 1.32mm. La distance entre les contacts est de 1.5mm [DEURLOO et collab., 2001]. Les conductivités assignées sont les même que celles indiquées dans la Tab. 3.1. Le potentiel est calculé selon la méthode explicitée section 3.1. Sur Matlab, la grille représentant les axones et les NDR est réduite à une forme circulaire (épousant les contours du fascicule). Elle est composée de 333 fibres et 41 NDR par fibre. Les champs de potentiel calculés sont interpolés pour correspondre à l'espacement entre chaque NDR. Quatre diamètres de fibres sont modélisés : 5µm, 10µm, 15µm, et 20µm. Nous considérons que la distance inter-nœuds de Ranvier est proportionnelle au diamètre de l'axone (règle des 100D). La dynamique membranaire utilisée pour modéliser les NDR est celle du CRRSS à 37 °C et la myéline est considérée parfaitement isolante. Les seuils d'activation sont déterminés par dichotomie avec une précision de 1µA.

#### Nouvelle approche de la double sélectivité

Nous proposons une nouvelle méthode de stimulation, combinant l'utilisation de configurations multipolaires et une nouvelle forme d'onde composée de prépulses, afin d'atteindre la double sélectivité spatiale et au diamètre de fibre.

Le premier objectif est de limiter l'activation des fibres de diamètre 15µm et 20µm tout en favorisant l'activation des fibres de diamètre 10µm proches de la cathode. Pour cela, il faut augmenter les seuils d'activation des fibres de diamètre 15µm et 20µm situées sous la cathode. On part de l'hypothèse qu'augmenter les seuils d'activation des fibres de

diamètre 15µm augmentera les seuils des fibres de diamètre supérieurs. Nous souhaitons d'autre part obtenir une stimulation spatialement sélective par l'utilisation de configurations multipolaires.

Pour cela, on choisit deux configurations issues de la littérature : Ring, configuration de référence, et TT, configuration sélective et robuste.

Deux étapes sont nécessaires pour atteindre notre objectif :

- la première est de déterminer le nombre de prépulses nécessaires pour obtenir une inversion des seuils significative.
- la seconde est de déterminer la configuration ou la combinaisons de configurations multipolaires la plus efficace pour atteindre cette double sélectivité.

**Nombre de prépulses** L'objectif est de déterminer le lien entre le nombre de prépulses et la profondeur d'augmentation des seuils d'activation des fibres de large diamètre. Nous examinerons si cette profondeur varie entre deux configurations multipolaires.

En premier lieu, on considère que toutes les fibres du modèle ont un diamètre de 15 $\mu$ m. Pour une configuration donnée, par exemple, la configuration Ring, et un pulse de durée 500 $\mu$ s, on calcule l'état d'activation de toutes les fibres de diamètre 15 $\mu$ m en augmentant progressivement le courant. Le seuil d'activation retenu est celui de la première fibre activée (généralement la plus proche de la cathode).

On ajoute un deuxième pulse de durée 200µs. le courant injecté dans le premier pulse (prépulse) est égal à 95% du seuil d'activation calculé précédemment. On détermine à nouveau l'état d'activation des fibres de diamètre 15µm avec le second pulse en augmentant progressivement le courant. On réitère l'opération autant de fois que l'on veut augmenter le nombre de prépulses. le dernier pulse est toujours le pulse d'activation.

Dans cette première étude, deux configurations sont finalement testées : une configuration contenant des prépulses et un pulse d'activation en TT et une configuration contenant des prépulses et un pulse d'activation en Ring (Fig. 3.14). Sur la figure, PP*i* où  $i \in \mathbb{N}$ est le nombre de prépulses, ActP est le pulse déclenchant l'activation.

La durée des prépulses est fixée de manière à rester efficace tout en limitant la quantité de charge injectée. D'après l'étude Grill et Mortimer [GRILL et MORTIMER, 1997], le seuil d'activation augmente de 20% si le prépulse a une durée de 500µs et si le pulse d'activation a une durée au moins égale à 200µs. Nous ferons le choix de prendre un premier prépulse à 500µs, la durée des autres prépulses sera fixée à 200µs. Ce processus est répété avec des fibres de diamètre 5µm, 10µm, et 20µm.

**Sélectivité** La sélectivité spatiale ayant fait l'objet d'une étude précédente, seule la sélectivité au diamètre de fibre et la double sélectivité (spatiale et au diamètre de fibre) sont évaluées. 4 configurations sont testées (Fig. 3.15) :

- Configuration 1 : Tripolaire transverse de durée 500µs, sur une gamme de courant de 0.1mA à 2.3mA. Cette configuration est notre référence.
- Configuration 2 : Tripolaire transverse de durée 500µs sur une gamme de courant de 2.4mA à 4mA. Cette gamme de courant entraîne du blocage des fibres ayant un diamètre supérieur à 15µm. Elle est présentée à titre de comparaison avec les configurations prépulses.
- Configuration 3 : 4 prépulses (PP) en tripolaire transverse, suivi d'un pulse d'activation en tripolaire transverse (ActP). Le premier prépulse a une durée de 500µs, les suivants 200µs. Le pulse d'activation a une durée de 200µs.



FIGURE 3.14 – Configurations évaluées pour le choix du nombre de prépulses : la première est composée de prépulses et d'un pulse d'activation en TT et la seconde est composée de prépulses et d'un pulse d'activation en Ring.

 4 prépulses (PP) en Ring, suivi d'un pulse d'activation en tripolaire transverse (ActP). Le premier prépulse a une durée de 500µs, les suivants 200µs. Le pulse d'activation a une durée de 200µs.

Les prépulses des configurations 3 et 4 sont déterminés par rapport aux seuils d'activation des fibres de diamètre  $15\mu m$ , afin de favoriser l'activation des fibres de diamètre inférieur et spécifiquement des fibres de diamètre  $10\mu m$ .



FIGURE 3.15 – Configurations évaluées pour la double sélectivité

La sélectivité au diamètre de fibre est étudiée pour la gamme de courant spécifiée pour chaque configuration. Le nombre total de fibres activées est évalué pour chaque diamètre. La double sélectivité est évaluée pour une cible représentant 20% du nombre total fibre sous la cathode (Fig. 3.16). D'après les résultats de notre première étude sur le nombre de prépulses, nous ciblons uniquement la zone dans laquelle les prépulses sont effectifs.

Nous définissons l'indice de sélectivité SI suivant :

$$SI_D = N_{ca} - N_{nca} \tag{3.14}$$

où N<sub>ca</sub> est le nombre de fibres ciblées et activées, N<sub>nca</sub> le nombre de fibres non ciblées et activées, D le diamètre de la fibre considérée. *SI* est calculé pour chaque configuration et sa gamme de courant. Nous définissons un indice de sélectivité maximal pour les fibres de diamètres  $10\mu m$  : il s'agit de la valeur maximale de SI<sub>10</sub>.



FIGURE 3.16 – Coupe transversale représentant les fibres situées dans l'endonèvre. Les fibres ciblées pour la double sélectivité sont représentées en rouge, les fibres non-ciblées en bleu

## 3.4.4 Résultats

#### Nombre de prépulses

Les Fig. 3.17 et 3.18 représentent les seuils d'activations du pulse actif (ActP) des fibres de diamètre 10µm et 20µm en fonction de la distance par rapport à la cathode. La mention "0 prépulse" indique que la forme de pulse est rectangulaire classique, sans prépulse. Sur les deux figures, nous pouvons observer que les fibres de gros diamètre (20µm) ont des seuils d'activations plus bas que les fibres de plus faible diamètre (10µm) lors de l'application d'un pulse rectangulaire classique, ce qui est cohérent avec la Fig. 2.9 du chapitre 2. Nous considérons le changement du seuil (en %) par rapport au seuil obtenu avec le pulse rectangulaire classique (0 prépulse). Pour la configuration en TT (Fig. 3.17), l'ajout d'un prépulse de 200µs diminue légèrement le seuil d'activation de la fibre de diamètre 20µm (-8.7%) à une distance de 0.6mm de la cathode. Les seuils diminuent de manière plus prononcée à partir de 0.75mm (de -17 à -100%). De même, le seuil d'activation de la fibre de diamètre 10µm diminue (-20%) à 0.5mm. L'inversion est visible à partir de 2 prépulses, le seuil de la fibre de diamètre 20µm augmente de +117% à une distance de 0.5mm, tandis que le seuil d'activation diminue pour la fibre de 10µm (-33%). La profondeur d'inversion des seuils augmente avec le nombre de prépulse : 0.6mm pour 3 prépulses, 0.75mm pour 4 prépulses.

Concernant la configuration Ring (Fig. 3.18), pour un prépulse, le seuil augmente de 4.5% pour la fibre de 20µm et diminue de 21% pour la fibre de diamètre 10µm à 0.5mm. L'inversion est visible à partir de l'ajout d'un deuxième prépulse : le seuil de la fibre de diamètre 20µm augmente de 355% à une distance de 0.6mm alors que le seuil de la fibre de diamètre 10µm diminue de 32%. A partir de 3 prépulses, l'inversion de l'ordre de recrutement est visible jusqu'à 0.75mm et jusqu'à 0.85mm pour 4 prépulses. Les seuils de la fibre de diamètre 10µm diminuent jusqu'à 3 prépulses puis augmentent à partir de 4 prépulses. A noter que le seuil d'activation de la fibre de diamètre 20µm pour une distance très proche de la cathode (0.4mm) diminue drastiquement quelque soit le nombre de prépulses et la configuration (88.9%).

En résumé, l'inversion est possible à partir de 2 prépulses pour la configuration Ring et 3 prépulses pour la configuration tripolaire transverse. Le nombre de prépulses permet



FIGURE 3.17 – Seuils d'activation en fonction de la distance par rapport à la cathode obtenus avec des prépulses et pulse d'activation en TT

d'augmenter la profondeur sur laquelle les seuils sont inversés : jusqu'à 0.85mm pour la configuration Ring à 4 prépulses et 0.75mm pour la configuration tripolaire transverse à 4 prépulses. Pour les fibres de diamètre 20µm à proximité immédiate des cathodes, l'inversion n'est pas possible.



FIGURE 3.18 – Seuils d'activation en fonction de la distance par rapport à la cathode obtenus avec des prépulses et pulse d'activation en Ring

#### Sélectivité

Dans cette partie, les configurations 1 à 4 définies précédemment sont comparées en termes de double sélectivité. En nous fondant sur les résultats précédents, les configurations 3 et 4 contiennent chacune 4 prépulses pour obtenir une inversion de recrutement profonde. Les seuils d'activation des fibres (en mA) de diamètre 5µm, 10µm, 15µm et 20µm pour la gamme de courant spécifique à chaque configuration sont représentés sur

les Fig. 3.19, 3.20, 3.21, 3.22. Seul l'endonèvre est représenté. Dans le texte les distances sont données par rapport à la cathode (non représentée sur les figures).

La Fig. 3.19 représente la carte d'activation de la configuration numéro 1 sur une gamme de courant de 0.1 à 2.3mA. Nous pouvons observer que les seuils d'activation augmentent lorsque le diamètre des fibres diminue. Pour un courant donné, le nombre de fibre activées croit avec le diamètre. Par exemple, pour 1.5mA, 1.5% des fibres de de diamètre 5µm sont activées, 10.8% des fibres de 10µm, 15.9% des fibres de 15µm et 18.6% des fibres de 20µm.



FIGURE 3.19 – Seuils d'activation de la configuration 1, pour la gamme de courant de 1 à 2.3mA et les 4 diamètres de fibre étudiés.

La configuration 2 est identique à a configuration 1 mais les seuils sont représentés de 2.4mA à 4mA. (Fig. 3.20). Sur cette gamme de courant, les fibres de diamètre 15 $\mu$ m et 20 $\mu$ m proches de la cathode sont bloquées, ce qui donne lieu à une inversion de recrutement jusqu'à 0.85mm de la cathode. Les seuils d'activation des fibres augmentent peu avec la distance de la cathode : l'activation des fibres de diamètre 15 et 20 $\mu$ m est repoussée loin de la cathode, vers le centre du nerf. Pour un courant de 3mA, 8.1% des fibres de diamètre 5 $\mu$ m sont activées, 19.2% des fibres de 10 $\mu$ m, 19.8% des fibres de 15 $\mu$ m et 19.8% des fibres de 20 $\mu$ m.

La Fig. 3.21 représente les seuils en courant pour le pulse ActP de la configuration 3. Nous pouvons observer un blocage des fibres de diamètre  $15\mu$ m et  $20\mu$ m proches de la cathode. Les seuils d'activations augmentent drastiquement pour les fibres éloignées de la cathode : à un courant donné, il est possible d'activer des fibres de diamètre  $10\mu$ m en limitant l'activation des fibres de diamètre supérieurs. Pour 3mA, 8.1% des fibres de de diamètre  $5\mu$ m sont activées, 17.1% des fibres de  $10\mu$ m, 16.8% des fibres de  $15\mu$ m et 18.9% des fibres de  $20\mu$ m.

La Fig. 3.21 représente les seuils en courant pour le pulse ActP de la configuration 4. Nous pouvons observer un blocage des fibres de diamètre 15µm et 20µm proches de la cathode donnant lieu à une inversion de recrutement. Contrairement à la configuration 3, l'activation des fibres de diamètre 15µm et 20µm diminue de manière conséquente : A partir de 1.9mA, il y a plus de fibres de diamètre 10µm activées que des fibres de diamètres supérieurs. Pour 3mA, 8.1% des fibres de diamètre 5µm sont activées, 15.9% des fibres



FIGURE 3.20 – Seuils d'activation de la configuration 2, pour la gamme de courant de 2.4 à 4mA.



FIGURE 3.21 – Seuils d'activation de la configuration 3, pour la gamme de courant de 0.1 à 4mA. Le courant est indiqué pour le pulse d'activation.
de 10µm, 10.2% des fibres de 15µm et 13.8% des fibres de 20µm. A noter que les fibres de diamètre 20µm très proches des cathodes ont un seuil d'activation bas (inférieur à 1mA).



FIGURE 3.22 – Seuils d'activation de la configuration 4, pour la gamme de courant de 0.1 à 4mA. Le courant est indiqué pour le pulse d'activation.

La Fig. 3.23 représente le pourcentage d'activation total des fibres pour les configurations 2,3 et 4, pour un même courant appliqué au pulse d'activation. Pour la configuration 2, nous observons un pourcentage d'activation quasiment identique entre les fibres de diamètre 10µm, 15µm et 20µm. La même observation peut être faite pour la configuration 3. Cependant, pour un pulse d'activation égal à 3.9mA, on observe une diminution de la proportion de fibres de diamètre 15µm et 20µm au profit des fibres de diamètre 10µm. Pour les gammes de courant présentées, la configuration 4 active préférentiellement les fibres de diamètre 10µm. Il y a cependant légèrement plus d'activation pour les fibres de diamètre 20µm comparée aux fibres de diamètre 15µm.

Afin d'étudier à la fois la sélectivité spatiale et la sélectivité au diamètre de fibre, l'indice de sélectivité est calculé pour une cible située sous la cathode du pulse actif, équivalente à 20% de l'endonèvre. La Fig. 3.24 représente les indices de sélectivité SI<sub>D</sub> pour un courant d'activation qui maximise SI<sub>10</sub>. La configuration 1 recrutent les fibres ciblées dans l'ordre non-naturel. Les fibres de diamètre 15µm et 20µm sont majoritaires. Les configurations 2, 3 et 4 activent majoritairement des fibres de 10µm. La configuration 2 recrute 1.3 fois moins de fibres de diamètre 15µm que de diamètre 10µm et 1.8 fois moins de fibres de diamètre 20µm. La configuration 3 recrute 1.8 fois moins de fibres de diamètre 15µm que de diamètre 10µm et 2.8 fois moins de fibres de diamètre 20µm. Enfin, la configuration 4 est la plus sélective au diamètre de fibre : elle active 2.4 fois moins de fibres de diamètre 15µm que de fibres de diamètre 10µm et 16.8 fois moins de fibres de diamètre 20µm.

La configuration 1, qui recrutent les fibres ciblées dans l'ordre non naturel, a la plus faible quantité de charge (0.79 $\mu$ C). La quantité de charge totale injectée (prépulses et pulse) est plus faible pour la configuration 3 (1.38 $\mu$ C) que pour la configuration 2 (1.52 $\mu$ C). La configuration 4 est la plus consommatrice : la quantité de charge nécessaire pour obtenir une sélectivité maximum des fibres de diamètre 10 $\mu$ m est de 2.25 $\mu$ C.



FIGURE 3.23 – Pourcentage d'activation des fibres en fonction de la configuration et du courant appliqué au pulse d'activation



FIGURE 3.24 – Diagramme de sélectivité maximale pour la gamme de courant testée.

La configuration 4 est le meilleur compromis pour obtenir une double sélectivité spatiale et au type de fibre.

### 3.5 Références

- ANDREU, D., D. GUIRAUD et G. SOUQUET. 2009, «A distributed architecture for activating the peripheral nervous system.», Journal of neural engineering, vol. 6, nº 2, p. 026 001, ISSN 1741-2552. 75
- ANHOLT, T. A., S. AYAL et J. A. GOLDBERG. 2011, «Recruitment and blocking properties of the CardioFit stimulation lead.», Journal of neural engineering, vol. 8, n° 3, p. 034004, ISSN 1741-2552. 73
- CASTORO, M. A., P. B. YOO, J. G. HINCAPIE, J. J. HAMANN, S. B. RUBLE, P. D. WOLF et W. M. GRILL. 2011, «Excitation properties of the right cervical vagus nerve in adult dogs.», <u>Experimental neurology</u>, vol. 227, nº 1, p. 62–8, ISSN 1090-2430. 73
- CHOI, A. Q., J. K. CAVANAUGH et D. M. DURAND. 2001, «Selectivity of multiple-contact nerve cuff electrodes : A simulation analysis», <u>IEEE Transactions on Biomedical</u> Engineering, vol. 48, nº 2, p. 165–172, ISSN 00189294. 58
- CHOI, C. T. M. et S. S. LEE. 2006, «A new flat interface nerve electrode design scheme based on finite element method, genetic algorithm and computational neuroscience method», dans IEEE Transactions on Magnetics, vol. 42, p. 1119–1122. 59
- DALI, M., O. ROSSEL et D. GUIRAUD. 2016, «Fast simulation and optimization tool to explore selective neural stimulation», <u>European journal of translational myology</u>, vol. 26, nº 3. 71
- DE FERRARI, G. M., H. J. G. M. CRIJNS, M. BORGGREFE, G. MILASINOVIC, J. SMID, M. ZABEL, A. GAVAZZI, A. SANZO, R. DENNERT, J. KUSCHYK, S. RASPOPOVIC, H. KLEIN, K. SWEDBERG et P. J. SCHWARTZ. 2011, «Chronic vagus nerve stimulation : a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure», <u>European Heart Journal</u>, vol. 32, n° 7, p. 847–855, ISSN 0195-668X. 73
- DEGIORGIO, C., S. SCHACHTER, A. HANDFORTH, M. SALINSKY, J. THOMPSON, B. UTHMAN, R. REED, S. COLLIN, E. TECOMA, G. MORRIS et collab.. 2000, «Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures», <u>Epilepsia</u>, vol. 41, n° 9, p. 1195–1200. 73
- DEURLOO, K. E., J. HOLSHEIMER et P. BERGVELD. 2001, «The effect of subthreshold prepulses on the recruitment order in a nerve trunk analyzed in a simple and a realistic volume conductor model», <u>Biological cybernetics</u>, vol. 85, nº 4, p. 281–291. 58, 84, 87, 88
- GEDDES, L. et L. BAKER. 1967, «The specific resistance of biological material—a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist», <u>Medical and Biological</u> <u>Engineering and Computing</u>, vol. 5, nº 3, p. 271–293. 58
- GRAMFORT, A., T. PAPADOPOULO, E. OLIVI et M. CLERC. 2010, «Openmeeg : opensource software for quasistatic bioelectromagnetics», <u>Biomedical engineering online</u>, vol. 9, nº 1, p. 45. 71
- GRILL, W. M. et J. T. MORTIMER. 1995, «Stimulus waveforms for selective neural stimulation», <u>IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine</u>, vol. 14, nº 4, p. 375–385.
   85, 87

- GRILL, W. M. et J. T. MORTIMER. 1997, «Inversion of the current-distance relationship by transient depolarization», <u>IEEE Transactions on Biomedical Engineering</u>, vol. 44, n<sup>o</sup> 1, p. 1–9. 84, 86, 89
- GRINBERG, Y., M. A. SCHIEFER, D. J. TYLER et K. J. GUSTAFSON. 2008, «Fascicular perineurium thickness, size, and position affect model predictions of neural excitation», <u>IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering</u>, vol. 16, nº 6, p. 572–581, ISSN 15344320. 58
- GUIRAUD, D., D. ANDREU, S. BONNET, G. CARRAULT, P. COUDERC, A. HAGÈGE, C. HENRY, A. HERNANDEZ, N. KARAM, V. LE ROLLE et collab.. 2016, «Vagus nerve stimulation : state of the art of stimulation and recording strategies to address autonomic function neuromodulation», Journal of Neural Engineering, vol. 13, n° 4, p. 041 002. 73
- HANDFORTH, A., C. DEGIORGIO, S. SCHACHTER, B. UTHMAN, D. NARITOKU, E. TECOMA, T. HENRY, S. COLLINS, B. VAUGHN, R. GILMARTIN et collab.. 1998, «Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures a randomized active-control trial», <u>Neurology</u>, vol. 51, nº 1, p. 48–55. 73
- HURSH, J. 1939, «Conduction velocity and diameter of nerve fibers», <u>American Journal of</u> <u>Physiology–Legacy Content</u>, vol. 127, nº 1, p. 131–139. 61
- JONES, J. F. X., Y. WANG et D. JORDAN. 1998, «Activity of C fibre cardiac vagal efferents in anaesthetized cats and rats», <u>Journal of Physiology</u>, vol. 507, n<sup>o</sup> 3, doi :10.1111/j. 1469-7793.1998.869bs.x, p. 869–880, ISSN 00223751. 73
- KOBAYASHI, M., A. MASSIELLO, J. H. KARIMOV, D. R. VAN WAGONER et K. FUKAMACHI. 2013, «Cardiac Autonomic Nerve Stimulation in the Treatment of Heart Failure», <u>The</u> Annals of Thoracic Surgery, vol. 96, n° 1, p. 339–345, ISSN 00034975. 73
- MORRIS, G. L., W. M. MUELLER et collab.. 1999, «Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy», <u>Neurology</u>, vol. 53, nº 8, p. 1731–1731. 73
- ORDELMAN, S. C. M. A. 2012, <u>Sensing and stimulation of the vagus nerve for artificial</u> <u>cardiac control</u>, thèse de doctorat, University of Twente. 74
- ORDELMAN, S. C. M. A., L. KORNET, R. CORNELUSSEN, H. P. J. BUSCHMAN et P. H. VELTINK. 2013, «Selectivity for Specific Cardiovascular Effects of Vagal Nerve Stimulation With a Multi-Contact Electrode Cuff», <u>IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering</u>, vol. 21, nº 1, doi:10.1109/TNSRE.2012.2214058, p. 32–36, ISSN 1534-4320. 73, 79
- PLACHTA, D. T., M. GIERTHMUEHLEN, O. COTA, N. ESPINOSA, F. BOESER, T. C. HERRERA, T. STIEGLITZ et J. ZENTNER. 2014, «Blood pressure control with selective vagal nerve stimulation and minimal side effects», Journal of neural engineering, vol. 11, n° 3, p. 036 011. 73, 74
- QING, K. Y., M. P. WARD et P. P. IRAZOQUI. 2015, «Burst-Modulated Waveforms Optimize Electrical Stimuli for Charge Efficiency and Fiber Selectivity.», <u>IEEE transactions on</u> <u>neural systems and rehabilitation engineering</u> : a publication of the IEEE Engineering <u>in Medicine and Biology Society</u>, vol. 23, n° 6, p. 936–45, ISSN 1558-0210. 73

- RAMSAY, R. E., B. M. UTHMAN, L. E. AUGUSTINSSON, A. R. M. UPTON, D. NARITOKU, J. WILLIS, T. TREIG, G. BAROLAT, J. F. WERNICKE, U. BONGARTZ, E. BEN-MENACHEM, D. BERGEN, R. BUCHOLZ, K. BURCHIEL, E. FAUGHT, R. GEORGE, A. HUFNAGEL, R. KUZ-NIECKY et H. LANDY. 1994, «Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures : 2. Safety, side effects, and tolerability», <u>Epilepsia</u>, vol. 35, nº 3, doi:10.1111/j.1528-1157. 1994.tb02483.x, p. 627–636, ISSN 00139580. 73
- RANCK, J. B. et S. L. BEMENT. 1965, «The specific impedance of the dorsal columns of cat : an anisotropic medium», Experimental neurology, vol. 11, nº 4, p. 451–463. 58
- SACKEIM, H. A., A. J. RUSH, M. S. GEORGE, L. B. MARANGELL, M. M. HUSAIN, Z. NAHAS, C. R. JOHNSON, S. SEIDMAN, C. GILLER, S. HAINES et collab.. 2001, «Vagus nerve stimulation (vns<sup>™</sup>) for treatment-resistant depression : efficacy, side effects, and predictors of outcome», Neuropsychopharmacology, vol. 25, n° 5, p. 713–728. 73
- SCHWARTZ, P. J. et G. M. DE FERRARI. 2009, «Vagal stimulation for heart failure : background and first in-man study», Heart Rhythm, vol. 6, nº 11, p. S76–S81. 73
- TOSATO, M., K. YOSHIDA, E. TOFT, V. NEKRASAS et J. J. STRUIJK. 2006, «Closed-loop control of the heart rate by electrical stimulation of the vagus nerve.», <u>Medical & biological engineering & computing</u>, vol. 44, nº 3, p. 161–9, ISSN 0140-0118. 73
- V5.3, C. M. 2017, «Comsol, inc», Burlington, MA. 58, 59, 60
- VAN BOLHUIS, A., J. HOLSHEIMER et H. H. SAVELBERG. 2001, «A nerve stimulation method to selectively recruit smaller motor-units in rat skeletal muscle», Journal of neuroscience methods, vol. 107, nº 1, p. 87–92. 84
- VERAART, C., W. M. GRILL et J. T. MORTIMER. 1993, «Selective control of muscle activation with a multipolar nerve cuff electrode», <u>IEEE Transactions on biomedical Engineering</u>, vol. 40, n° 7, p. 640–653. 65
- VUCKOVIC, A., M. TOSATO et J. J. STRUIJK. 2008, «A comparative study of three techniques for diameter selective fiber activation in the vagal nerve : anodal block, depolarizing prepulses and slowly rising pulses», <u>Journal of neural engineering</u>, vol. 5, n° 3, p. 275. 73
- WARMAN, E. N., W. M. GRILL et D. DURAND. 1992, «Modeling the effects of electric fields on nerve fibers : Determination of excitation thresholds», <u>IEEE Transactions on</u> Biomedical Engineering, vol. 39, n° 12, p. 1244–1254, ISSN 00189294. 60, 63
- WEERASURIYA, A., R. A. SPANGLER, S. I. RAPOPORT et R. TAYLOR. 1984, «Ac impedance of the perineurium of the frog sciatic nerve», <u>Biophysical journal</u>, vol. 46, n° 2, p. 167–174. 58, 61

# **Chapitre 4**

# Efficacité de la forme d'onde de stimulation

#### 4.1 Avant-propos

Dans le cadre du projet INTENSE, la seconde application liée à la stimulation du nerf vague vise le problème de l'obésité morbide. Ce travail à la fois théorique et expérimental a été mené en collaboration avec l'INRA de Rennes (C.H. Malbert) responsable des expérimentations chez le porc et la société MXM (C. Picq, J.L. Divoux) pour la réalisation des stimulateurs et une contribution à l'analyse des données. Le travail préliminaire sur les lombrics est une étude interne de l'équipe CAMIN (P. Maciejasc, T. Guiho). Dans ce cadre, nous avons mené l'étude théorique, l'analyse des résultats globaux et nous avons également participé aux campagnes sur les porcs. Les campagnes de mesure sur lombrics ont entièrement été conçues et menées dans notre équipe.

#### 4.2 Objectifs

Pour l'application cardiaque il s'agissait d'augmenter les bénéfices de la thérapie tout en diminuant les effets secondaires. La stimulation sélective a montré une voie possible pour y parvenir. Dans le cadre de l'application pour l'obésité morbide, le nerf vague est stimulé de manière beaucoup plus distale sur une branche quasiment uniquement dédiée au système digestif. La problématique n'est pas la stimulation sélective mais la stimulation efficace de fibres afférentes de petits diamètres en l'occurrence Aδ voire C [GUI-RAUD et collab., 2016]. La contribution consiste à se servir, là aussi, d'un modèle générique qui permette de qualifier les solutions proposées par la littérature et d'éventuellement en trouver de nouvelles. En effet, les fibres de plus petits diamètres ont des seuils de déclenchement plus élevés et les technologies implantables peuvent très vite se trouver limitées soit par le courant que le stimulateur peut fournir, soit par la tension compliante avec le courant demandé. Optimiser la forme de l'onde de stimulation pour diminuer les contraintes sur les stimulateurs et préserver le nerf représentent un enjeu considérable.

Plusieurs études suggèrent que les formes de pulse non rectangulaires peuvent activer les axones du système nerveux périphérique avec une quantité de charges moindre que les formes de pulse rectangulaires [JEZERNIK et collab., 2010; SAHIN et TIE, 2007]. La réduction de la quantité de charges améliore la durée de vie des implants, réduit les spécifications en tension et courant et limite les dommages potentiels aux tissus [MERRILL et collab., 2005].

Parmi ces formes d'onde particulières, nous pouvons citer les *pulses hachés* [QING et collab., 2015; SHEPHERD et JAVEL, 1999]. Ils sont définis comme suit : n pulsons en phase cathodiques de durée  $T_{on}$  sont séparés par n-1 pulsons non stimulants de durée  $T_{off}$ , le tout est suivi par une interphase puis une phase anodique et/ou de décharge passive, et équilibré en quantité de charges (Fig. 4.1, **D**). PW<sub>tot</sub> est définie comme la durée totale du pulse actif (sans la phase anodique ni la décharge passive, voir Eq. 4.3 *infra*) et PW<sub>sum</sub> est définie comme la durée totale des pulsons actifs (voir Eq. 4.2 *infra*).

Ces dernières semblent très prometteuses mais encore peu documentées. En effet, l'étude récente de Qing et collab. [QING et collab., 2015], réalisée sur le nerf vague cervical gauche de rat, teste la capacité des pulses rectangulaires hachés à activer les fibres C et A comparé au pulse rectangulaire classique. Le pulse haché est comparé au pulse rectangulaire à même durée  $PW_{total} = 200\mu s$ . Le nombre de pulsons est variable (de 2 à 10), impliquant différentes valeurs de  $T_{on}$  et de  $T_{off}$ . Leurs résultats indiquent qu'en maintenant 50% des fibres C actives, on obtient en moyenne 11% moins d'activation des fibres A en utilisant les pulses hachés plutôt que le pulse rectangulaire classique. De plus, les pulses hachés requièrent 45% de quantité de charges en moins que le pulse rectangulaire classique pour maintenir 50% d'activation des fibres C. En somme, les pulses rectangulaires de courte durée (40µs) et les pulses rectangulaires hachés ont besoin de moins de quantité de charges que le pulse rectangulaire de durée 200µs pour maintenir un même niveau d'activation des fibres C.

Dans une seconde étude, [SHEPHERD et JAVEL, 1999], différentes formes de pulse sont étudiées pour l'activation des fibres du nerf auditif. Parmi les formes d'onde, les pulses hachés sont étudiés pour une même durée de PW<sub>sum</sub> =  $60\mu s$  et comparés à un pulse rectangulaire de durée  $60\mu s$ . Le nombre de pulses est de 2,3 et 6, avec des durées T<sub>on</sub> respectives de 30 $\mu s$ , 20 $\mu s$  et 10 $\mu s$ . Les durées de T<sub>off</sub> sont ajustées de telle sorte que PW<sub>total</sub> soit de 120 $\mu s$ . Leurs résultats indiquent que les pulses hachés ont des seuils d'activation inférieurs au pulse rectangulaire biphasique sans interphase, mais supérieurs à ceux du pulse rectangulaire biphasique avec une interphase 60 $\mu s$  ([SHEPHERD et JAVEL, 1999], Fig. 8).

Ces deux études soulèvent le questionnement suivant : dans quelle mesure nous pouvons comparer un pulse haché à un pulse non haché? Est-ce par rapport à la durée de stimulation effective, c'est-à-dire  $PW_{sum}$  ou à la durée de stimulation totale, incluant les interpulses  $PW_{tot}$ ? Ces interrogations ont une implication directe sur l'intérêt du hachage. Dans la suite de ce chapitre nous allons proposer des expérimentations sur modèle porcin appuyées par des simulations numériques dans le but de mieux comprendre si les formes d'onde, qu'elles soient hachées ou pas, apportent un réel bénéfice et dans quelles conditions. En effet nous montrerons en particulier qu'il n'est pas simple de comparer les efficacités des formes d'onde entre elles. Les modèles apportent un point de vue différent mais qui demande des précautions d'interprétation, notamment parce que l'on sort des domaines pour lesquels ils ont été conçus et testés. Cela permet néanmoins d'en examiner indirectement certaines de leurs limites.

La première série expérimentale est menée sur le sujet *Lumbricus terrestris* et la seconde, sur le nerf vague de modèles porcins. L'objectif est d'évaluer, pour différentes formes d'onde, hachées ou non, leurs différences et efficacité d'activation ou d'évaluer l'impact sur l'économie de la quantité de charges injectée.

## 4.3 Méthode

#### 4.3.1 Définition des pulses hachés

La Fig. 4.1 représente les formes d'onde utilisées dans les études expérimentales et la modélisation.

Les pulses non hachés sont composés d'une phase active de forme rectangulaire (Fig. 4.1, **A**), rampe (Fig. 4.1, **B**) ou quart de sinus(Fig. 4.1, **C**). Les pulses hachés sont composés de multiples *pulsons* de durée  $T_{on}$ . Chaque pulson est séparé par une phase non stimula-trice de durée  $T_{off}$ . Les formes des pulses hachés sont de type rectangulaire (Fig. 4.1, **D**), rampe (Fig. 4.1, **E**) ou quart de sinus (Fig. 4.1, **F**).

Les pulses hachés diffèrent de la stimulation haute fréquence car les phases anodiques ou de décharge passive viennent après les pulsons.

Dans la partie modélisation, afin de se rapprocher du comportement du stimulateur, les formes non hachées de quart de sinus et rampe sont modélisées comme des pulsons accolés : ces pulses sont composés de *n* pulsons de durée  $T_{on}$  identique ( $T_{off} = 0\mu s$ ). La phase anodique et la décharge passive, utilisées lors des études expérimentales, ne sont pas modélisées.



FIGURE 4.1 – Phase d'activation des formes d'onde utilisées dans les études expérimentales et de modélisation

Pour toutes les formes d'onde, la quantité de charges à l'activation est calculée comme suit :

$$Q_{th} = T_{on} \times \sum_{k=1}^{n} I_{th}(k)$$
(4.1)

 $I_{th}(k)$  est l'amplitude de courant du pulson k au seuil d'activation et *n* est le nombre total de pulsons. Nous définissons  $PW_{sum}$  comme la durée cumulée des pulsons :

$$PW_{sum} = T_{on} \times n \tag{4.2}$$

Nous définissons PWtot comme la durée totale du pulse :

$$PW_{tot} = T_{on} \times n + T_{off} \times (n-1)$$
(4.3)

Pour un pulse rectangulaire, n=1 et  $T_{on} = PW_{tot} = PW_{sum}$ .

#### 4.3.2 Étude expérimentale sur lombrics

Deux études sur des lombrics (*Lumbricus terrestris*) anesthésiés sont effectuées afin d'évaluer l'effet des formes de pulse décrites précédemment. Le *Lumbricus terrestris* est un modèle animal simple, récemment utilisé pour des études sur la stimulation et l'enregistrement ([MACIEJASZ et collab., 2011; YOSHIDA et collab., 2009]). Le *Lumbricus terrestris* possède trois fibres nerveuses géantes : une MGF (Medial Giant Fiber) d'environ 80µm de diamètre et deux LGF (Lateral Giant Fiber) d'environ 50µm de diamètre chacune. En outre, MGF et LGF ont des vitesses de conductions différentes.

La stimulation est effectuée avec un stimulateur programmable (Stim'ND, [ANDREU et collab., 2009]) à 2Hz. Des électrodes bipolaires faites sur mesure sont utilisées pour la stimulation et l'enregistrement, composées de deux anneaux de distance inter-contact 7mm. Un amplificateur EMG 100C (Biopac System) est utilisé pour l'amplification des signaux avec un gain de 5000. L'acquisition des signaux est réalisée en différentiel avec une carte d'acquisition NI USB-6218 (National Instrument).

Les lombrics sont anesthésiés dans une solution aqueuse composée de 10% d'éthanol, pendant 10min. La température de la pièce est maintenue entre 17° C et 19° C. Les seuils d'activation sont relevés pour la MGF et la LGF. La charge délivrée par le stimulateur au seuil d'activation est calculée avec la formule 4.1.

L'objectif des deux études est d'évaluer la quantité de charges nécessaire à l'activation pour les fibres MGF et LGF, en fonction de la forme d'onde délivrée.

La première étude est réalisée sur trois spécimens. Deux types de formes d'onde sont utilisées : rectangulaire haché (Fig. 4.1, **D**) et rampe hachée (Fig. 4.1, **E**). Chaque forme d'onde est composée de 6 pulsons. Les paramètres utilisés sont résumés dans la Tab. 4.1.

La seconde étude est réalisée sur 14 spécimens. Les formes rectangulaire haché (Fig. 4.1, **D**) et quart de sinus haché (Fig. 4.1, **F**) sont utilisées.  $PW_{tot}$  est fixé à 900µs, avec deux différents  $PW_{sum}$  respectivement de 300µs et 600µs.

TABLEAU 4.1 - Paramètres des pulses hachés utilisés dans la première étude sur lombrics

PW <sub>tot</sub> (µs)	PW <sub>sum</sub> (μs)	T <sub>on</sub> (µs)	$T_{off}$ (µs)
160	60	10	20
320	120	20	40
640	240	40	80
880	330	55	110
1280	480	80	160

#### 4.3.3 Étude expérimentale sur modèle porcin

#### Déclaration éthique

La procédure expérimentale est réalisée sur 5 modèles porcins anesthésiés (âgés de 3mois, race Large White), en accord avec les standards éthiques européens et la législation française (autorisation R-2012-CHM-03 et 00341.01). L'expérimentation consiste à stimuler le nerf vague au niveau thoracique tout en enregistrant simultanément l'activité neuronale au niveau des fibres cervicales. Pour des raisons chirurgicales et parce que les afférences abdominales sont plus nombreuses sur le nerf vague cervical gauche, l'enregistrement des afférences est effectué uniquement sur le nerf vague cervical gauche.

#### Procédure chirurgicale

Une injection intramusculaire de kétamine (5 mg.kg-1) est utilisée comme pré-anesthésie. L'anesthésie est induite par inhalation d'isoflurane (5% v/v). Une fois anesthésiés, les porcs sont intubés puis ventilés artificiellement, les données SpO2 et SpCO2 sont constamment monitorées. La préparation chirurgicale de l'animal comprend l'implantation de l'électrode de stimulation sur les branches abdominales du nerf vague, l'insertion distante du ballon dans l'estomac et la dissection du nerf vague cervical gauche sous anesthésie. L'anesthésie est par la suite modifiée par une injection de pentobarbital, puisque ce composé préserve la génération de potentiel d'action. Par conséquent, la dissection, l'enregistrement et la stimulation de la fibre unique sont réalisés à l'aide de pentobarbital (20 mg.kg.hr-1, IV), le seul agent anesthésique injecté par voie intraveineuse. De la D-tubocurarine (0,2 mg.kg-1, Sigma) est utilisée pour supprimer les artefacts de mouvement. La température corporelle a été maintenue à 38,5 +/- 0,5 deg C par une couverture chauffante auto-régulante placée autour de l'animal. À la fin de l'expérience, sous anesthésie, les animaux ont été euthanasiés par une injection intraveineuse de chlorure de potassium (3M)



FIGURE 4.2 – Implantation de l'électrode Cuff de stimulation sur une des branches du nerf vague gastrique porcin.

#### Implantation du dispositif de stimulation

Des électrodes Cuff (MXM, Sophia Antipolis, France) sont placées autour des nerfs vagues dorsal et ventral, aussi près possible du diaphragme (Fig. 4.2). Chaque électrode a un diamètre de  $3 \pm 0,1$  mm et est composée d'un manchon en silicone d'épaisseur 850µm. Ses contacts Pt-Ir 10% sont disposés en 2 rangées de 2 contacts (4 contacts en tout). Chaque contact a une surface de  $7.56mm^2$ , leur longueur est de 3mm et leur largeur 2.52mm. Les contacts d'une même rangée sont courts-circuités ensemble. La distance entre deux rangées de contacts bord à bord est de 7mm.

# etrode d'enregistrement ref vague cervical

#### Enregistrement

FIGURE 4.3 – Nerf vague cervical porcin microdisséqué avec le groupe d'axones isolés placés sur l'électrode d'enregistrement (50µm de diamètre). Image Olivier Rossel, Charles-Henri Malbert

Les potentiels d'action évoqués par stimulation sont enregistrés au niveau cervical en utilisant la méthode de la «fibre unique». Le nerf est coupé puis microdisséqué afin d'isoler quelques axones, voire un seul. Les axones isolés sont placés sur une électrode d'enregistrement (tungstène, 50 µm, WPI USA, Fig. 4.3). Les électrodes sont connectées à un amplificateur différentiel sur-mesure à haute impédance associé à un filtre passe-bande spécialement conçu (300-6000Hz). Les données brutes ont été stockées sur un disque dur suite à une conversion analogique numérique à 20 kHz effectuée à l'aide d'un logiciel personnalisé écrit sous Labview 2011 (National Instruments, USA). Un ballon en silicone de 2 litres est inséré dans l'estomac. Chaque fois que des axones sont isolés, la présence de fibres afférentes gastriques est préalablement vérifiée en exerçant une distension rapide du ballon et en visualisant en temps réel l'ENG. La procédure de distension est contrôlée par ordinateur afin de maintenir une pression de 20 mmHg dans le ballon.

#### Protocole de stimulation

La stimulation est effectuée avec un stimulateur AXIS (MXM, Sophia-Antipolis, France). Ce stimulateur est une version simplifiée du Stim'ND ([ANDREU et collab., 2009]) et contient seulement 4 canaux. Les amplitudes de stimulation peuvent atteindre 30mA (20V max, pas de 10µA). Avant de démarrer le protocole de stimulation, les impédances des contacts sont préalablement vérifiées afin de déterminer l'amplitude de stimulation maximale qui n'excède pas la tension de conformité du stimulateur.

Un script de stimulation est lancé pour chaque groupe de neurones isolés. Seulement un nerf (antérieur ou postérieur) est stimulé la fois. Le script de stimulation génère automatiquement une succession de formes d'onde, avec une quantité de charges croissante. La charge la plus basse délivrée est de 1.5nC. L'amplitude en courant augmente de manière exponentielle (taux d'augmentation de 10%). Pour chaque amplitude, 6 pulses (formes d'onde) sont générés avec une fréquence de 2 Hz. Chaque pulse est suivi d'une décharge active rectangulaire de 2800µs et de quantité de charges identique à celle du pulse de stimulation, puis d'une décharge passive. 1s de pause est appliquée entre chaque série de 6 pulses.

Dans une étude préliminaire, toutes les formes d'onde ont été testées, à l'exception des pulses rectangulaires hachés, éliminés à la suite des résultats expérimentaux sur lombrics et des études de modélisation. Les résultats sur la forme d'onde rampe hachée ne sont pas mentionnés car elle n'a jamais pu engendrer l'activation des fibres gastriques (atteinte de la quantité charge maximale délivrée par le stimulateur). Concernant la présente étude expérimentale, 4 formes d'onde ont été testées avec les caractéristiques suivantes :

- Pulse non haché rectangulaire,  $PW_{tot} = 350 \mu s$  (Fig. 4.1, A).
- Pulse non haché rampe,  $PW_{tot} = 350 \mu s$ , composé de 14 T<sub>on</sub> de durée 25  $\mu$ s, sans T<sub>off</sub> (Fig. 4.1, **B**).
- Pulse non haché quart de sinus,  $PW_{tot} = 350 \mu s$ , composé de 14 T<sub>on</sub> de durée 25  $\mu$ s, sans T<sub>off</sub> (Fig. 4.1, **C**).
- Pulse haché quart de sinus,  $PW_{tot} = 1000 \mu s$ ,  $PW_{sum} = 350 \mu s$  composé de 14 T<sub>on</sub> de durée 25 µs alterné avec 13 T<sub>off</sub> de durée 50 µs (Fig. 4.1, F).
- Pulse haché quart de sinus,  $PW_{tot} = 325 \mu s$ ,  $PW_{sum} = 125 \mu s$  composé de 5 T<sub>on</sub> de durée 25 µs alterné avec 4 T<sub>off</sub> de durée 50 µs (Fig. 4.1, **F**).

#### 4.3.4 Analyses des données expérimentales

Les enregistrements ENG obtenus sont importés dans Matlab, et les PA évoqués détectés et comptés. Pour chaque fibre, le seuil d'activation est déterminé. Ce seuil d'activation est défini comme l'amplitude minimale pour lesquels les PA sont évoqués au moins 3 fois sur les 6 stimulations (critère de stabilité des seuils). La charge délivrée par le stimulateur au seuil d'activation est calculée avec la formule 4.1.

#### Statistiques

Tous les tests statistiques sont effectués avec le logiciel R (R Core Team, Austria). La normalité des données est vérifiée avec le test de Shapiro-Wilk. Pour les tests multiples, une correction de Bonferroni est appliquée, les p-values présentées incluent cette correction. Un seuil de significativité à 5% est choisi.

**Données issues des lombrics** Nous analysons la quantité de charges nécessaire à l'activation pour MGF et LGF, pour chaque forme d'onde et chaque durée de stimulation. Nous comparons ensuite chaque forme d'onde entre elles, à la même durée de stimulation. Le nombre de sujets étudiés lors de la première étude n'est pas assez conséquent pour réaliser une analyse statistique. Concernant les données de la seconde étude, nous comparons la différence de quantité de charges nécessaire à l'activation pour des formes d'onde deux à deux avec un t-test (distribution normale) ou un test de Wilcoxon apparié (distribution non paramétrique).

**Données porcines** Les résultats obtenus avec les différentes formes d'onde sont comparés deux à deux avec un t-test pour données appariées (distribution normale) ou Wilcoxon apparié (distribution non paramétrique).

#### 4.3.5 Modélisation

#### Modélisation du nerf et de l'électrode, et réponse de l'axone

Dans cette étude, le modèle de nerf générique est composé d'un fascicule de diamètre 2.7mm entourant l'endonèvre, surmonté d'un perinèvre d'épaisseur égale à 3% du diamètre du fascicule et d'un épinèvre de diamètre 2.9mm. une couche de liquide physiologique est modélisée entre l'électrode Cuff et l'épinèvre. L'électrode Cuff est modélisée selon les mêmes caractéristiques que celle décrite dans la partie expérimentale sur modèle porcin (section 4.3.3). Une fois le champ de potentiels calculé, les résultats sont importés sous Matlab. Afin de correspondre à la taille des fibres types B et A  $\delta$ , nous modélisons une fibre de diamètre 2µm composée de 71 NDR, située à 1mm de la cathode.

Le premier modèle d'axone utilisé comprend une myéline parfaitement isolante, et la dynamique membranaire CRRSS est appliquée sur les NDR (Chapitre 2.3.1 et Annexe A.3.2). le deuxième modèle d'axone utilisé est à structure double câble type MRG (Chapitre 2.3.1 [MCINTYRE et collab., 2002], [MCINTYRE et collab., 2004]).

L'activation d'un axone est définie comme la création et la propagation d'un potentiel d'action le long du nœud de Ranvier, au moins sur un côté de la cathode. Les seuils d'activation sont calculés par dichotomie, à  $1\mu$ A près.

#### Études des formes d'onde

Les formes d'onde modélisées sont celles décrites tableau 4.4. En premier lieu, les différences en terme de quantité de charges entre les formes d'onde non rectangulaires (hachées ou non) et rectangulaires sont comparées en utilisant le modèle à dynamique CRRSS. Les analyses sont les suivantes :

- Formes d'onde non hachées de durée PW =  $350\mu s$  vs forme d'onde rectangulaire non haché de durée PW =  $350\mu s$
- Formes d'onde hachées de durée  $PW_{sum} = 350 \mu s$  vs forme d'onde rectangulaire non haché de durée  $PW = 350 \mu s$
- Formes d'onde hachées de durée  $PW_{tot} = 1000 \mu s$  vs forme d'onde rectangulaire non haché de durée  $PW = 1000 \mu s$
- Formes d'onde hachées de durée  $PW_{tot} = 325 \mu s$  vs forme d'onde rectangulaire non haché de durée  $PW = 350 \mu s$

En second lieu, nous confrontons qualitativement les résultats expérimentaux obtenus sur modèles porcins avec les résultats obtenus par modélisation, avec deux types de dynamiques CRRSS et MRG. Les quantités de charges normalisées par rapport à la forme rectangulaire non haché de durée 350µs seront présentées.

#### 4.4 Résultats

#### 4.4.1 Résultats sur données lombrics

#### 1ère étude : rampe hachée vs. rectangulaire haché

Pour les formes rampe hachée et rectangulaire haché, la quantité de charges au seuil d'activation en fonction de la durée de stimulation est présentée Fig. 4.4. Le gain moyen de la forme rampe hachée par rapport à la forme rectangulaire haché est présenté Tab. 4.2. Il n'a pas été possible d'activer les LGF à PW<sub>sum</sub> =  $60\mu s$ .



FIGURE 4.4 – Quantité de charges nécessaire à l'activation pour les pulses rampe hachée et rectangulaire haché en fonction de  $PW_{sum}$ . A g. : charge nécessaire pour activer les MGF, à dr. : charge nécessaire pour activer LGF.

Les résultats indiquent que la quantité de charges nécessaire à l'activation est inférieure avec la forme rampe hachée par rapport à la forme rectangulaire haché, quel que soit le type de fibre et la durée de stimulation.

Par ailleurs, le gain en terme de quantité de charges augmente globalement avec la durée de stimulation, excepté à PW<sub>sum</sub> =  $240\mu s$  pour LGF. De plus, à partir de PW<sub>sum</sub> =  $330\mu s$ , le gain plafonne pour les deux types de fibre. Le gain est environ 1.5 à 2 fois supérieur pour les fibres MGF que pour les LGF.

PW <sub>sum</sub> μs	Gain moyen MGF (%)	Gain moyen LGF (%)			
60	11.7	1			
120	18.5	12.2			
240	29.7	10.2			
330	33.5	17.1			
450	33.9	17.8			

TABLEAU 4.2 – Gain moyen de la quantité de charges pour la forme d'onde rampe hachée vs. rectangulaire haché.



FIGURE 4.5 – Comparaison des quantités de charges nécessaires à l'activation pour quart de sinus haché et rectangulaire haché à  $PW_{sum} = 300 \mu s$  et  $PW_{sum} = 600 \mu s$ 

#### 2ème étude : quart de sinus haché vs rectangulaire haché

La Fig. 4.5 est une représentation de la quantité de charges au seuil d'activation de la forme quart de sinus haché en fonction de la quantité de charges au seuil d'activation de la forme rectangulaire haché. Les analyses statistiques révèlent que la forme sinus haché de durée  $PW_{sum}$ =300µs requiert moins de charge à l'activation que la forme rectangulaire haché de durée effective  $PW_{sum}$ =300µs (*p*-*value* << 0.01). La différence moyenne est de 41.5nC pour MGF (gain de 22.8%) et de 57.9nC pour la LGF (gain de 18.1%). Nous obtenons des résultats similaires en comparant la forme sinus haché de durée  $PW_{sum}$ =600µs (*p*-*value* << 0.01) avec une différence moyenne de 39.9nC pour la MGF (gain de 22.2%) et 37.7 nC pour la LGF (gain de 7.1%).

#### 4.4.2 Résultats sur données porcines

Au total, 110 seuils d'activation ont pu être déterminés durant les 5 sessions expérimentales. Un exemple d'ENG des potentiels évoqués (moyennés sur 6 essais) est visible Fig. 4.6. Un filtre passe bas de Butterworth (2nd ordre, fréquence de coupure 2Khz) est appliqué pour réduire le bruit. L'artefact de stimulation est visible en début d'enregistrement.



FIGURE 4.6 – Exemple d'ENG obtenu pour les potentiels évoqués avec une forme rectangulaire non hachée de durée PW =  $350 \mu s$ 

Sur les 110 fibres testées, 36 n'ont pas passé le critère de stabilité des seuils, tout pulses confondus.

Il est possible de distinguer les fibres entre elles grâce au retard entre la stimulation et l'enregistrement. En moyenne, celui-ci est égal à 118ms (écart moyen : 84ms). La distance entre l'électrode de stimulation et l'électrode d'enregistrement est estimée à 60cm  $\pm 10\%$ . La vitesse de propagation des fibres est en moyenne de  $9.4m.s^{-1}$  (écart moyen :  $10.1m.s^{-1}$ ), ce qui correspond à la vitesse de conduction des fibres type B. Une analyse plus fine de la vitesse de conduction est discutée section 5.1.1.

En premier lieu, les formes rampe (Fig. 4.1, **B**) et rectangulaire (Fig. 4.1, **A**) sont comparées (Fig 4.7, **A**). 49 fibres ont passé le critère de stabilité des seuils commun aux deux formes d'onde. Les résultats statistiques indiquent que la quantité de charges nécessaire à l'activation des fibres gastriques est moins importante avec la forme d'onde rampe qu'avec la forme rectangulaire (t-test, *p-value* << 0.01). En moyenne, l'économie réalisée est de 485nC soit 19% de charge en moins avec la rampe qu'avec la forme rectangulaire.

En second lieu, les formes quart de sinus (Fig. 4.1, **C**) et rectangulaire (Fig. 4.1, **A**) sont comparées (Fig 4.7, **B**). 68 fibres ont passé le critère de stabilité des seuils commun aux deux formes d'onde. La forme quart de sinus permet d'activer les fibres avec une quantité de charges significativement inférieure à celle de la forme rectangulaire (Wilcoxon test, p-value << 0.01). La réduction moyenne est de 421 nC, ce qui correspond à 14.5% d'économie par rapport à la forme rectangulaire.

Troisièmement, la forme rampe (Fig. 4.1, **B**) et quart de sinus (Fig. 4.1, **C**) sont analysées (Fig 4.7, **C**). 47 fibres ont passé le critère de stabilité des seuils commun aux deux formes d'onde. La forme d'onde rampe active les fibres avec moins de charges que la forme quart de sinus (t-test, *p-value* << 0.01). La réduction moyenne de la quantité de charges est de 108 nC avec la forme rampe, ce qui correspond à 4,2% d'économie par rapport à la forme quart de sinus.

Par la suite, les formes rectangulaire PW =  $350\mu$  (Fig. 4.1, **A**) et quart de sinus haché PW<sub>tot</sub> =  $1000\mu s$ , PW<sub>sum</sub> =  $350\mu s$  (Fig. 4.1, **F**) sont comparées (Fig 4.7, **D**). 23 fibres ont passé le critère de stabilité des seuils commun aux deux formes d'onde. La différence en terme de quantité de charges est significative (t-test, *p-value* << 0.01) : l'augmentation est de 825nC en moyenne, soit 33.6% de consommation supplémentaire avec la forme quart de sinus haché comparée à la forme rectangulaire .

Enfin, la forme quart de sinus haché  $PW_{tot} = 325 \mu s$ ,  $PW_{sum} = 125 \mu s$  est comparée avec la forme rectangulaire  $PW = 350 \mu s$ . 6 fibres ont passé le critère de stabilité des seuils commun aux deux formes d'onde. La réduction moyenne de charge avec la forme quart de sinus haché est de 156nC (8.8% d'économie), mais un doute subsiste quant à la significativité des résultats. En effet, avec le test de Wilcoxon, la p-value corrigée avec la méthode de Bonferroni est 0,1. (Valeur non corrigée à 0,02).

En résumé, parmi les formes de pulse testées, les analyses statistiques montrent que la rampe est la plus efficace pour activer les fibres gastriques avec une quantité de charges moindre. En terme d'efficacité, La forme quart de sinus est proche de la forme rampe (5% d'écart). La forme rectangulaire est moins efficace que la forme quart de sinus et rampe. Le quart de sinus haché ( $PW_{sum} = 350\mu s$ ,  $PW_{tot} = 1000\mu s$ ) est la moins efficace de toutes.

#### 4.4.3 Résultats de modélisation

#### Comparaison des formes d'onde

Nous présentons les résultats de la quantité de charges nécessaire à l'activation pour les formes d'onde rectangulaires et non rectangulaires (Tab. 4.4). La quantité de charges nécessaire à l'activation est moindre pour les formes quart de sinus non haché (-23.2%) et rampe non hachée (-30.1%) comparée à la forme rectangulaire non haché, pour une même durée de stimulation. Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Sahin et collab. [SAHIN et TIE, 2007].



FIGURE 4.7 – Quantité de charges nécessaire à l'activation des fibres gastriques pour : A Rampe 350µs vs Rectangulaire 350µs, B Quart sinus 350µs vs Rectangulaire 350µs, C Rampe 350µs vs Quart sinus 350µs, D Rectangulaire 350µs vs Quart sinus haché ( $PW_{sum} = 350µs$ ,  $PW_{tot} = 1000µs$ ).

Les formes d'onde hachées à PW<sub>sum</sub> =  $350\mu s$  sont comparées à la forme d'onde rectangulaire non haché de durée PW =  $350\mu s$ . Les résultats indiquent une forte augmentation de la quantité de charges nécessaire à l'activation entre la forme rectangulaire haché et la forme rectangulaire non haché (+128.3%) et une augmentation également significative pour les formes rampe hachée (+39.5%) et quart sinus haché (+71.1%).

Les formes d'onde hachées à  $PW_{tot} = 1000 \mu s$  sont comparées à la forme d'onde rectangulaire non haché de durée  $PW = 1000 \mu s$ . Les résultats indiquent une nette diminution de la quantité de charges nécessaire à l'activation pour toutes les formes d'onde.

La même observation peut être faite sur les formes d'onde hachées à  $PW_{tot} = 325 \mu s$  comparée à la forme d'onde rectangulaire non haché de durée  $PW = 350 \mu s$ .

TABLEAU 4.3 – Différence en terme de quantité de charges entre les formes d'onde non rectangulaires et les formes d'onde rectangulaires pour PW =  $350\mu s$  et PW =  $1000\mu s$ .

Forme d'onde	PW <sub>sum</sub>	PW <sub>tot</sub>	Différence relative à la forme rectangulaire (%)			
			Rect PW=350	Rect PW=1000		
Rampe	350	350	-30.1	1		
Quart sin	350	350	-23.2	1		
Rect H	350	1000	128.3	-20.0		
Rampe H	350	1000	39.5	-51.1		
Sin H	350	1000	71.1	-40.0		
Rect H	125	325	-18.5	1		
Rampe H	125	325	-45.8	1		
Sin H	125	325	-35.7	/		

#### Comparaison avec les formes d'onde utilisées en expérimentation.

Le Tab. 4.4 indique les quantités de charges normalisées nécessaire à l'activation obtenues par modélisation et par expérimentation sur modèle porcin. La quantité de charges est normalisée par rapport à la quantité de charges nécessaire à l'activation de la forme rectangulaire non haché de durée PW =  $350\mu s$ .

Pour le modèle porcin, la quantité de charges indiquée pour la forme rectangulaire est une moyenne obtenue en considérant les fibres ayant passé le critère de stabilité des seuils uniquement avec la forme rectangulaire.

Quantitativement les résultats ne sont pas comparables, les deux modèles sous estiment les seuils d'activation. Qualitativement, en comparant les formes d'onde hachées et non hachées à  $PW_{sum}$ , les résultats de modélisation corroborent les observations expérimentales. En effet, à même PW la rampe est la forme d'onde la moins consommatrice comparée au créneau ou quart de sinus. A  $PW_{sum}$ , la quantité de charges nécessaire à l'activation est moins importante pour la forme quart de sinus haché que pour le créneau, mais à  $PW_{tot}$ , la tendance est inversée.

Concernant le modèle à dynamique MRG, le gain pour les formes rampe et quart de sinus non hachés est du même ordre de grandeur que celui obtenu expérimentalement. Le gain est globalement sous-estimé par le modèle à dynamique CRRSS. Cependant, pour les deux modèles, le gain en terme de quantité de charges est surestimé pour la forme quart de sinus haché de durée PW<sub>sum</sub> =  $350\mu s$ , PW<sub>sum</sub> =  $1000\mu s$ . TABLEAU 4.4 – Comparaison de la quantité de charges nécessaire à l'activation pour les pulses hachés et les pulses non hachés, de type rectangulaire, rampe et quart de sinus. Les valeurs de  $PW_{tot}$ ,  $PW_{sum}$ ,  $T_{on}$  et  $T_{off}$  sont en  $\mu$ s

	Evn	Nombre de					Charge	Charge	Charge
Forme d'onde	Exp.	pulsons	PW <sub>tot</sub>	PW <sub>sum</sub>	Ton	T <sub>off</sub>	normalisée	normalisée	normalisée
porcines	(T <sub>on</sub> )					rect 350µs (%)	rect 350µs (%)	rect 350µs	
							modèle	modèle	exp.porc (%)
							CRRSS	MRG	
Rectangulaire (A)	Oui	1	350	350	350	0	100	100	100
Rectangulaire (A)	Non	1	1000	1000	1000	0	285	205	1
Rampe (B)	Oui	14	350	350	25	0	70	85	84
Quart sinus (C)	Oui	14	350	350	25	0	77	88	87
Rectangulaire haché (D)	Non	14	1000	350	25	50	228	193	1
Rampe hachée (E)	Non	14	1000	350	25	50	139	142	1
Quart sinus haché (F)	Oui	14	1000	350	25	50	171	154	134
Rectangulaire haché (D)	Non	5	325	125	25	50	82	89	1
Rampe hachée (E)	Non	5	325	125	25	50	54	74	1
Quart sinus haché (F)	Oui	5	325	125	25	50	64	79	91

# 4.5 Références

- ANDREU, D., D. GUIRAUD et G. SOUQUET. 2009, «A distributed architecture for activating the peripheral nervous system.», Journal of neural engineering, vol. 6, n° 2, doi :10. 1088/1741-2560/6/2/026001, p. 026 001, ISSN 1741-2552. 104, 107
- GUIRAUD, D., D. ANDREU, S. BONNET, G. CARRAULT, P. COUDERC, A. HAGÈGE, C. HENRY, A. HERNANDEZ, N. KARAM, V. LE ROLLE et collab.. 2016, «Vagus nerve stimulation : state of the art of stimulation and recording strategies to address autonomic function neuromodulation», Journal of Neural Engineering, vol. 13, nº 4, p. 041 002. 101
- JEZERNIK, S., T. SINKJAER et M. MORARI. 2010, «Charge and energy minimization in electrical/magnetic stimulation of nervous tissue», <u>Journal of neural engineering</u>, vol. 7, n<sup>o</sup> 4, p. 046 004. 101
- MACIEJASZ, P., D. ANDREU et D. GUIRAUD. 2011, «Investigation of fibre size stimulation selectivity using earthworm model», dans <u>IFESS'2011 : 16th International Conference</u> of Functional Electrical Stimulation Society. 104
- MCINTYRE, C. C., W. M. GRILL, D. L. SHERMAN et N. V. THAKOR. 2004, «Cellular effects of deep brain stimulation : model-based analysis of activation and inhibition», Journal of neurophysiology, vol. 91, nº 4, p. 1457–1469. 108
- MCINTYRE, C. C., A. G. RICHARDSON et W. M. GRILL. 2002, «Modeling the excitability of mammalian nerve fibers : influence of afterpotentials on the recovery cycle», Journal of neurophysiology, vol. 87, n° 2, p. 995–1006. 108
- MERRILL, D. R., M. BIKSON et J. G. JEFFERYS. 2005, «Electrical stimulation of excitable tissue : design of efficacious and safe protocols», Journal of neuroscience methods, vol. 141, nº 2, p. 171–198. 101
- QING, K. Y., M. P. WARD et P. P. IRAZOQUI. 2015, «Burst-Modulated Waveforms Optimize Electrical Stimuli for Charge Efficiency and Fiber Selectivity.», <u>IEEE transactions on</u> <u>neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering</u> <u>in Medicine and Biology Society</u>, vol. 23, n° 6, doi :10.1109/TNSRE.2015.2421732, p. 936–45, ISSN 1558-0210. 102

- SAHIN, M. et Y. TIE. 2007, «Non-rectangular waveforms for neural stimulation with practical electrodes», Journal of neural engineering, vol. 4, nº 3, p. 227. 101, 112
- SHEPHERD, R. K. et E. JAVEL. 1999, «Electrical stimulation of the auditory nerve : Ii. effect of stimulus waveshape on single fibre response properties», <u>Hearing research</u>, vol. 130, n° 1, p. 171–188. 102
- YOSHIDA, K., G. KURSTJENS et K. HENNINGS. 2009, «Experimental validation of the nerve conduction velocity selective recording technique using a multi-contact cuff electrode», <u>Medical Engineering & Physics</u>, vol. 31, nº 10, doi :10.1016/j.medengphy.2009. 08.005, p. 1261–1270, ISSN 13504533. 104

# **Chapitre 5**

# Discussion et conclusion générale

#### 5.1 Discussion

#### 5.1.1 Remarques sur les résultats liés aux applications visées

#### Modélisation et optimisation multicritère pour la sélectivité spatiale

Nous avons proposé un schéma de calcul original pour la modélisation et l'optimisation de la sélectivité spatiale avec une électrode Cuff à 12 contacts, sans connaissance *a priori* de la topographie du nerf. Ce schéma de calcul a été développé dans le but de faciliter les réglages des électrodes Cuff de stimulation dans un contexte clinique.

Différentes méthodes d'obtention de la sélectivité spatiale ont été exposées dans la littérature. Cependant, aucune d'entre elles n'est optimale car elles dépendent de nombreux paramètres (en particulier des taille et position de la cible ainsi que du type de fibre). Par ailleurs une solution peut être optimale mais difficile à utiliser, car elle demande un réglage précis ou impose des contraintes énergétiques trop importantes. Nous avons donc défini de nouveaux critères complémentaires à la sélectivité, l'efficacité et la robustesse, afin de caractériser plus en détail les configurations multipolaires. Les valeurs de ces critères différent selon le type de configuration multipolaire et la zone du nerf visée. Cependant, nous avons observé que les caractéristiques de certaines configurations restent stables pour les deux cibles étudiées. Ainsi, La configuration TLR a été déterminée comme la plus efficace, et les configurations TT, ST et TTST comme étant les plus robustes. Les configurations TTR et STR semblent être le meilleur compromis entre les trois critères pour les deux cibles étudiées. En privilégiant un (ou plusieurs) de ces trois critères suivant l'application visée, il sera donc possible de choisir la configuration la plus adéquate. Les travaux présentés dans les chapitres précédents ont consisté à comprendre précisément la nature des compromis inhérents à chaque solution et ainsi de rationaliser nos choix.

L'algorithme d'optimisation présenté nous permet d'appréhender les configurations optimales en terme de sélectivité, efficacité et robustesse; en fonction de la cible, du diamètre, de la durée de stimulation et de la pondération que l'on place sur chacun des critères. La majorité des solutions trouvées se rapprochent des configurations issues de la littérature mais de nouvelles configurations sont apparues : elles offrent des compromis répartis entre sélectivité, robustesse et efficacité. L'algorithme d'optimisation est plus efficace si on lui impose des contraintes de symétrie, ce que l'on peut faire sur un nerf générique qui, par définition, présente plusieurs symétries. Il est néanmoins possible de se soustraire des contraintes de symétrie des anodes, ou d'augmenter le nombre de cathodes de stimulation, notamment dans le cas où une cible est située entre deux contacts. En effet, le déséquilibre des ratios des anodes permet de limiter l'activation des zones non désirées et répartir l'activation sur la zone cible (Annexe, Fig A.3). Un résultat similaire peut être obtenu avec l'utilisation de plusieurs cathodes (Annexe, Fig A.4). Encore une fois, la solution optimale dépendra de la position et de l'étendue de la zone visée.

Le logiciel MOS2SENS que nous avons développé est une généralisation du schéma de calcul comprenant l'optimisation et la modélisation. Il met en œuvre l'approche originale que nous venons de décrire.

L'algorithme d'optimisation ne peut fonctionner qu'avec le modèle linéarisé basé sur la calcul des fonctions d'activation et non le calcul des seuils à partir d'un modèle d'axone actif (le temps de calcul est rédhibitoire). Nous avons donc qualifié ces résultats en les comparant avec le calcul, pour chaque configuration obtenue par l'optimisation ou issue de la littérature. Pour cela, nous avons utilisé un modèle dynamique complet d'axone (CRRSS) et un modèle de nerf reconstruit à partir d'une coupe histologique d'un nerf vague issu de nos expérimentations animales. Nos résultats indiquent une différence relativement homogène entre le modèle histologique et le modèle générique pour les configurations Ring, TLR, TTR et STR. Globalement, le modèle générique sous-estime les seuils d'activation mais les résultats qualitatifs ne sont pas modifiés. Les erreurs relatives peuvent paraître conséquentes à certains endroits, compte tenu de la construction du modèle. En effet, le modèle générique possède des symétries : pour certaines configurations, le champ de potentiels  $V_e$  est nul au centre du nerf. Cela n'est pas le cas pour le modèle de nerf réaliste, dont la géométrie n'est pas symétrique. Ainsi, entre les deux modèles, l'erreur relative sur les zones correspondant aux symétries du modèle générique est très forte, particulièrement au centre du nerf pour les configurations TT, ST et TTST. Les zones ciblées étant focalisées sous la cathode, l'erreur sur les zones centrales a peu d'influence sur les résultats de nos études. Quant à l'erreur d'échelle, celle-ci n'est pas problématique. En effet, on peut s'affranchir de cette erreur en réglant le niveau global de la stimulation lors des expérimentations cliniques, sans changer les répartitions de courants. L'erreur d'échelle dépend également d'autres facteurs liés à la pose de l'électrode, il n'est donc pas pertinent que le modèle soit quantitativement précis sur ce point.

L'approche générique, malgré ses imprécisions (liées à un modèle de nerf non réaliste et à la construction des modèles électrophysiologiques prédictifs) a montré tout son intérêt puisque qu'elle a permis d'apporter des critères objectifs et partiellement quantifiés pour choisir la configuration optimale sous les contraintes liées à l'application. Cette méthode semble être robuste et intéressante pour le paramétrage clinique efficace et *a priori* des neuroprothèses. Sans les travaux de modélisation et d'optimisation *a priori*, le réglage de la stimulation expérimentale du nerf vague aurait été difficile, compte tenu des nombreux paramètres à considérer, sachant que l'optimisation a fait apparaître de nouvelles configurations venant compléter la panoplie des configurations possibles et offrant des compromis différents mais quantifiables.

Nous pouvons désormais qualifier les configurations multipolaires selon plusieurs critères qui, à notre connaissance, n'ont jamais été définis dans la littérature.

#### Stimulation sélective du nerf vague à visée cardiaque

Dans le cas du nerf vague, dont on cherche à neuromoduler les informations cardiaques, l'objectif est d'améliorer significativement la balance thérapie/effets indésirables. Le contexte clinique nécessite une solution robuste, l'efficacité étant le critère le moins important. Suite à l'étude de modélisation, les configurations TTR, TT, TLR et Ring ont été sélectionnées pour les études expérimentales. A partir des résultats de modélisation, l'objectif de la partie expérimentale sur le nerf vague de brebis était d'évaluer la pertinence de l'utilisation de ces configurations multipolaires sur la variation de  $\Delta$ RRI, tout en limitant les effets indésirables, mais aussi de valider notre approche globale basée sur la modélisation générique.

La position et la taille de la zone cible n'étant pas connues, nous avons évalué la sélectivité des configurations comme la capacité à modifier un paramètre cardiaque avec un seul contact parmi les 4 conformations possibles de la cathode pour chaque configuration. Les résultats ont indiqué que la configuration TTR semble être le meilleur compromis en termes d'efficacité et de sélectivité comparée à TT et TLR, et limitait les effets indésirables comparée à la configuration de référence Ring.

Dans la première série expérimentale, la configuration TT a un indice d'efficacité globalement faible mais un meilleur indice de sélectivité comparée aux configurations TLR et TTR. Cela implique que la configuration TT est capable d'agir sur  $\Delta$ RRI avec une seule position de cathode mais que ces changements sont minimes pour la gamme de courant testée. On trouve des résultats qualitativement conformes aux prédictions du modèle. La configuration TLR est la configuration la plus efficace parmi celles testées, corroborant à nouveau les résultats de modélisation. La configuration TTR est moins efficace mais plus sélective que TLR, et inversement comparée à TT. Là aussi, ces résultats sont conformes aux prédictions du modèle. Les résultats de cette étude préliminaire n'étaient pas en nombre suffisant pour réaliser une analyse statistique, mais combinés avec les résultats de modélisation, les configurations les plus pertinentes pour les seconde et troisième expérimentations ont pu être déterminées. C'était l'objectif principal.

On peut ainsi conclure que la recherche préliminaire en simulation est confirmée, confortant nos choix et confortant la capacité, certes non confirmée expérimentalement, que les autres solutions issues de la modélisation nous donneraient des résultats qualitativement justes. L'intérêt de la modélisation est clairement visible, il était en effet impossible d'explorer toutes les configurations possibles sur des brebis fragiles (infarctées), en un temps raisonnable d'anesthésie.

Dans la seconde série expérimentale sur brebis anesthésiées, seules les configurations TT, TTR et Ring ont été étudiées. En effet, il était nécessaire de choisir un nombre plus réduit de configurations en vue de l'utilisation d'un stimulateur implanté pendant les tests éveillés. Les résultats sont équivalents à ceux obtenus lors de la première expérimentation, en outre la TT est une configuration sélective mais peu efficace, la configuration TTR est moins sélective que TT mais plus efficace. Les analyses statistiques n'ont pas révélé de différence significative sur  $\Delta$ RRI entre les résultats à l'implant et à l'explant. De même, l'analyse des indices empiriques a indiqué que l'efficacité de la stimulation et la sélectivité étaient stables à l'implant et à l'explant. Ces résultats indiquent une stabilité de l'effet des configurations dans le temps et ouvre les perspectives d'une utilisation chronique stable.

La troisième expérimentation a confirmé les résultats précédents sur la sélectivité de la configuration TTR. Contrairement aux expérimentations précédentes sur sujets anesthésiés, la configuration Ring n'a pas induit de changement significatif sur  $\Delta$ RRI et a souvent engendré des effets indésirables. Comparativement à la configuration Ring, la configuration optimale de TTR a induit une augmentation significative de  $\Delta$ RRI en produisant en moyenne 2.6 fois moins d'effets indésirables. Il a également été observé que la fréquence des effets indésirables augmentait avec le nombre de pulses et l'amplitude du courant, paramétrage qui sort du cadre strict de notre étude. Contrairement à ce qui a été observé au cours des expérimentations sur sujets anesthésiés, une des positions de la cathode de la configuration TTR a engendré une variation négative de  $\Delta$ RRI sur sujets éveillés. Ce constat souligne la difficulté d'extrapolation des résultats entre sujets anesthésiés et sujets éveillés. A notre connaissance, très peu d'études rapportent des résultats de sélectivité sur des essais anesthésiés d'une part et éveillés d'autre part.

La différence d'effet entre sujets anesthésiés et sujets conscients ne peut être expliquée simplement. Nous pouvons cependant émettre l'hypothèse que les paramètres de stimulation ont pu influencer les résultats obtenus. Le courant délivré lors des expérimentations sous anesthésie était de 0.2 à 1.5mA, avec une stimulation par cycle cardiaque. La gamme de courant utilisée sur sujets conscients variait de 1 à 3mA, avec 1 à 3 pulses par cycle cardiaque. D'après l'étude de [OJEDA et collab., 2016], le nombre de pulse influence peu la variation de  $\Delta$ RRI jusqu'à 0.9mA. Au delà de cette valeur,  $\Delta$ RRI augmente avec le nombre de pulse. Une seconde hypothèse serait liée à l'utilisation des produits anesthésiants. Enfin, l'activité évoquée par la stimulation vagale se superpose à une activité spontanée qui peut être assez différente entre une anesthésie et une phase éveillée.

Néanmoins, nos résultats montrent que la sélectivité demeure même si l'ampleur des effets change. Enfin, nous avons observé que la position du contact optimal (qui engendre la variation positive la plus importante sur  $\Delta$ RRI) peut varier dans le temps sur un même sujet. Une des raisons possibles est que l'implant a pu légèrement tourner autour du nerf. Le fait d'avoir rendu la configuration de répartition indépendante du profil de stimulation, permet de "tourner" l'électrode de manière virtuelle en changeant la répartition des courants. c'est aussi un des points forts de l'approche multipolaire générique qui renforce l'utilisabilité clinique.

Contrairement à l'étude d'Ordelman et collab.[ORDELMAN et collab., 2013], l'effet sur l'intervalle RR était différent entre nos configurations multipolaires optimales et la configuration Ring. Cette différence pourrait être expliquée par l'utilisation de configurations tripolaires dans notre étude contrairement à l'utilisation de configurations bipolaires dans l'étude d'Ordelman et collab. Lors de l'analyse des données que nous n'avons pas publiées ni présentées dans cette thèse, nous avons constaté que les configurations bipolaires pouvaient induire des activations sous les deux pôles selon les courants utilisés. Cet effet est lié à la phase de récupération de charge (visible sur les ENG évoqués). Ces configurations ont été exclues car elle ne permettaient pas un contrôle précis de la stimulation.

Enfin, nous nous sommes focalisés sur une seule sortie,  $\Delta$ RRI, sachant que les effets inotrope et dromotrope pouvaient être partiellement contrôlés en jouant sur les paramètres du train de stimulus et non sur le stimulus lui-même. Ces effets, liés à nos expérimentations, sont décrits dans la publication d'Ojeda et collab. [OJEDA et collab., 2016]. Ainsi, une combinaison entre la sélectivité spatiale et la définition d'un train de stimulation (nombre de pulse successifs, délai post ECG, et période de répétition des stimuli individuels) peut conduire à un réglage complexe, et dans une certaine mesure, à un effet distinct sur les paramètres cardiovasculaires.

#### Modélisation pour la double sélectivité spatiale et au diamètre de fibre

Notre deuxième contribution a consisté à définir et modéliser une nouvelle méthode de stimulation, combinant configurations multipolaires et méthode des prépulses. L'objectif était d'obtenir une sélectivité spatiale tout en favorisant l'activation des fibres d'un diamètre donné. Dans un contexte clinique, la double sélectivité est un enjeu majeur qui ouvrirait des perspectives encore plus larges de l'utilisation des Cuff multipolaires et pourraient rendre encore plus ténue la frontière, en termes de sélectivité, avec les électrodes intrafasciculaires. La stimulation gagnerait en précision quant à la cible thérapeutique et limiterait davantage les effets secondaires.

Nos résultats indiquent que la forme d'onde composée de 4 prépulses en configuration Ring suivi d'un pulse d'activation en configuration TT (conf 4) est la plus adaptée pour atteindre une double sélectivité. En effet, cette configuration est capable de limiter l'activation des fibres de diamètres 15µm et 20µm et de privilégier l'activation des fibres de diamètre 10µm dans l'endonèvre entier. En ciblant 20% de l'endonèvre, cette configuration s'est révélée la plus discriminante au diamètre de fibre.

La configuration TT avec forme d'onde rectangulaire sans prépulses (conf 2) est également capable de bloquer l'activation des fibres de diamètres supérieurs à 10µm mais nécessitent des hautes valeurs en courant. Pour une zone ciblant 20% de l'endonèvre, cette configuration est celle qui active le plus de fibres de diamètre 10µm, en limitant l'activation des fibres de diamètres supérieurs. Cependant, la proportion de fibres activées de diamètre 10µm, 15µm et 20µm reste similaire en considérant l'endonèvre entier, il s'agit donc de la configuration la moins discriminante.

La forme d'onde composée de 4 prépulses en TT et d'un pulse d'activation en TT (conf 3) est capable de limiter l'activation des fibres de diamètre supérieurs à 10 $\mu$ m mais l'inversion de recrutement est visible seulement à fort courant. En ciblant 20% de l'endonèvre, cette configuration s'est révélée moins consommatrice en termes en quantité de charges que les confs. 2 et 4 avec une discrimination intermédiaire.

A partir des travaux de Deurloo et collab. [DEURLOO et collab., 2001], nous avons modélisé une électrode dont l'espacement intercontacts est inférieur à deux fois la distance internœuds des fibres à bloquer. Cette condition devait assurer l'inversion de l'ordre de recrutement dans le cas d'une stimulation tripolaire longitudinale. Selon Deurloo et collab. [DEURLOO et collab., 2001] l'efficacité des prépulses est lié aux sites de dépolarisation et d'hyperpolarisation des NDR. Considérant une longue électrode Cuff (10mm), Deurloo et collab. ont constaté que l'effet d'inversion des seuils n'était pas possible avec une stimulation monopolaire, compte tenu du lieu d'apparition sites d'hyperpolarisation et de dépolarisation. Dans notre étude, nous avons néanmoins remarqué que l'inversion de recrutement était possible avec la configuration composée de prépulses TT et pulse d'activation en TT. Or ces configurations utilisent uniquement les contacts de la rangée centrale et donc sont indifférentes à l'espacement intercontacts. Il serait nécessaire d'étudier plus en détail les mécanismes qui induisent cette sélectivité afin de comprendre ce phénomène qui semble purement local. Nous avons également constaté un blocage des fibres de diamètre 10µm sous la cathode pour les confs. 2, 3 et 4. Cela peut être expliqué par une forte hyperpolarisation des nœuds adjacents au site de dépolarisation, empêchant la propagation du PA. Nous avons par ailleurs observé une activation des fibres de diamètre 20µm situées à proximité immédiate des cathodes pour la conf. 4. Une explication possible est que le premier prépulse, bien qu'augmentant les seuils d'activation des fibres de diamètre 15µm, active les fibres de diamètre 20µm dont les seuils d'activation est inférieur. Ce phénomène est restreint aux fibres situées à proximité immédiate des cathodes.

Plus généralement, nous avons constaté une variation de l'excitabilité des fibres en fonction de la configuration appliquée et du nombre de prépulses. Pour une forme d'onde composée uniquement de prépulses TT et de pulse d'activation TT (conf. 3), les seuils d'activation pour les fibres de diamètre 20µm augmentent globalement (sauf à proximité immédiate de la cathode), tandis que les seuils d'activation pour les fibres de diamètre 10µm diminuent. Pour le même objectif de double sélectivité, cela explique le fait que la conf. 3 soit moins consommatrice en terme de quantité de charges que la conf. 2. La même variabilité des seuils est observée pour une forme d'onde composée de prépulses en Ring et pulse d'activation en TT (conf. 4), mais seulement jusqu'à 3 prépulses. A partir de 4 prepulses Ring, notre modèle a révélé que les seuils d'activation des fibres de diamètre 10µm avaient tendance à augmenter, ce qui explique que la quantité de charges nécessaire à l'activation des fibres 10µm soit plus importante pour la conf. 4. Nous avons également constaté que plus le nombre de prépulses augmente, plus la zone d'inversion des seuils s'élargit.

Nous avons modélisé des prépulses équivalents à 95% du seuil d'activation de la fibre de 15µm la plus excitable. Un réglage expérimental aussi fin semble difficile à obtenir. Afin d'évaluer les conséquences d'une variation de ce pourcentage, nous avons modélisé une forme d'onde contenant des prepulses et un pulse d'activation en configuration Ring. Les prépulses sont réglés à différents pourcentages du seuil d'activation de la fibre de diamètre 15µm : Fig .5.1 A 95% du seuil, B 90% du seuil, C 80% du seuil et D 70% du seuil. Bien que la diminution du pourcentage réduit spatialement l'inversion des seuils, l'effet des prépulses reste visible jusqu'à 80% du seuil. Enfin, remarquons également que la forme d'onde présentée est susceptible d'activer des fibres situées uniquement au centre du nerf (Fig .5.1, A).

Compte tenu de la dimension des contacts de l'électrode, la quantité de charges injectée est supérieure à celle préconisée dans l'étude de Merrill et collab. [MERRILL et collab., 2005]. Cependant, cette observation peut être nuancée, sachant que les seuils d'activation sont modèle-dépendants et que les valeurs absolues sont donc à relativiser. Seule une expérimentation *in vivo* pourra infirmer ou confirmer ce résultat. Les principaux verrous de cette méthode sont d'ordre technique : pour la conf. 4 par exemple, le stimulateur doit être capable de changer rapidement de configuration multipolaire entre les prepulses et le pulse d'activation. La technologie du stimulateur développée par notre équipe a été améliorée en ce sens [ANDREU et collab., 2009; GUIHO et collab., 2017].

Si les études expérimentales corroborent les prédictions du modèle, cette nouvelle approche de la double sélectivité pourrait déverrouiller de nombreux enjeux de la stimulation. En outre, nous avons souhaité privilégier l'activation des fibres de diamètre 10µm mais la méthode est généralisable aux fibres de diamètre inférieurs.



FIGURE 5.1 – Seuils d'activation du pulse actif en configuration 4 prepulses Ring et Activation Ring. Les prepulses sont définis à **A.** 95% du seuil d'activation de diamètre 15 $\mu$ m, **B.** 90% du seuil d'activation de diamètre 15 $\mu$ m, **D.** 70% du seuil d'activation de diamètre 15 $\mu$ m

#### Efficacité de la forme d'onde de stimulation

L'objectif des études expérimentales était de déterminer une forme d'onde capable d'activer les fibres de petits diamètres tout en limitant la quantité de charges injectée par les électrodes. Sur le modèle porcin, il s'agissait d'activer les fibres gastriques de type  $A\delta/B$  et éventuellement les fibres C.

Plusieurs types de pulses ont été étudiées : rectangulaire, rampe et quart de sinus, sous forme hachée ou non. Ces études étaient complétées par la modélisation générique du nerf vague et de l'électrode de stimulation utilisée sur modèle porcin. De la même manière que pour la sélectivité spatiale, la modélisation avait pour objectif d'aider au choix entre les différentes formes d'onde, car il est quasiment impossible de comparer les résultats expérimentaux d'un article à l'autre tant les contextes expérimentaux diffèrent.

Sur modèle de lombric, qui a l'avantage de ne posséder que 3 fibres (1 MGF et 2 LGF), les résultats indiquent que les formes quart de sinus haché et rampe hachée nécessitent le moins de quantité de charges pour activer les deux types de fibres MGF et LGF comparée à la forme rectangulaire haché, à  $PW_{sum}$  et  $PW_{tot}$  identiques. Le gain en terme de quantité de charges est plus important pour la fibre de plus gros diamètre MGF que pour les fibres de plus petit diamètre LGF.

Concernant le modèle porcin, toutes les formes d'ondes n'ont pas pu être testées en expérimentation, pour des raisons techniques (limite en quantité de charges délivré par le stimulateur pour la rampe hachée) ou des contraintes de temps (la mesure d'un PA n'était plus possible plus au bout de quelques minutes). La distance entre l'électrode de stimulation et l'électrode d'enregistrement a été estimée à  $60 \text{cm} \pm 10\%$ , le nerf étant partiellement enfoui. L'activation de quelques fibres rapides ont été observées, cela a engendré une surestimation de la vitesse de conduction moyenne des fibres, ainsi que l'écart type. La Fig. 5.2 représente le pourcentage des fibres ayant passé le critère de stabilité des seuils pour chaque type d'onde, en fonction de leur vitesse. Ce pourcentage est normalisé par rapport au nombre de fibres total enregistrées (110). Moins de 5% de fibres ayant des vitesses de propagation élevées (supérieur à 40 m/s) sont observées. La vitesse de propagation moyenne calculée en éliminant les fibres A $\beta$  est de 7.54m/s, avec un écart-type 4.43m/s. Dans les limites de cette estimation, il semble que les fibres étudiées soient celles attendues (A $\delta$  / B).

Parmi les formes d'ondes testées, comparée à la forme rectangulaire de durée 350µs, la forme rampe non hachée semble la plus efficace pour activer les fibres gastriques avec une quantité de charges moindre, suivi par la forme quart de sinus non haché, et la forme quart de sinus haché de durée  $PW_{sum} = 125\mu s$ ,  $PW_{tot} = 325\mu s$ . La forme quart de sinus haché  $PW_{sum} = 350\mu s$ ,  $PW_{tot} = 1000\mu s$  est moins efficace que la forme rectangulaire de durée  $350\mu s$  et en l'occurrence, la moins efficace de toutes les formes testées.

Les travaux de modélisation utilisant les dynamiques CRRSS et MRG ont confirmé qualitativement les résultats expérimentaux sur porcs mais également sur lombrics. Bien qu'il existe des différences quantitatives sur les seuils d'activation entre expérimentations porcines et les deux modèles, la prédiction qualitative est juste. Les gains en terme de quantité de charges prédits par le modèle MRG sont particulièrement proches des résultats expérimentaux. Ces résultats appuient la robustesse qualitative des modèles actifs, même pour des paramètres de stimulation pour lesquels ils n'ont pas été conçus, à savoir une succession de pulsons, et sur un modèle animal comme le lombric qui a une structure d'axone très particulière. Remarquons cependant une exception dans l'étude porcine sur



FIGURE 5.2 – Pourcentage de fibres gastriques activées (et normalisées), en fonction de leur vitesse de propagation. Les fibres rapides A $\beta$  sont entourées.

la forme quart de sinus haché  $PW_{sum} = 125\mu s$ ,  $PW_{tot} = 325\mu s$ , où les modèles prédisent une quantité de charges nécessaire à l'activation moins importante comparée aux formes rampe et quart de sinus non hachés. Cette différence doit être nuancée compte tenu de la fragilité de ce dernier résultat expérimental. En effet, pour la forme quart de sinus haché  $PW_{sum} = 125\mu s$ ,  $PW_{tot} = 325\mu s$ , le nombre d'échantillon exploitable est faible, et un doute subsiste quant à la significativité des résultats statistiques. L'ordre de grandeur est respecté mais les valeurs relatives entre certaines formes d'onde sont si proche qu'il est impossible de valider expérimentalement ce résultat sans un échantillon de grande taille. Cela a peu d'impact dans le contexte clinique puisque les performances sont proches.

Une des questions essentielle concernait la pertinence de la comparaison entre les pulses hachés et les pulses non hachés. En effet, deux points de vue s'affrontent dans les rares articles sur le sujet et parfois les auteurs ne semble pas en avoir conscience. Faut-il comparer des pulses hachés et non hachés à durée de stimulation effective égale (même  $PW_{sum}$ ) ou a durée de stimulation totale égale (même  $PW_{tot}$ )? Nous arrivons à des conclusions strictement opposées. Pour une même durée de stimulation  $PW_{sum}$ , les pulses hachés sont moins efficaces que les pulses non hachés. En revanche, la comparaison à  $PW_{tot}$  indique que la quantité de charges nécessaire à l'activation est moindre pour les pulses hachés comparés aux pulses rectangulaires non hachés. La difficulté provient de l'impossibilité de définir de manière unique un PW. Nous pouvons conclure que les pulses non hachés courts sont les plus efficaces, cette information étant déjà connue si l'on considère les courbes de chronaxie classiques. Enfin, la dynamique du pulse (rampe vs. rectangulaire) joue un rôle crucial, déjà décrit dans la littérature et que nous avons pu vérifier.

Au delà de ce résultat, confirmé à la fois par les modèles et par l'expérimentation, l'exploration des mécanismes des pulses hachés d'un point de vue de la dynamique membranaire de l'axone semble indispensable pour répondre à cette question d'une manière plus argumentée. Cette analyse a été effectuée avec les modèles MRG, FH et CRRSS à 37°C. Pour une fibre de diamètre fixe de  $2\mu m$ , nous avons déterminé son seuil d'activation en utilisant la forme de pulse rectangulaire haché, avec des paramètres  $T_{on}$ ,  $T_{off}$  et un nombre de pulsons variables. Les seuils d'activation sont également déterminés avec une forme rectangulaire non haché de durée PW variable (on obtient une courbe Is-PW). Nous notons  $T_{CHR}$ , la valeur de la chronaxie de cette fibre pour le pulse rectangulaire non haché.

Une première constatation indique un effet "d'intégration" de la membrane lorsque  $T_{on}$  et  $T_{off}$  sont inférieurs ou du même ordre de grandeur que la valeur de  $T_{CHR}$ . En effet, la valeur de la tension de membrane augmente durant la stimulation sans jamais retomber à la valeur de repos (Fig. 5.3, **A**). Cela signifie que l'ensemble des pulses hachés agit sur la dynamique membranaire, et non pas un pulson individuel. Dans ce cas, un pulse haché de durée PW<sub>tot</sub> pourrait être comparé à un pulse rectangulaire de même durée.

L'effet des pulses hachés semble s'évanouir lorsque les valeurs  $T_{on}$  et  $T_{off}$  augmentent de manière significative par rapport à  $T_{CHR}$ : la valeur de la tension de membrane chute jusqu'à la tension de repos entre deux pulsons (Fig. 5.3, C). Il n'y a plus d'effet d'intégration. Dans ce cas la comparaison avec un pulse non haché n'est pas vraiment pertinente.

Pour des valeurs  $T_{on}$  et  $T_{off}$  fixes, nous avons également constaté qu'il existait un nombre de pulsons au delà duquel l'effet d'intégration se stabilise : le PA se déclenche toujours au bout d'un nombre de pulsons fixe, quelque soit le nombre de pulsons envoyés par le stimulateur (Fig. 5.3, **B**). En définitive, cela signifie que l'effet des pulses hachés est limité par les valeurs  $T_{on}$  et  $T_{off}$  et le nombre de pulsons. Dans ce cas, un pulse haché de durée  $PW_{tot}$  n'est plus comparable à un pulse rectangulaire de même durée.

Ces résultats sont préliminaires et doivent faire l'objet d'une analyse quantitative plus approfondie mais, en comparant les formes d'ondes à  $PW_{sum}$ , du point de vue du stimulateur, les résultats indiquent que le hachage n'est pas nécessaire pour obtenir une réduction significative de la quantité de charges injectée.

Enfin, une autre interrogation est soulevée dans l'étude de Qing et collab. [QING et collab., 2015] : les pulses hachés discriminent davantage l'activation des fibres en privilégiant l'activation des fibres de C et en limitant l'activation des fibres A. Ils associent cette observation au mécanisme des prépulses sur les fibres de gros diamètre. Cette remarque est à nuancer, compte tenu du fait que l'étude de Grill et Mortimer [GRILL et MORTIMER, 1997] suggère qu'il existe une durée minimale pour que les prépulses agissent sur la diminution de l'excitabilité (augmentation du seuil d'activation). Dans l'étude de Grill et Mortimer, les prépulses de durée inférieure à 200µs engendraient une augmentation de l'excitabilité plutôt qu'une diminution. De plus, l'ajout d'un interpulse entre le prépulse et le pulse d'activation (à comparer avec la durée  $T_{off}$ ) change l'effet sur l'excitabilité; celle-ci diminue lorsque la durée de l'interpulse augmente. Il devient très difficile de comprendre la contribution de chaque phénomène au résultat final. Concernant les résultats de Qing et collab., on peut émettre l'hypothèse suivante : le courant nécessaire à l'activation des fibres C étant 10 à 100 fois supérieur à celui nécessaire à l'activation des fibres A, il est possible que les fibres de larges diamètres aient atteint leur seuil de blocage. En effet, pour des fortes valeurs de courant, des anodes virtuelles peuvent être observées près de la cathode, provoquant une hyperpolarisation de la membrane et empêchant la propagation des PA.

Un dernière remarque concerne la pertinence de l'utilisation de la forme d'onde rampe



FIGURE 5.3 – **A**, Effet d'intégration de la tension de membrane avec un pulse rectangulaire haché (14 pulsons) pour  $T_{on}$  et  $T_{off}$  de même ordre de grandeur que la chronaxie, **B**, Stabilisation de l'effet du pulse rectangulaire haché (30 pulsons) pour  $T_{on}$  et  $T_{off}$  de même ordre de grandeur que  $T_{CHR}$ , **C**, Effet du pulse rectangulaire haché (10 pulsons) sur la tension de membrane pour  $T_{on}$  et  $T_{off}$  4 fois supérieurs à  $T_{CHR}$ . Les résultats sont présentés en utilisant la dynamique CRRSS

non hachée. Celle-ci est légèrement moins consommatrice en quantité de charges que la forme quart de sinus non haché (4.2%). Cependant, le seuil d'activation en courant de la forme rampe est supérieur à celui de la forme quart de sinus. En outre, il est possible d'atteindre le courant maximal délivré par le stimulateur (qui dépend de la tension maximale du stimulateur ainsi que de l'impédance des contacts de l'électrode). La différence entre les deux formes étant faible, il serait plus judicieux d'utiliser la forme d'onde quart de sinus plutôt que la forme rampe car elle est moins exigeante pour la conception d'un implant.

#### 5.1.2 Remarques générales sur la modélisation

#### Biophysique

**Champ de potentiels** Nous avons fait l'hypothèse de l'approximation quasi-statique pour le calcul du champ de potentiels. Cette approximation est valable pour des durées de pulse au dessus de 25µs [BOSSETTI et collab., 2008]. Dans le cas d'une stimulation haute fréquence, l'équation d'Helmotz devrait être privilégiée mais cette prise en compte modifie les résultats dans une proportion qui reste raisonnable par rapport à toutes les autres approximations.

Les deux hypothèses clés utilisées pour l'élaboration des modèles sont de considérer les domaines comme purement résistifs et de considérer comme absentes les sources dues à l'activité naturelle des neurones. En conséquence, pour un modèle de nerf et d'électrode donné, nous avons besoin de résoudre l'équation de Laplace qu'une seule fois par contact, pour un courant unitaire de 1mA. D'après le principe de superposition, toute combinaison linéaire de la solution obtenue est solution de l'équation. Le champ de potentiels obtenu pour des configurations multipolaires est alors une combinaison linéaire des solutions du champ de potentiels obtenu pour chaque contact isolé. Comme le milieu est purement résistif, le champ de potentiels varie linéairement avec l'amplitude du courant appliqué. Il n'est pas nécessaire de définir un modèle plus complexe sachant que d'autres sources d'incertitudes peuvent apparaître, liées à la détermination des nouveaux paramètres.

**Considérations géométriques** Nous avons utilisé dans les trois études un modèle de nerf générique, sans prise en compte des multiples fascicules. Ce choix est conforté *a posteriori* par l'expérimentation : lors de l'implantation de l'électrode, notamment sur le nerf vague, nous n'avons pas de connaissance *a priori* du nombre ou de la position des fascicules.

Dans la première étude, nous avons cependant modélisé un nerf multifasciculaire à titre de comparaison avec le modèle générique. Le modèle multifasciculaire est construit par extrusion à partir d'une coupe histologique. Un modèle plus réaliste serait de prendre en compte la variation du nombre de fascicules, leur taille et leur position le long du nerf. Dans l'étude d'Helmers et collab. [HELMERS et collab., 2012], le nerf vague multifasciculaire est modélisé par extrusion à partir d'une coupe histologique humaine. Dans leur article, la Fig. 2 suggère que la variation du champ de potentiels est fortement influencée par la présence des multiples fascicules. Aucune information concernant les dimensions géométriques des structures n'est disponible dans cet article. Nous avons constaté que la variation du champ de potentiels au sein de notre modèle de nerf multifasciculaire est peu influencée par la présence de multiples fascicules. Rappelons que chaque per-inèvre entourant un fascicule est estimé à une épaisseur de 3% du diamètre de chaque

fascicule [GRINBERG et collab., 2008]. La modélisation d'un périnèvre dont l'épaisseur est supérieure à 3% du diamètre du fascicule engendre une augmentation significative des seuils d'activation [GRINBERG et collab., 2008], particulièrement pour les fibres de petits diamètres (5µm dans l'étude). Cela signifie que, plus le périnèvre est épais, plus il agit comme une "barrière" au flux de courant [CHINTALACHARUVU et collab., 1991]. En outre, la variation du champ de potentiels est plus forte. Cela pourrait en partie expliquer la différence sur la variation de potentiel entre notre modèle et celui d'Helmers et collab. [HELMERS et collab., 2012].

Enfin, nous avons inclus une couche de liquide physiologique entre l'électrode et l'épinèvre, ce qui correspond aux conditions expérimentales lors de l'implantation de l'électrode, notamment en aigu. Nous n'avons pas inclus de couche de fibrose : il s'agit d'une réponse inflammatoire qui se produit lors d'une implantation chronique, générant un tissu d'encapsulation autour de l'électrode. La fibrose étant un tissu très résistif [GRILL et MORTIMER, 1994], l'inclusion de cette couche modifierait certainement les seuils d'activation.

**Conductivités** Même si un modèle géométrique de nerf issu de coupe histologique se rapproche des conditions réalistes, il sera limité par la précision sur les propriétés électriques des tissus composant le nerf. En effet, celles-ci sont issues de mesures effectuées sur différentes espèces d'animaux, sont fréquence-dépendantes et température-dépendantes. Elle ne reflètent donc pas la réalité. Par ailleurs, la valeur de la conductivité choisie pour l'épinèvre est estimée [CHOI et collab., 2001]. A notre connaissance, il n'existe pas de données expérimentales sur la conductivité de l'épinèvre. Il est légitime de se demander si le choix des conductivités issues de différentes espèces influence le résultat de modélisation. De plus, si ces conductivités sont très différentes de celle de l'être humain, dans quelle mesure restent-elles acceptables? Il n'existe pas de réponse idéale dans le sens où il n'y a pas de mesure comparatives effectuées *in vivo* sur des tissus humains.

Quelques études peuvent nous apporter des éléments de réponse. Premièrement, l'article de [BOSSETTI et collab., 2008] sur l'évaluation de la quasi-staticité a démontré que le potentiel est plus sensible au choix des conductivités que l'inclusion des phénomènes diélectriques [BOSSETTI et collab., 2008] pour des durées de pulses supérieures à 25µs. Grill [GRILL, 1999] a démontré que les différences sur les seuils d'activation sont à un facteur d'échelle près dans le cas d'un domaine isotrope et homogène. Cependant, dans le cas d'un domaine anisotrope homogène, la pente de courbe de recrutement des axones en fonction de la distance de l'électrode dépend du ratio  $\frac{\sigma_z}{\sigma_{xx}}$ . Pour un ratio supérieur à 1, cette pente diminue par rapport au cas isotrope, et inversement si le ratio est inférieur à 1. Si, de plus, la fibre n'est pas alignée en z (décalée d'un angle par rapport à xy), dans les milieux fortement anisotropes  $\frac{\sigma_z}{\sigma_{xy}} > 4$ , on peut observer des inversions d'ordre de recrutement entre les fibres de différents diamètres et à différentes distances de l'électrode, qui peuvent conduire à des erreurs d'interprétation. La conductivité anisotrope issue de de Ranck et BeMent [RANCK et BEMENT, 1965] utilisée dans la plupart des modèles actuels (dont les nôtres) a un ratio  $\frac{\sigma_z}{\sigma_{xy}}$  supérieur à 7. En résumé, la prise en compte de l'anisotropie est indispensable dans la modélisation de l'endonèvre, compte-tenu de son impact majeur, mais il faut rester conscients que les valeurs exactes de tous les paramètres de conductivités ne sont pas connues.

#### Modèles électrophysiologiques

**Prédiction d'activation** Les modèles de prédiction linéaires sont des approximations des modèles dynamiques actifs et sont limités aux paramètres pour lesquels ils ont été validés. Leur domaine de validité est restreint aux pulses rectangulaires monophasiques classiques [MOFFITT et collab., 2004]. Rappelons que la courbe des seuils d'activation en fonction de la distance dépend de la forme du pulse appliqué. Pour des formes de pulses complexes, l'utilisation de modèles actifs s'avère nécessaire pour comprendre les mécanismes sous-jacents, mais le comportement de ces modèles hors du cadre rectangulaire n'a pas été validé expérimentalement.

L'avantage des modèles de prédiction linéaires réside dans leur coût de calcul très faible. Ils sont pertinents si on ne s'intéresse pas au décours temporel des PA ou à la modélisation de l'effet d'un train de stimulation puisqu'ils ne rende pas compte de certains phénomènes comme la période réfractaire. L'utilisation d'un modèle linéaire est justifiée si on ne s'intéresse qu'au déclenchement d'un PA en considérant l'effet isolé de chaque pulse.

Le modèle de prédiction linéaire utilisé dans notre première contribution (section 3.2) est défini par la formulation Eq. A.7). Cette formule contient au numérateur l'expression d'une tension de membrane critique et au dénominateur l'expression de la contribution des nœuds adjacents au nœud d'intérêt (fonction d'activation pondérée). Il existe plusieurs façons de calculer cette pondération, de la même manière qu'il existe plusieurs formules reliant tension ou courant de seuil à la largeur d'impulsion pour une fibre donnée. Ces choix dépendent du degré de précision que l'on souhaite et impactent peu le temps de calcul. Encore un fois, il s'agit de rester cohérent entre complexité du modèle, valeurs réalistes de ses paramètres et complexité du contexte expérimental.

**Modèles actifs** Nous avons pris soin de vérifier les implémentations des modèles actifs (CRRSS MRG, FH) avec un modèle de point source, dans les mêmes conditions que celles décrites dans les publications originales [MCINTYRE et collab., 2002; RATTAY, 2005]. On retrouve exactement les mêmes résultats.

En fonction du modèle considéré, à température identique, les seuils d'activation et la forme du potentiel d'action varient, et en l'occurrence, les caractéristiques inhérentes à la dynamique membranaire (rhéobase, chronaxie) sont différentes pour une même fibre. Cela illustre la limite de ces familles de modèles.

Par ailleurs, les modèles actifs type HH prennent en compte l'aspect temporel du pulse mais la complexité des équations requiert des ressources en calcul conséquentes. A titre d'exemple, l'étude de Schiefer et collab. [SCHIEFER et collab., 2008] utilisant le modèle MRG pour calculer l'activation de 24 millions d'axones a nécessité 90 jours de calcul. Bien que le modèle MRG soit le modèle de référence en modélisation, la description des NDR n'est pas complète [MCINTYRE et collab., 2002]. Il existe plusieurs types de canaux potassiques et sodiques voltage-dépendants. Prendre en compte ces différents types de canaux augmenterait drastiquement le temps de calcul. Un modèle plus complexe ne garantit pas toujours la précision, il est plus précis si les paramètres supplémentaires sont correctement identifiés.

Pour les modèles d'axones à dynamique CRRSS et FH, nous avons fait l'hypothèse d'une relation de linéarité entre la distance internœuds et le diamètre de fibre. Concernant le modèle MRG [MCINTYRE et collab., 2002], l'espace entre les nœuds de Ranvier n'est pas proportionnel et les paramètres sont issus de [MCINTYRE et collab., 2004]. De
plus, les NDR sont supposés alignés les uns par rapport aux autres, et les axones parallèles entre eux. Il s'agit d'une limitation de notre modèle car les seuils sont sensibles à l'alignement des NDR et de l'électrode, ainsi qu'à l'orientation des fibres dans le nerf [GRILL, 1999]. Concernant la deuxième contribution sur la double sélectivité, cette approximation n'affecte pas le mécanismes des prépulses [DEURLOO et collab., 2001].

Dans la majorité de nos contributions, nous avons fait le choix du modèle de membrane CRRSS pour représenter les NDR. Le critère principal était la simplicité de représentation des canaux et la rapidité de convergence du modèle, notamment pour l'évaluation des seuils d'activation de plusieurs centaines de fibres. Nos résultats indiquent que les dynamiques du canal sodique sont suffisantes pour obtenir des résultats qualitatifs comparables aux résultats expérimentaux. En effet, les modèles à simple câble sont suffisants pour étudier des stimulations basse fréquence (< 25Hz) et à pulse unique, [RICHARDSON et collab., 2000]. En outre, La dynamique CRRSS suffit pour modéliser des comportements membranaires à basse fréquence, ce qui est le cas dans nos contributions sur la sélectivité spatiale et la sélectivité au diamètre de fibre. L'étude haute fréquence est néanmoins plus précise avec le modèle de membrane MRG (étude sur l'efficacité des formes d'ondes hachées), confirmant ainsi l'intérêt du MRG pour les pulses courts.

En conclusion, les erreurs quantitatives observées sur les seuils d'activation sont liées au choix des paramètres de calcul du champ de potentiels (aspect géométrique du modèle, choix des conductivités) et à la description des dynamiques (choix des modèles), mais n'impacte pas les résultats qualitatifs pour les objectifs que nous nous étions fixés. Il est néanmoins essentiel de comprendre les forces et faiblesses de chaque approche en modélisation afin de sélectionner, paramétrer et implémenter la plus pertinente en fonction de l'objectif. C'est ce qui a été réalisé dans ce travail de thèse.

L'intérêt des modèles est dans les résultats qualitatifs et non quantitatifs, bien que ramené à des comparaisons, on peut revenir à une étude semi-quantitative relative. Cela est d'autant moins gênant que de nombreuses variables peuvent influencer la prédiction quantitative lors des expérimentations, variables qui ne sont pas contrôlables ni mesurables (position exacte des électrodes, structure exacte du nerf, etc...). En fin de compte, l'approche modèle, bien maîtrisée et tout en connaissant ses limites, apporte une analyse pertinente et même indispensable.

## 5.2 Perspectives cliniques

Les principaux objectifs des travaux de modélisation sont de faciliter et d'améliorer le réglages des neuroprothèses dans un contexte clinique.

Dans les études expérimentales présentées, les résultats d'optimisation de l'approche générique ont été exploités sur le nerf vague mixte, dans le cadre de la neuromodulation.

L'objectif à présent est d'évaluer le caractère générique de notre approche dans le cadre de la stimulation électrique de nerfs mixtes mais essentiellement moteurs.

La stimulation sélective multicritère, fondée sur nos travaux de modélisation et d'optimisation, a été explorée dans une étude pré-clinique sur le nerf sciatique de lapin [TIGRA, 2016] et visait à présélectionner les configurations multipolaires les plus pertinentes pour une étude clinique sur l'homme [TIGRA, 2016; TIGRA et collab., 2016]. L'étude clinique sur patients blessés médullaires complets ( $\geq$  C7) est réalisée dans le cadre d'une chirurgie de transfert musculaire et a inclus à ce jour 6 patients. Ce protocole a reçu l'autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud méditerranée IV le 10 février 2015, et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 13 juillet 2015. L'objectif est de restaurer la préhension chez ces patients par stimulation sélective des nerfs radial et médian à l'aide d'électrodes Cuff multicontacts [TIGRA et collab., 2016]. La stimulation des nerfs radial et médian doit provoquer des mouvements fonctionnels tels que la flexion des doigts, la flexion du poignet, l'extension des doigts, et extension du poignet. L'objectif à long terme est d'améliorer la qualité de vie des patients en leur permettant d'assurer des mouvements indispensables telle que la saisie ou la libération d'objets, sans assistance externe autre que la stimulation. L'activation alternative de muscles agonistes pourrait permettre de réduire la fatigue musculaire et de fournir un meilleur contrôle du mouvement désiré. De plus, le contrôle de multiples fonctions via une seule électrode pourrait réduire le nombre d'implants et donc l'encombrement. Les données des études pré-cliniques et cliniques sont toujours en cours d'analyse mais les premiers résultats semblent très prometteurs [TIGRA et collab., 2016].

# 5.3 Références

- ANDREU, D., D. GUIRAUD et G. SOUQUET. 2009, «A distributed architecture for activating the peripheral nervous system.», Journal of neural engineering, vol. 6, n° 2, doi :10. 1088/1741-2560/6/2/026001, p. 026 001, ISSN 1741-2552. 122
- BOSSETTI, C. A., M. J. BIRDNO et W. M. GRILL. 2008, «Analysis of the quasi-static approximation for calculating potentials generated by neural stimulation.», Journal of neural engineering, vol. 5, nº 1, doi :10.1088/1741-2560/5/1/005, p. 44–53, ISSN 1741-2560. 128, 129
- CHINTALACHARUVU, R. R., D. KSIENSKI et J. MORTIMER. 1991, «A numerical analysis of the electric field generated by a nerve cuff electrode», dans Engineering in Medicine and Biology Society, 1991. Vol. 13: 1991., Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE, IEEE, p. 912–913. 129
- CHOI, A. Q., J. K. CAVANAUGH et D. M. DURAND. 2001, «Selectivity of multiple-contact nerve cuff electrodes : A simulation analysis», <u>IEEE Transactions on Biomedical</u> Engineering, vol. 48, nº 2, doi:10.1109/10.909637, p. 165–172, ISSN 00189294. 129
- DEURLOO, K. E., J. HOLSHEIMER et P. BERGVELD. 2001, «The effect of subthreshold prepulses on the recruitment order in a nerve trunk analyzed in a simple and a realistic volume conductor model», Biological cybernetics, vol. 85, nº 4, p. 281–291. 121, 131
- GRILL, W. M. 1999, «Modeling the effects of electric fields on nerve fibers : influence of tissue electrical properties.», <u>IEEE transactions on bio-medical engineering</u>, vol. 46, n° 8, doi :10.1109/10.184700, p. 918–28, ISSN 0018-9294. 129, 131
- GRILL, W. M. et J. T. MORTIMER. 1994, «Electrical properties of implant encapsulation tissue», Annals of biomedical engineering, vol. 22, nº 1, p. 23–33. 129
- GRILL, W. M. et J. T. MORTIMER. 1997, «Inversion of the current-distance relationship by transient depolarization», <u>IEEE Transactions on Biomedical Engineering</u>, vol. 44, n<sup>o</sup> 1, p. 1–9. 126
- GRINBERG, Y., M. A. SCHIEFER, D. J. TYLER et K. J. GUSTAFSON. 2008, «Fascicular perineurium thickness, size, and position affect model predictions of neural excitation»,

IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, vol. 16, n° 6, doi : 10.1109/TNSRE.2008.2010348, p. 572–581, ISSN 15344320. 129

- GUIHO, T., D. ANDREU, V. M. LÓPEZ-ALVAREZ, P. CVANCARA, A. HIAIRRASSARY, G. GRANATA, L. WAUTERS, W. JENSEN, J.-L. DIVOUX, S. MICERA et collab.. 2017, «Advanced 56 channels stimulation system to drive intrafascicular electrodes», dans <u>Converging</u> Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation II, Springer, p. 743–747. 122
- HELMERS, S., J. BEGNAUD, A. COWLEY, H. CORWIN, J. EDWARDS, D. HOLDER, H. KOSTOV, P. LARSSON, P. LEVISOHN, M. MENEZES et collab.. 2012, «Application of a computational model of vagus nerve stimulation», <u>Acta Neurologica Scandinavica</u>, vol. 126, nº 5, p. 336–343. 128, 129
- MCINTYRE, C. C., W. M. GRILL, D. L. SHERMAN et N. V. THAKOR. 2004, «Cellular effects of deep brain stimulation : model-based analysis of activation and inhibition», Journal of neurophysiology, vol. 91, nº 4, p. 1457–1469. 130
- MCINTYRE, C. C., A. G. RICHARDSON et W. M. GRILL. 2002, «Modeling the excitability of mammalian nerve fibers : influence of afterpotentials on the recovery cycle», Journal of neurophysiology, vol. 87, n° 2, p. 995–1006. 130
- MERRILL, D. R., M. BIKSON et J. G. JEFFERYS. 2005, «Electrical stimulation of excitable tissue : design of efficacious and safe protocols», Journal of neuroscience methods, vol. 141, nº 2, p. 171–198. 122
- MOFFITT, M. A., C. C. MCINTYRE et W. M. GRILL. 2004, «Prediction of myelinated nerve fiber stimulation thresholds : limitations of linear models», <u>IEEE Transactions</u> on Biomedical Engineering, vol. 51, nº 2, p. 229–236. 130
- OJEDA, D., V. LE ROLLE, H. M. ROMERO-UGALDE, C. GALLET, J.-L. BONNET, C. HENRY, A. BEL, P. MABO, G. CARRAULT et A. I. HERNÁNDEZ. 2016, «Sensitivity analysis of vagus nerve stimulation parameters on acute cardiac autonomic responses : Chronotropic, inotropic and dromotropic effects», PloS one, vol. 11, nº 9, p. e0163 734. 120
- ORDELMAN, S. C. M. A., L. KORNET, R. CORNELUSSEN, H. P. J. BUSCHMAN et P. H. VELTINK. 2013, «Selectivity for Specific Cardiovascular Effects of Vagal Nerve Stimulation With a Multi-Contact Electrode Cuff», <u>IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering</u>, vol. 21, nº 1, doi:10.1109/TNSRE.2012.2214058, p. 32–36, ISSN 1534-4320. 120
- QING, K. Y., M. P. WARD et P. P. IRAZOQUI. 2015, «Burst-Modulated Waveforms Optimize Electrical Stimuli for Charge Efficiency and Fiber Selectivity.», <u>IEEE transactions on</u> <u>neural systems and rehabilitation engineering</u> : a publication of the IEEE Engineering <u>in Medicine and Biology Society</u>, vol. 23, n° 6, doi :10.1109/TNSRE.2015.2421732, p. 936–45, ISSN 1558-0210. 126
- RANCK, J. B. et S. L. BEMENT. 1965, «The specific impedance of the dorsal columns of cat : an anisotropic medium», Experimental neurology, vol. 11, nº 4, p. 451–463. 129
- RATTAY, F. 2005, <u>Functional electrical stimulation of the central nervous system : analysis</u> <u>of the primarily excited structures</u>, thèse de doctorat, Université de médecine de Vienne (Medizinische Universität Wien). 130

- RICHARDSON, A., C. MCINTYRE et W. GRILL. 2000, «Modelling the effects of electric fields on nerve fibres : influence of the myelin sheath», <u>Medical and Biological Engineering</u> and Computing, vol. 38, nº 4, p. 438–446. 131
- SCHIEFER, M. A., R. J. TRIOLO et D. J. TYLER. 2008, «A model of selective activation of the femoral nerve with a flat interface nerve electrode for a lower extremity neuroprosthesis», IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, vol. 16, nº 2, p. 195–204, ISSN 15344320. 130
- TIGRA, W. 2016, <u>Assistance à la préhension par stimulation électrique fonctionnelle chez</u> le sujet tétraplégique, thèse de doctorat, Université de Montpellier. 131
- TIGRA, W., D. GUIRAUD, D. ANDREU, B. COULET, A. GELIS, C. FATTAL, P. MACIEJASZ, C. PICQ, O. ROSSEL, J. TEISSIER et collab.. 2016, «Exploring selective neural electrical stimulation for upper limb function restoration», <u>European journal of translational</u> myology, vol. 26, nº 2. 131, 132

# Liste des publications

## **Publication journal**

Dali, M., Rossel, O., Guiraud, D. (2016). Fast simulation and optimization tool to explore selective neural stimulation. European journal of translational myology, vol 26 n°3.

## Journal en révision majeure

- Rossel, O., Dali, M., Laforêt, J., Clerc, Guiraud, D. (2017). Model Based Optimal Multipolar Stimulation Without *a priori* knowledge on nerve structure : Part 1, Journal of Neural Engineering
- Dali, M., Rossel, O., Andreu, D., Laporte, L., Hernandez, A., Marijon, E., Hagège, A., Henry, C., Guiraud, D. (2017). Experimental validation of optimal Multipolar Stimulation, Application to vagal nerve : Part 2, Journal of Neural Engineering

### Conférence

Dali, M., Rossel, O., Guiraud, D. (2016). Numerical simulation of multipolar configuration and prepulse technique to obtain spatially reverse recruitment order. In Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2016 IEEE 38th Annual International Conference of the (pp. 5461-5464). IEEE.

### Articles journaux en cours de rédaction

- Dali, M., Rossel, O., Picq, C., Maciejasz, P., Guiho, T., Malbert, C-H., Guiraud, D. (2017). Stimulus waveform for efficient vagus nerve stimulation.
- Dali, M., Laporte, L., Hagège, A., Henry, C., Guiraud, D. (2017). Vagus nerve stimulation on conscious animal for heart rate modulation with side effects reduction.

## Livrables

- Projet PSPC Intense, Dali, M., Rossel, O., Livrable 3.16 sur LOT 3.3 : Suite logicielle simulation 3D, 2014, document confidentiel.
- Projet PSPC Intense, Dali, M., Rossel, O., Guiraud, D. Livrable 3.18 sur LOT 3.3 : Rapport sur la Stimulation sélective 3D (M48), 2016, document confidentiel.

# Dépôt logiciel

MOS2SENS (from Model Optimisation and Simulation To Selective Electrical Neural Stimulation). Logiciel déposé à l'Agence pour la Protection des Programmes (APP) sous l'identifiant IDDN.FR.001.490036.000.S.P.2014.000.31230, Dali, M., Rossel, O., Guiraud, D., 2014.

# Annexe A

# Annexes

# A.1 Figures annexes



FIGURE A.1 – Interface graphique du logiciel MOS2SENS, partie modélisation. Mise en place du modèle 3D BEM Isotrope de nerf et d'électrode et calcul des champs de potentiels avec le logiciel OpeenMEEG.



FIGURE A.2 – Interface graphique du logiciel MOS2SENS. Optimisation des ratios en courant pour la sélectivité spatiale, sur la base des trois critères d'efficacité, sélectivité et robustesse (Contribution 1). La cible est située sous la cathode



FIGURE A.3 – Interface graphique du logiciel MOS2SENS. Optimisation des ratios en courant pour la sélectivité spatiale, sur la base des trois critères d'efficacité, sélectivité et robustesse (Contribution 1). L'optimisation est effectuée avec deux cathodes pour une cible est située entre deux contacts



FIGURE A.4 – Interface graphique du logiciel MOS2SENS. Optimisation des ratios en courant pour la sélectivité spatiale, sur la base des trois critères d'efficacité, sélectivité et robustesse (Contribution 1). L'optimisation est effectuée avec une seule cathode pour une cible est située entre deux contacts

### A.2 Première contribution : Modèle d'activation

Cette section est issue de l'article journal en révision majeure : Rossel, O., Dali, M., Laforêt, J., Clerc, Guiraud, D. (2017). Model Based Optimal Multipolar Stimulation Without *a priori* knowledge on nerve structure : Part 1, Journal of Neural Engineering.

### A.2.1 Axon model : determination of activation threshold

#### **Driving function**

We implement a fast way to predict the activation to get an effective optimization process. The simplified computation consists in computing the direct relationship between the activation function and the current thresholds. Indeed, we are not interested in the detailed time course of the PA, we only need to know if each axon fires or not. Moreover, our simulations are limited to low frequency and rectangular pulses so that complex active models, such as MRG, is not needed as stated by [MCINTYRE et collab., 2002]. We thus based our driving function on the method of [WARMAN et collab., 1992] that we fully implemented. We reformulate the equations so that the computation could be explicitly split in several elements to optimize the computation time and ease the adaptation of modeling parts to the needs of the application.

Using an equivalent circuit, with the same fiber response, the extracellular voltage profile can be transformed into equivalent intracellular currents that are injected at each node. This intracellular current at node n,  $I_{int}(n)$  is equal to :

$$I_{int}(n) = (V(n-1) - 2V(n) + V(n+1))G_a$$
(A.1)

the activation function is then equal to :

$$fa(n) = I_{int}(n)/(\pi dl) = j_{int}(n)$$
(A.2)

where  $G_a$  is axoplasmic conductance, d and l are the diameter and the length of a NDR. The transmembrane equivalent current density  $j_{int}(n)$  is then independent from the fiber diameter contrary to  $I_{int}(n)$ . Actually the activation function fa(n) represents the equivalent current density passing trough the membrane at one NDR. However Warman et al. [WARMAN et collab., 1992] found that the fiber response also depends on the adjacent NDR's currents in particular for large pulse widths greater than about  $50\mu s$ . The prediction of activation is then more accurate when the contributions of neighboring NDR are taken into account. We re-arranged equations to separate contributions of electrode and nerve's geometry from axon's properties. First, the Equ. A.1 can be written with a convolution product :

$$\mathbf{I_{int}} = \mathbf{V} * [1, -2, 1] \mathbf{G}_a \tag{A.3}$$

The weighted driving function, is then written as follows :

$$\mathbf{I_{int}} = \mathbf{V} * ([1, -2, 1] * \phi(pw)) \mathbf{G}_a = \mathbf{V} * \phi(pw) \mathbf{G}_a$$
(A.4)

The convolution products generalize the activation considering neighboring weighted contributions  $\phi(pw) = [..., \phi_{-1}(pw), \phi_0(pw), \phi_1(pw), ...]$  where pw is the pulse width. More sophisticated models can be used as the formula is completely general [PETERSON et collab., 2011]. The simple case exposed in Equ. A.3 can be recovered with  $\phi(pw)$  being the unitary function at the considered NDR.

Let's define the normalized maximum of the activation function along the axon  $Fa^u = \max_n (fa(n))$  for a unitary current  $I_{stim} = 1$ . Note that this computation is performed at each point of interest so that shift of a NDR absolute position along the axon axis is assessed. From Equ. A.2 and A.3 the needed current threshold can be written :

$$I_{stim}^{th}(PW) = \frac{j^{th}(PW)}{Fa^u}$$
(A.5)

where  $j^{th}(pw)$  is the threshold transmembrane current density needed for activation that depends mainly on the pulse width : the so called strength duration relationship. This formula is also completely general and several formulae for  $j^{th}(PW)$  can be set depending on the accuracy needed. To keep consistency with choose the one used by [WAR-MAN et collab., 1992] i.e.  $j^{th}(pw) = j_{rh}(1+\tau_{ch}/pw)$ ,  $j_{rh}$  being the rheobase current density and  $\tau_{rh}$  the chronaxy. Other equations can be used instead, such as the ones defined by [LAPIQUE, 1907] or more recently [MOFFITT et collab., 2004] who introduced the dependence to the fiber diameter and the use of MRG to estimate this threshold.

Our main contribution concerns the way  $Fa^u$  is computed. Indeed, this function depends on the distribution of current over contacts the fiber diameter and the pulsewidth. We can write :

$$Fa^{u} = \max_{n} \{ \mathbf{V} * \Phi(PW) \} G_{a} / (I_{stim} \pi dl)$$
  
= 
$$\max_{n} \{ \mathbf{R} \times \mathbf{D} * \Phi(PW) \} G_{a} / (\pi dl)$$
(A.6)

We get :

$$\mathbf{I}_{stim}^{th}(\mathrm{PW}) = \frac{j^{th}(\mathrm{PW})}{\max\{\mathbf{R} * \Phi(\mathrm{PW})\mathbf{D}\}} \cdot \frac{\pi dl}{\mathbf{G}_a}$$
(A.7)

 $I_{stim}^{th}$  (PW) is the threshold computed given the fiber position, pulse width, current distribution and fiber diameter.

The aim is to quantify the effect of spreading the current over the contacts (multipolar configurations) thus varying matrix **D**. For a given pulse width and fiber diameter, all the other parameters have to be computed once :  $\mathbf{R}^{\Phi} = \mathbf{R} * \Phi(\text{PW})$  and  $V^{th} = j^{th}(pw)(\pi dl)/G_a$ . It is then written :

$$\mathbf{I}_{stim}^{th} = \frac{\mathbf{V}^{th}}{\max_{n} \{\mathbf{R}^{\Phi} \mathbf{D}\}}$$
(A.8)

### A.3 Modèles dynamiques

#### A.3.1 Dynamiques FH

Courants membranaires :  $I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_P + Il$ Courant sodique :

$$I_{Na} = P_{Na}m^{2}h \frac{EF^{2}}{RT} \frac{[Na]_{o} - [Na]_{i} \exp(EF/RT)}{1 - \exp(EF/RT)}$$
(A.9)

Courant potassique :

$$I_{K} = P_{K} n^{2} \frac{EF^{2}}{RT} \frac{[K]_{o} - [K]_{i} \exp(EF/RT)}{1 - \exp(EF/RT)}$$
(A.10)

Courant non spécifique :

$$I_{\rm P} = P_{\rm P} p^2 \frac{EF^2}{RT} \frac{[Na]_o - [Na]_i \exp(EF/RT)}{1 - \exp(EF/RT)}$$
(A.11)

Courant de fuite :

$$I_{\rm L} = g_l (V_m - V_{\rm L}) \tag{A.12}$$

### A.3.2 Dynamiques CRRSS

Courants membranaires :  $I_{ion} = I_{Na} + Il$ Courant sodique :

$$I_{Na} = g_{Na}m^2h(V_m - V_N a)$$
(A.13)

Courant de fuite :

$$I_{\rm L} = g_l (V_m - V_{\rm L}) \tag{A.14}$$

### A.3.3 Dynamiques SE

Courants membranaires :  $I_{ion} = I_{Na} + I_K + Il$ Courant sodique :

$$I_{Na} = P_{Na}m^{3}h \frac{EF^{2}}{RT} \frac{[Na]_{o} - [Na]_{i} \exp(EF/RT)}{1 - \exp(EF/RT)}$$
(A.15)

Courant potassique :

$$I_{K} = P_{K} n^{2} \frac{EF^{2}}{RT} \frac{[K]_{o} - [K]_{i} \exp(EF/RT)}{1 - \exp(EF/RT)}$$
(A.16)

Courant de fuite :

$$I_l = g_l (V_m - V_L) \tag{A.17}$$

#### A.3.4 Dynamiques SRB

Courants membranaires :  $I_{ion} = I_{Na} + I_{K,fast} + I_{K,slow} + Il$ Courant sodique :

$$I_{Na} = P_{Na}m^{3}h \frac{EF^{2}}{RT} \frac{[Na]_{o} - [Na]_{i} \exp(EF/RT)}{1 - \exp(EF/RT)}$$
(A.18)

Courant potassique dynamique rapide :

$$I_{K,fast} = I_{K,fast} = g_{K,fast} n^4 (V_m - V_k)$$
(A.19)

Courant potassique dynamique lente :

$$I_{K,slow} = g_{K,slow} p(V_m - V_k)$$
(A.20)

Courant de fuite :

$$I_l = g_l (V_m - V_L) \tag{A.21}$$

VII

Variable	HH	FH	CRRSS	SE	SRB
α <sub>m</sub>	$\frac{2.5 - 0.1 V_m}{\exp(2.5 - 0.1 V_m) - 1}$	$\frac{0.36(V_m-22)}{1-\exp(\frac{22-V_m}{3})}$	$\frac{97{+}0.363 V_m}{1{+}exp(\frac{31{-}V_m}{5.3})}$	$\frac{1.87(V_m-25.41)}{1-\exp(\frac{25.41-V_m}{6.06})}$	$\frac{4.6(V_m-65.6)}{1-\exp(\frac{-V_m+65.6}{10.3}})$
$\beta_m$	$4\exp(\frac{-V_m}{18})$	$\frac{0.4(13 - V_m)}{1 - \exp(\frac{V_m - 13}{20})}$	$\frac{\alpha_m}{\exp(\frac{V-23.8}{4.17})}$	$\frac{3.97(21 - V_m)}{1 - \exp(\frac{V_m - 21}{9.41})}$	$\frac{0.33(61.3 - V_m)}{1 - \exp(\frac{V_m - 61.3}{9.16})}$
$\alpha_n$	$\frac{0.1 - 0.01 V_m}{\exp(1 - 0.1 V_m) - 1}$	$\frac{0.02(V_m-35)}{1-\exp(\frac{35-V_m}{10})}$		$\frac{0.13(V_m - 35)}{1 - \exp(\frac{35 - V_m}{10})}$	$\frac{0.0517(V_m+9.2)}{1-\exp(\frac{-V_m-9.2}{1.1})}$
β <sub>n</sub>	$0.125\exp(\frac{-V_m}{80})$	$\frac{0.05(10 - V_m)}{1 - \exp(\frac{V_m - 10}{10})}$		$\frac{0.32(10 - V_m)}{1 - \exp(\frac{V_m - 10}{10})}$	$\frac{0.092(8-V_m)}{1-\exp(\frac{-V_m-9.2}{1.1})}$
$\alpha_h$	$0.07\exp(\frac{-V_m}{20})$	$-\frac{0.1(10+V_m)}{1-\exp(\frac{V_m+10}{6})}$	$\frac{\beta_h}{\exp(\frac{V_m-5.5}{5})}$	$-\frac{0.55(V_m+27.74)}{1-\exp(\frac{V_m+27.74}{9.06})}$	$-\frac{0.21(V_m+27)}{1-\exp(\frac{V_m+27}{11})}$
$\beta_h$	$\frac{1}{\exp(3-0.1\mathrm{V}_m)+1}$	$\frac{4.5}{1+\exp(\frac{45-V_m}{10})}$	$\frac{15.6}{1 + \exp(\frac{24 - V_m}{10})}$	$\frac{22.6}{1 + \exp(\frac{56 - Vm}{12.5})}$	$\frac{14.1}{1 + \exp(\frac{55.2 - V_m}{13.4})}$
$\alpha_p$		$\frac{0.006(V_m-40)}{1-\exp(\frac{40-V_m}{10})}$			$\frac{0.0079(V_m-71.5)}{1-\exp(\frac{71.5-V_m}{23.6})}$
$\beta_p$		$-\frac{0.09(V_m+25)}{1-\exp(\frac{V_m+25}{20})}$			$-\frac{0.00478(V_m-3.9)}{1-\exp(\frac{V_m-3.9}{21.8})}$

TABLEAU A.1 – Taux de transition en  $sec^{-1}$  utilisées dans les modèles de membranes (d'après Rattay, [RATTAY, 2005]).

Constante	HH	FH	CRRSS	SE	SRB
V <sub>Na</sub>	115		115		
V <sub>K</sub>	-12				0
V <sub>L</sub>	10.6	0.026	-0.01	0	0
V <sub>r</sub>	-70	-70	-80	-78	-84
$g_{\mathrm{N}a} \left( k \Omega^{-1} / cm^{-2} \right)$	120		1445		
$g_{\mathrm{K},fast}(k\Omega^{-1}/cm^{-2})$	36				30
$g_{\mathrm{K},slow}(k\Omega^{-1}/cm^{-2})$					60
$g_{\rm L}  (k \Omega^{-1} / cm^{-2})$	0.3	30.3	128	86	60
$c_m (\mu {\rm F}/cm^{-2})$	1	2	2.5	2.8	2.8
V(0)	0	0	0	0	0
T (°C)	6.3	20	37	37	37
$Q_{10}(\alpha_m)$	3	1.8	3	2.2	2.2
$Q_{10}(\beta_m)$	3	1.7	3	2.2	2.2
$Q_{10}(\alpha_n)$	3	3.2	3	3	3
$Q_{10}(\beta_n)$	3	2.8	3	3	3
$Q_{10}(\alpha_h)$	3	2.8	3	2.9	2.9
$Q_{10}(\beta_h)$	3	2.9	3	2.9	2.9
$P_{Na}(cm/s)$		0.008		0.00328	0.00704
$P_{K}(cm/s)$		0.0012		0.000134	
$P_{\rm P}(cm/s)$ 0.00054		0.00054			
$[Na]_o (mmol/l)$		114.5		154	154
$[Na]_i (mmol/l)$		13.7		8.71	30
$[K]_o (mmol/l)$		2.5		5.9	
[K] <sub>i</sub> (mmol/l)		120		155	

TABLEAU A.2 – Constantes utilisées dans les modèles de membranes (d'après Rattay, [RATTAY, 2005]).

## A.4 Références annexes

- LAPIQUE, L. 1907, «Recherches quantitatives sur l'excitation electrique des nerfs traitee comme une polarization», J Physiol Pathol Gen, vol. 9, p. 620–635. VI
- MCINTYRE, C. C., A. G. RICHARDSON et W. M. GRILL. 2002, «Modeling the excitability of mammalian nerve fibers : influence of afterpotentials on the recovery cycle», Journal of neurophysiology, vol. 87, n° 2, p. 995–1006. V
- MOFFITT, M. A., C. C. MCINTYRE et W. M. GRILL. 2004, «Prediction of myelinated nerve fiber stimulation thresholds : limitations of linear models», <u>IEEE Transactions</u> on Biomedical Engineering, vol. 51, nº 2, p. 229–236. VI
- PETERSON, E., O. IZAD et D. TYLER. 2011, «Predicting myelinated axon activation using spatial characteristics of the extracellular field», Journal of neural engineering, vol. 8, nº 4, p. 046030. V
- RATTAY, F. 2005, <u>Functional electrical stimulation of the central nervous system : analysis</u> <u>of the primarily excited structures</u>, thèse de doctorat, Université de médecine de Vienne (Medizinische Universität Wien). <u>VIII, IX</u>
- WARMAN, E. N., W. M. GRILL et D. DURAND. 1992, «Modeling the effects of electric fields on nerve fibers : Determination of excitation thresholds», <u>IEEE Transactions on</u> Biomedical Engineering, vol. 39, nº 12, p. 1244–1254. V, VI

# Annexe B

# Liste des acronymes

- BEM Boundary Element Method (Méthode des éléments finis de frontières). 71
- CNAP Compound Nerve Action Potential. 9, 10
- **CRRSS** modèle dynamique de membrane d'axone myélinisé de lapin, Chiu, Ritchie, Rogart et Stagg (1979), corrigé en température par Sweeney et al. (1987). 38, 39, 46, 47, 65, 85, 88, 108, 109, 114, 118, 124, 126, 127, 130, 131, VIII, IX
- ECG Électrocardiogramme. viii, 73, 76
- **ENG** Electroneurogramme. 9, 19, 106, 107, 111
- FA Fonction d'activation (Rattay). 44, 46
- FEM Finite Element Method (Méthode des éléments finis). 58, 59
- **FH** modèle dynamique de membrane d'axone myélinisé de grenouille, Frankenhaeuser et Huxley, (1964). 37–39, 42, 126, 130, VIII, IX
- FINE Flat Interface Nerve Electrode. 17, 47
- **HH** modèle dynamique de membrane d'axone non myélinisé de calamar géant, Hodgkin et Huxley (1952). 35–37, 39, 130, VIII, IX
- **Is-PW** Courbe de courant de seuil (Is) en fonction de la durée du pulse de stimulation (PW). 23, 34, 46, 126
- LIFE Longitudinal IntraFascicular Electrode. 16
- MRG modèle dynamique de membrane double câble de McIntyre, Richardson et Grill (2000/2002) reprenant les dynamiques SRB. 42, 47, 108, 109, 114, 124, 126, 130, 131, VI
- NDR Nœuds de Ranvier. 19–21, 34, 40, 46, 61, 63, 85, 88, 108, 121, 130, 131, V, VI
- **PA** Potentiel d'action. 6, 15, 19, 23, 34, 45, 85, 88, 107, 122, 124, 126, 130, V
- PW Durée de stimulation (Pulse Width). 33, 34
- **Ring** Configuration multipolaire standard Ring. viii, 19, 64–68, 71, 72, 74–77, 79–83, 89– 92, 118–122
- RRI Intervalle R-R, intervalle entre deux contractions cardiaques. 73, 74

- SE modèle dynamique de membrane d'axone myélinisé de rat, Schwarz, Eikhof (1987). 38, 39, VIII, IX
- SEF Stimulation électrique fonctionelle. 6, 9, 10
- série(s) SNV Série de Stimulation du Nerf Vague. 75–78
- SNC Système nerveux central, composé de l'encéphale et la moelle épinière. 1, 3, 10
- **SNP** Système nerveux périphérique, partie du système nerveux formée des ganglions et des nerfs à l'extérieur de l'encéphale et de la moelle épinière.. 1, 3
- **SRB** modèle dynamique de membrane d'axone myélinisé d'humain, Schwarz, Reid et Bostock (1995). 38, 39, 42, VIII, IX
- ST Configuration multipolaire Steering. 65, 67, 68, 71, 117, 118
- STR Configuration multipolaire Steering Ring. 65, 67–70, 117, 118
- TIME Transverse Intrafascicular Multichannel Electrode. 16
- **TLR** Configuration multipolaire Tripolaire Longitudinale Ring. 65, 67–72, 74–76, 80, 117–119
- **TT** Configuration multipolaire Tripolaire Transverse. viii, xi, 20, 65, 67–72, 74–77, 79–82, 89–92, 117–119, 121, 122
- **TTR** Configuration multipolaire Tripolaire Transverse Ring. viii, xi, 65, 67–72, 74–77, 79– 83, 117–120
- TTST Configuration multipolaire Tripolaire Transverse Steering. 65, 67–71, 117, 118

# Annexe C

# Glossaire

- **fibrose** La fibrose est la transformation fibreuse de certains tissus à l'origine d'une augmentation du tissu conjonctif (tissu de soutien et de remplissage) Dans le cas de le stimulation, elle se forme progressivement autour de l'électrode lors de l'utilisation chronique. 28
- **somesthésie** Sensibilité générale du corps, constituée de l'extéroréception et de la proprioception. L'extéroréception est l'ensemble des récepteurs de la surface du corps et des sensations distales comme la vue ou l'ouïe. La proprioception se réfère à la posture du corps dans l'espace (oreille interne, muscle, articulation, etc).. 1
- **unité motrice** Une unité motrice est constituée par un neurone moteur (ou motoneurone) situé dans la moelle épinière, son prolongement (axone) qui chemine dans le nerf périphérique et l'ensemble des fibres musculaires qu'il innerve. 6, 10
- viscéroception Les viscéroceptions sont les récepteurs sensoriels des viscères et des sensations internes du corps: muscles lisses, système digestif, etc.. 1

#### Titre

Modélisation de l'interface entre une électrode multipolaire et un nerf périphérique. Optimisation des courants pour la stimulation neurale sélective.

#### Résumé

La stimulation électrique neurale, appliquée au système nerveux périphérique pour la restauration des fonctions motrices ou la neuromodulation, est une technologie en plein essor, en particulier la stimulation implantée avec des électrodes Cuff positionnées autour d'un nerf périphérique. Le principal frein au développement des systèmes de stimulation est la difficulté à obtenir la stimulation ou l'inhibition des fonctions cibles de manière précise et indépendante, c'est-à-dire, obtenir une sélectivité des fonctions. Les paramètres impliqués dans la sélectivité au sens large ne sont pas toujours intuitifs, et le nombre de degrés de libertés (choix de l'électrode, nombre de contacts, forme du pulse etc.) est important. Tester toutes ces hypothèses en expérimentation n'est pas faisable et inenvisageable dans le réglage des neuroprothèses en contexte clinique. La modélisation a priori nous permet d'établir des critères de choix, de déterminer les stratégies les plus efficaces et de les optimiser. Par ailleurs, un grand nombre d'études ont pu prévoir des stratégies de sélectivité inédites grâce à la modélisation, et validées a posteriori par l'expérimentation. Le schéma de calcul scientifique est composé de deux parties. On modélise, d'une part, la propagation du champ de potentiels électriques générés par les électrodes à l'intérieur d'un volume conducteur représentant le nerf (étude biophysique), et d'autre part l'interaction entre ce champ de potentiels et les neurones (réponse électrophysiologique). Notre première contribution propose une méthode originale de modélisation et d'optimisation de la sélectivité spatiale avec une électrode Cuff, sans connaissance a priori de la topographie de nerf. Partant de ce constat, nous déterminons de nouveaux critères, l'efficacité et la robustesse, complémentaires à la sélectivité, nous permettant de faire un choix entre des configurations multipolaires concurrentes. Ainsi, en fonction de la pondération de ces critères, nous avons développé un algorithme d'optimisation pour déterminer la configuration optimale en fonction de la zone choisie, du diamètre des fibres visées ainsi que de la durée de stimulation, pour un pulse type rectangulaire de référence. Des expérimentations sur modèle animal nous ont permis d'évaluer l'efficacité de la méthode et sa généricité. Ce travail est partie intégrante d'un projet plus vaste de stimulation du nerf vague (projet INTENSE), où l'une des applications concerne le traitement des troubles cardiaques. L'objectif est d'activer sélectivement une population spécifique de fibres nerveuses pour obtenir des effets plus ciblés conduisant à une thérapie améliorée, tout en diminuant les effets secondaires. La deuxième contribution consiste à combiner la sélectivité spatiale et la sélectivité au diamètre de fibre avec un modèle générique de nerf et une électrode Cuff à 12 contacts. L'utilisation d'une forme d'onde particulière (prépulse) combinée avec des configurations multipolaires permet d'activer des fibres d'un diamètre défini dans un espace ciblé. Les perspectives cliniques sont nombreuses, notamment sur la réduction de la fatigue liée à l'utilisation prolongée de la stimulation ou la diminution des effets secondaires. Dans le cadre du projet INTENSE, la seconde application liée à la stimulation du nerf vague vise le problème de l'obésité morbide. L'activation des axones cibles liés aux fonctions gastriques nécessite une quantité de charges conséquente. Plusieurs études suggèrent que les formes de pulse non rectangulaires peuvent activer les axones du système nerveux périphérique avec une quantité de charges réduite comparée à la forme de pulse rectangulaire de référence. Notre dernière contribution concerne l'étude expérimentale et de modélisation de ces formes d'ondes complexes. L'approche par modélisation, si elle est bien maîtrisée, apporte une analyse pertinente voire même indispensable au réglage clinique des neuroprothèses.

Mots clés : Stimulation des nerfs périphériques, Sélectivité, Modélisation, Calcul scientifique, Bioélectromagnétisme, Méthode des éléments finis, Modèles d'axones compartimentés, Électrode Cuff, Stimulation du nerf vague.

#### Title

Modeling the interface between a multipolar electrode and a peripheral nerve. Optimization of currents for selective neural stimulation.

#### Abstract

Neural electrical stimulation, applied to the peripheral nervous system for motor functions restoration or neuromodulation, is a thriving technology, especially implanted stimulation using Cuff electrodes positioned around a peripheral nerve. The main obstacle to the development of stimulation systems is the difficulty in obtaining the independent stimulation or inhibition of specific target functions (i.e. functional selectivity). The parameters involved in selectivity are not always intuitive and the number of degrees of freedom (choice of electrode, number of contacts, pulse shape etc.) is substantial. Thus, testing all these hypotheses in a clinical context is not conceivable. This choice of parameters can be guided using prior numerical simulations predicting the effect of electrical stimulation on the neural tissue. Numerous studies developed new strategies to achieve selectivity based on modeling results that have been validated a posteriori by experimental works. The computation scheme is composed of two parts : the modeling of the potential field generated by the electrodes inside a conductive medium representing the nerve on the one hand; and the determination of the interaction between this field of potentials and neurons on the other. Our first contribution is an original method of modeling and optimization of the spatial selectivity with a Cuff electrode, without prior knowledge of the nerve topography. Based on this observation, we determined new criteria, efficiency and robustness, complementary to selectivity, allowing us to choose between multipolar configurations. Thus, according to the weighting applied to these criteria, we developed an optimization algorithm to determine the optimal configuration as a function of the target zone, fiber diameter and the stimulation duration for a typical rectangular pulse. Experiments on animal model allowed us to evaluate the effectiveness and genericness of the method. This work was performed as part of a larger project on vagus nerve stimulation (INTENSE project) in which one of the applications focused on the treatment of cardiac disorders. The main objective was to selectively activate a specific population of nerve fibers to improve therapy and decrease side effects. In a second contribution, numerical simulations were used to investigate the combination of multipolar configurations and the prepulses technique, in order to obtain fiber recruitment in a spatially reverse order. The main objective was to achieve both spatial and fiber diameter selectivity. Expected clinical perspectives of this work are the reduction of fatigue related to a prolonged use of stimulation and the reduction of side effects. Within the framework of the INTENSE project, the second application investigated vagus nerve stimulation as a therapy for morbid obesity. Activation of target axons related to gastric functions requires a significant amount of charge injection. Several studies suggest that non-rectangular waveforms can activate axons of the peripheral nervous system with a reduced amount of charge compared to the reference rectangular pulse shape. Our last contribution focuses on the experimental study and the modeling of these complex waveforms. The modeling approach, if performed properly and while bearing in mind its limits, provides a relevant and even indispensable analysis tool for the clinical adjustment of neuroprostheses.

Keywords : Peripheral nerve stimulation, Bioelectromagnetism, Finite element method, Compartmentalized neuron models, Cuff electrode, Selectivity, Vagus nerve stimulation.

Intitulé et adresse du laboratoire :

Institut national de recherche en informatique et en automatique (INRIA) Université Montpellier Bâtiment 5 - CC05 017 860 rue de St Priest 34095 Montpellier Cedex 5, France