



**HAL**  
open science

# Etude de la dynamique des composantes cérébrales motrices au cours de l'anesthésie générale

Sébastien Rimbart

► **To cite this version:**

Sébastien Rimbart. Etude de la dynamique des composantes cérébrales motrices au cours de l'anesthésie générale. Neurosciences. 2015. hal-01240740

**HAL Id: hal-01240740**

**<https://inria.hal.science/hal-01240740v1>**

Submitted on 9 Dec 2015

**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.



# Etude de la dynamique des composantes cérébrales motrices au cours de l'anesthésie générale

## Rapport de Stage

présenté et soutenu publiquement le 1er Septembre 2015

pour l'obtention du

**Master de l'Université de Lorraine**

(Mention Sciences Cognitives et Médias Numériques, Spécialité Analyse  
Comportementale et Ingénierie de l'Interaction)

par

Sébastien Rimbart

### Composition du jury

*Examineurs :* Christine Bourjot, Maître de conférences à l'Université de Lorraine  
Manuel Rebuschi, Maître de conférences à l'Université de Lorraine  
Henri Schroeder, Professeur à l'Université de Lorraine

*Encadrants :* Laurent Bougrain, Maître de conférences à l'université de Lorraine  
Axel Hutt, Directeur de recherche Inria

Mis en page avec la classe thesul.

## Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement Laurent Bougrain, mon encadrant depuis deux ans, d'abord pour m'avoir donné la chance de travailler sur ce sujet qui me tenait à coeur, ensuite pour m'avoir offert une grande liberté d'initiative dans mon travail de tous les jours. D'autre part, je remercie également Axel Hutt, mon deuxième encadrant, qui a toujours pris le temps de répondre à mes questions et d'évaluer mon travail avec une grande minutie.

Merci à l'ensemble de l'équipe Neurosys, qui a fait de ce stage de 6 mois une réelle aventure humaine. Je remercie particulièrement Tamara pour son écoute, sa disponibilité et ses conseils éclairés. Merci à Cecilia pour sa gentillesse et sa capacité à stimuler mon esprit lors de nos conversations sur les ERD/ERS. Merci au noble Guillaume de m'avoir aidé dans la réalisation du scénario OpenVibe ayant permis la récolte des données EEG. Merci à Maxime de m'avoir fait progresser au ping-pong lors de nos parties endiablées. Merci à Kenny pour avoir été mon compagnon du Sushi éclair. Et enfin, merci à Francesco qui m'a permis d'obtenir un script Matlab fonctionnel et dont chacun des "Porco Dio" m'a fait rire.

Je souhaite également adresser un grand merci à Denis Schmartz pour sa présence et sa disponibilité au cours de la rédaction du protocole clinique. De la même manière, je remercie Claude Meistelman pour nous avoir soutenu dans notre démarche de compréhension des mécanismes cérébraux au cours de l'anesthésie générale.

J'exprime aussi ma sincère gratitude à l'ensemble de mes sujets pour m'avoir ouvert la porte de leur esprit le temps d'une expérience au LORIA. Je tiens à remercier particulièrement Maxime Girault pour sa coopération et les beaux signaux EEG qu'il m'a offert.

Merci à Manuel Zaepffel, qui même de loin continue à me guider dans mon travail de recherche. Je voudrais également remercier Véronique, sans qui ce manuscrit n'aurait pas pu voir le jour et pour qui j'ai la plus profonde admiration. Enfin, merci à Ailian, sur qui je peux réellement compter (à n'importe quelle heure de la nuit) lorsqu'il s'agit de m'apprendre la justesse et l'élégance de la langue anglaise.



# Sommaire

Résumé

vii

## Chapitre 1

### Introduction

1

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1.1   | Contexte général . . . . .   | 1  |
| 1.2   | Enregistrement de la composante motrice grâce à la technique d'EEG . . . . .                                 | 2  |
| 1.2.1 | Neurophysiologie du mouvement . . . . .  | 3  |
| 1.2.2 | Enregistrement de l'activité cérébrale . . . . .   | 5  |
| 1.2.3 | Variation des différents rythmes cérébraux durant le mouvement volontaire et l'imagination motrice . . . . . | 9  |
| 1.2.4 | Signification de l'ERD et de l'ERS dans la bande de fréquence bêta . . . . .                                 | 11 |
| 1.3   | L'anesthésie générale . . . . .  | 12 |
| 1.3.1 | Qu'est-ce que l'anesthésie ? . . . . .   | 13 |
| 1.3.2 | Caractéristiques de l'anesthésie générale . . . . .  | 13 |
| 1.3.3 | Progression de l'anesthésie générale à travers le SNC . . . . .  | 14 |
| 1.3.4 | Les agents anesthésiques . . . . .   | 15 |
| 1.3.5 | Sites d'action de l'anesthésie générale . . . . .  | 16 |
| 1.3.6 | Évaluation et surveillance de l'anesthésie générale . . . . .  | 16 |
| 1.4   | Objectifs des différentes études . . . . .   | 18 |
| 1.4.1 | Dépôt d'un protocole clinique : étude de l'influence du propofol sur l'EEG du cortex moteur . . . . .        | 19 |
| 1.4.2 | Différence entre une imagination motrice discrète et une imagination motrice continue . . . . .              | 19 |
| 1.4.3 | Stimulation du nerf médian et détection de l'abolition du rebond bêta . . . . .                              | 20 |

## Chapitre 2

### Matériel et méthodes

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 2.1   | Dépôt du protocole clinique . . . . .    | 21 |
| 2.1.1 | Écriture du protocole clinique . . . . . | 21 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 2.1.2 | Rencontre avec un méthodologiste . . . . .  | 22 |
| 2.1.3 | Rencontre avec la DRI . . . . .   | 22 |
| 2.2   | Différence entre une imagination motrice discrète et une imagination motrice continue . . . . . | 22 |
| 2.2.1 | Participants . . . . .  | 23 |
| 2.2.2 | Les tâches expérimentales . . . . .   | 23 |
| 2.2.3 | Protocole . . . . .   | 24 |
| 2.2.4 | Les données comportementales . . . . .  | 25 |
| 2.2.5 | Les données électrophysiologiques . . . . .   | 26 |
| 2.2.6 | Représentation Temps/Fréquence . . . . .  | 28 |
| 2.2.7 | Représentation topographiques des puissances . . . . .  | 28 |
| 2.3   | Stimulation du nerf médian et détection de l'abolition du rebond bêta . . . . .                 | 28 |

|  |
|--|
| <b>Chapitre 3</b><br><b>Résultats des différentes études</b> |
|--|

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 3.1   | Dépôt du protocole clinique . . . . .   | 31 |
| 3.2   | Différence entre l'imagination motrice discrète et l'imagination motrice continue . . . . . | 31 |
| 3.2.1 | Résultats comportementaux . . . . .   | 31 |
| 3.2.2 | Les résultats électrophysiologiques . . . . .   | 32 |
| 3.3   | Stimulation continue du nerf médian afin de détecter l'intention de mouvement . . . . .     | 35 |

|  |
|--|
| <b>Chapitre 4</b><br><b>Discussion</b> |
|--|

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 4.1   | Discussion de l'étude comparant l'imagination motrice discrète et l'imagination motrice continue . . . . . | 37 |
| 4.1.1 | Variabilité des résultats . . . . .  | 37 |
| 4.1.2 | Référence moyenne commune . . . . .  | 38 |
| 4.1.3 | La modulation de l'ERD et de l'ERS durant le mouvement réel . . . . .                                      | 38 |
| 4.1.4 | Modulation de l'ERS durant l'imagination motrice . . . . .   | 39 |
| 4.1.5 | Modulation de l'ERD durant l'imagination motrice . . . . .   | 39 |

|  |
|--|
| <b>Chapitre 5</b><br><b>Conclusion</b> |
|--|

|   |
|---|
| <b>Chapitre 6</b><br><b>Bilan personnel</b> |
|---|

---

|   |     |
|---|-----|
| Annexes   | 49  |
| Annexe A Protocole clinique   | 49  |
| Annexe B Synopsis du protocole clinique                             | 69  |
| Annexe C Fonctionnement de la recherche interventionnelle           | 73  |
| Annexe D Dépôt de la trame officielle du protocole clinique         | 75  |
| Annexe E Consentement éclairé                                       | 101 |
| Annexe F La boîte OpenViBe <i>Anesthesia simulator</i>              | 107 |
| Annexe G Article soumis à la conférence System Man and Cybernetics  | 109 |
| Annexe H Modulation de la puissance dans la bande de fréquence bêta | 117 |
| Annexe I Représentation temps fréquence                             | 125 |
| Annexe J Représentation topographique                               | 133 |



# Résumé

Ce rapport vise à exposer le travail que j'ai réalisé de Février à Août 2015 lors d'un stage s'inscrivant dans le cadre du parcours « Recherche » de la spécialité « Analyse Comportementale et Ingénierie de l'Interaction » du Master Science Cognitive et Médias Numériques de l'Université de Lorraine.

J'ai intégré l'équipe *Neurosys* dont les travaux portent sur l'exploration de la relation fonctionnelle entre les éléments du cerveau par des approches mathématiques, biologiques et informatiques. L'équipe possède plusieurs axes de recherches. Elle étudie à la fois les évènements se déroulant entre le niveau des neurones individuels et le niveau des populations de neurones, mais aussi le rapport de causalité entre le niveau des populations de neurones et le comportement humain. L'équipe *Neurosys* s'intéresse de près aux mécanismes neurophysiologiques sous-jacents aux actes moteurs, à l'état de conscience et à la mémoire. Depuis quelques années, l'équipe souhaitait rassembler ses différentes thématiques au coeur d'un sujet d'étude visant à mieux comprendre de quelle manière les substances chimiques utilisées pendant l'anesthésie générale peuvent altérer la conscience, le contrôle moteur et la mémoire.

Mon travail a alors consisté à initialiser, mettre en place et rédiger un protocole clinique permettant d'étudier l'activité cérébrale motrice au cours de l'anesthésie générale. Pour cela, j'ai dû établir une collaboration avec le service d'Anesthésie-Réanimation du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy-Brabois. De cet objectif principal découlait plusieurs objectifs secondaires dont j'ai également eu la charge : la vérification et la gestion adéquate du matériel (électroencéphalographie, stimulateur du nerf médian, logiciel d'acquisition OpenVibe) qui sera utilisé lors de l'acquisition des données à l'hôpital, la recherche d'un protocole clinique optimisé et le réglage des détails administratifs permettant l'acceptation du protocole par la direction de la recherche du CHRU. En réalité, ce stage est la continuité directe des différents stages que j'ai pu réaliser au cours des années précédentes. En effet, j'ai déjà eu l'occasion de travailler sur le thème du mouvement volontaire et des Interfaces Hommes Machines et l'été dernier, j'ai réalisé une étude bibliographique visant à comprendre les effets de l'anesthésie générale sur le cortex moteur.

Après avoir expliqué la problématique en lien avec mon sujet de stage, je présenterai dans la partie *Introduction* les différents éléments utilisés pour répondre à cette problématique ; après quoi je détaillerai le matériel et les méthodes liées à l'enregistrement des données cérébrales ainsi qu'à leur bonne analyse. Puis, je présenterai des résultats sur des sujets sains et volontaires exécutant différents types d'imaginations motrices, et ayant donné lieu à la soumission d'un article pour la conférence *System Man and Cybernetics*. Par la suite, je présenterai également des résultats plus intermédiaires concernant la poursuite de ce travail. Enfin, dans la partie *Discussion*, nous verrons que les futures perspectives sur ce sujet sont nombreuses et novatrices.



# Table des figures

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.1  | Représentation schématique des trois niveaux d'organisation du contrôle central du mouvement. . . . .  | 4  |
| 1.2  | Principales régions corticales impliquées dans la motricité volontaire ( <a href="http://lecerveau.mcgill.ca/">http://lecerveau.mcgill.ca/</a> ) . . . . .   | 4  |
| 1.3  | Innervation des muscles par les motoneurons alpha ( <a href="http://lecerveau.mcgill.ca/">http://lecerveau.mcgill.ca/</a> ) . . . . .  | 5  |
| 1.4  | Organisation somatotopique du cortex moteur chez l'Homme ( <a href="http://www.intro-psych.com/">http://www.intro-psych.com/</a> ) . . . . .   | 6  |
| 1.5  | Schéma d'un neurone ( <a href="http://fr.wikipedia.org/wiki/Neurone">http://fr.wikipedia.org/wiki/Neurone</a> ) . . . . .  | 7  |
| 1.6  | Exemple de casque EEG avec un grand nombre d'électrodes utilisé en laboratoire de recherche. . . . .   | 8  |
| 1.7  | Représentation de la population des cellules pyramidales et synchronisation des cellules corticales générant un signal de forte amplitude ( <a href="http://lecerveau.mcgill.ca/">http://lecerveau.mcgill.ca/</a> ) . . . . .  | 8  |
| 1.8  | Représentation schématique des différents rythmes oscillatoires. . . . .   | 9  |
| 1.9  | Comportement des différents ERD et ERS avant et après une imagination motrice dans la bande de fréquence alpha, bêta et gamma. $t = 0$ correspond à la fin de l'imagination motrice (adaptée d'après [Pfurtscheller and Neuper, 1997]. . . . .   | 11 |
| 1.10 | Représentation schématique des différents actes pouvant induire une ERS post-mouvement dans la bande de fréquence bêta. . . . .  | 12 |
| 1.11 | Les différents types d'anesthésie. . . . .   | 13 |
| 1.12 | Stades cliniques de l'anesthésie et effet principal sur les fonctions cérébrales. . . . .  | 15 |
| 1.13 | Représentation des différents types de mémorisations possibles durant une anesthésie générale. . . . .   | 17 |
| 2.1  | Représentation schématique de l'expérience. Un premier bip à fréquence basse indiquait le début du mouvement (réel ou imaginé) tandis qu'un second bip à fréquence haute indiquait la fin de l'imagination motrice continue. Selon la tâche à réaliser, le sujet cliquait sur la souris ou imaginait le faire. 9 électrodes collectait les potentiels électriques. Un système d'acquisition EEG Refa (AMP) de la société TMSi permettait l'amplification du signal. Le logiciel OpenViBE (OV) était utilisé pour la génération des triggers et la collecte des potentiels. . . . . | 23 |
| 2.2  | Schéma représentant l'organisation temporelle d'un essai selon les trois tâches : Mouvement réel (en haut), Mouvement imaginé Discret (en anglais, <i>Discrete Motor Imagery</i> , DMI, au milieu), Mouvement imaginé continue ( en anglais, <i>Motor Imagery Continue</i> , CMI, en bas). . . . .   | 25 |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 2.3 | Scenario expérimental d'openViBE. La boîte <i>Acquisition client</i> récupérait le signal EEG à partir de l'amplificateur ; <i>Sound player</i> contrôlait les différents bips ; <i>Signal Display</i> permettait d'afficher le signal en temps réel ; <i>Mouse Tracking</i> permettait de savoir à quel moment le sujet cliquait sur la souris d'ordinateur lors de l'exécution réelle du mouvement. . . . . | 26  |
| 2.4 | Position des 9 électrodes utilisées au cours de l'expérience. FC3, C3, CP3, FCz, Fz, CPz, FC4, C4, CP4. C3 était la principale électrode analysée puisqu'elle recouvre la zone impliquée dans l'acte moteur de la main droite. . . . .  | 27  |
| 2.5 | Schéma représentant l'effet d'une stimulation de nerf médian sur l'activité cérébrale [Schnitzler et al., 1997a]. A chaque stimulation du nerf médian, il y a l'apparition d'un rebond bêta. . . . .  | 29  |
| 2.6 | Effet d'un acte moteur sur le rebond bêta précédemment généré par la stimulation du nerf média. Lors de la manipulation d'un objet, le rebond bêta est aboli [Schnitzler et al., 1997a]. . . . .  | 30  |
| 3.1 | Grand moyennage à travers 14 sujets des modulations de puissance dans la bande de fréquence bêta, sur l'électrode C3, pour chacune des trois sessions. Mouvement réel (en bleu) ; Imagination motrice discrète (en rouge) ; Imagination motrice continue (en noire). . . . .  | 32  |
| 3.2 | Représentation temps-fréquence du grand moyennage à travers 14 sujets en mouvement réel. A $t = 3$ secondes le sujet entend le premier bip sonore et réalise le mouvement. Le rouge symbolise la synchronisation neuronale (ERS) et le bleu symbolise la désynchronisation neuronale (ERS). . . . .   | 33  |
| 3.3 | Représentation topographique du grand moyennage réalisée à travers 14 sujets lors de la réalisation d'un mouvement réel. Le rouge symbolise la synchronisation neuronale (ERS) et le bleu symbolise la désynchronisation neuronale (ERS). . . . .   | 34  |
| C.1 | Tableau représentant les différentes autorisations nécessaires à l'acceptation d'un protocole clinique. . . . .   | 74  |
| H.1 | Grand moyennage à travers 14 sujets des modulations de puissance dans la bande de fréquence bêta pour chacune des trois sessions. Mouvement réel (en bleu) ; Imagination motrice discrète (en rouge) ; Imagination motrice continue (en noire). $t = 0$ seconde indique le début de la tâche et $t = 4$ secondes indique la fin de l'imagination motrice continue. . . . .                                    | 117 |
| H.2 | Affichage du grand moyennage des modulations de puissance dans la bande de fréquence bêta et de sa variabilité à travers 14 sujets pour le mouvement réel. $t = 0$ seconde indique le début du clic de souris. . . . .  | 118 |
| H.3 | Affichage du grand moyennage des modulations de puissance dans la bande de fréquence bêta et de sa variabilité à travers 14 sujets pour le mouvement imaginé discret. $t = 0$ seconde indique le début de l'imagination motrice discrète. . . . .   | 118 |
| H.4 | Affichage du grand moyennage des modulations de puissance dans la bande de fréquence bêta et de sa variabilité à travers 14 sujets pour le mouvement imaginé continu. $t = 0$ seconde indique le début de l'imagination motrice continue tandis que $t = 4s$ indique la fin de l'imagination motrice continue . . . . .   | 119 |

---

|      |   |     |
|------|---|-----|
| H.5  | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 2 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . .  | 119 |
| H.6  | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 4 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . .  | 119 |
| H.7  | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 5 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . .  | 120 |
| H.8  | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 6 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . .  | 120 |
| H.9  | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 7 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . .  | 120 |
| H.10 | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 8 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . .  | 121 |
| H.11 | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 11 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . . | 121 |
| H.12 | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 13 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . . | 121 |
| H.13 | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 15 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . . | 122 |

|      |   |     |
|------|---|-----|
| H.14 | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 17 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . . | 122 |
| H.15 | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 18 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . . | 122 |
| H.16 | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 20 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . . | 123 |
| H.17 | Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 21 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue. . . . . | 123 |
| I.1  | Représentation temps fréquence du grand moyennage à travers 14 sujets en mouvement réel. A $t = 3$ secondes le sujet entend le premier bip sonore et réalise le mouvement. . . . .  | 125 |
| I.2  | Représentation temps fréquence du grand moyennage à travers 14 sujets en imagination motrice discrète. A $t = 3$ secondes le sujet entend le premier bip sonore et imagine qu'il réalise un mouvement discret. . . . .  | 126 |
| I.3  | Représentation temps fréquence du grand moyennage à travers 14 sujets en imagination motrice continue. A $t = 3$ secondes le sujet entend le premier bip sonore et imagine qu'il réalise un mouvement continue jusqu'à $t = 7$ secondes ou il entend le second bip sonore. . . . .  | 127 |
| I.4  | Représentation temps-fréquence du sujet 2 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite) . . . . .  | 127 |
| I.5  | Représentation temps-fréquence du sujet 5 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite) . . . . .  | 128 |
| I.6  | Représentation temps-fréquence du sujet 6 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite) . . . . .  | 128 |
| I.7  | Représentation temps-fréquence du sujet 7 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite) . . . . .  | 128 |
| I.8  | Représentation temps-fréquence du sujet 8 pour les deux premières tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (à droite). L'imagination motrice continue n' pas pu être étudiée ici. . . . .  | 129 |

---

|      |  |     |
|------|--|-----|
| I.9  | Représentation temps-fréquence du sujet 10 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche); Imagination motrice discrète (au milieu); Imagination motrice continue (à droite) . . . . .                          | 129 |
| I.10 | Représentation temps-fréquence du sujet 11 pour les deux premières tâches : Mouvement réel (à gauche); Imagination motrice discrète (à droite). L'imagination motrice continue n' pas pu être étudiée ici. . . . . | 129 |
| I.11 | Représentation temps-fréquence du sujet 12 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche); Imagination motrice discrète (au milieu); Imagination motrice continue (à droite) . . . . .                          | 130 |
| I.12 | Représentation temps-fréquence du sujet 13 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche); Imagination motrice discrète (au milieu); Imagination motrice continue (à droite) . . . . .                          | 130 |
| I.13 | Représentation temps-fréquence du sujet 15 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche); Imagination motrice discrète (au milieu); Imagination motrice continue (à droite) . . . . .                          | 130 |
| I.14 | Représentation temps-fréquence du sujet 16 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche); Imagination motrice discrète (au milieu); Imagination motrice continue (à droite) . . . . .                          | 130 |
| I.15 | Représentation temps-fréquence du sujet 17 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche); Imagination motrice discrète (au milieu); Imagination motrice continue (à droite) . . . . .                          | 131 |
| I.16 | Représentation temps-fréquence du sujet 18 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche); Imagination motrice discrète (au milieu); Imagination motrice continue (à droite) . . . . .                          | 131 |
| I.17 | Représentation temps-fréquence du sujet 19 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche); Imagination motrice discrète (au milieu); Imagination motrice continue (à droite) . . . . .                          | 131 |
| I.18 | Représentation temps-fréquence du sujet 20 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche); Imagination motrice discrète (au milieu); Imagination motrice continue (à droite) . . . . .                          | 131 |
| J.1  | Représentation topographique du grand moyennage réalisé à travers 14 sujets lors de la réalisation d'un mouvement réel. . . . .  | 133 |
| J.2  | Représentation topographique du grand moyennage réalisé à travers 14 sujets lors de la réalisation d'une imagination motrice discrète. . . . .   | 133 |
| J.3  | Représentation topographique du grand moyennage réalisé à travers 14 sujets lors de la réalisation d'une imagination motrice continue . . . . .  | 133 |



# Introduction

## Sommaire

---

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1.1</b> | <b>Contexte général</b>  | <b>1</b>  |
| <b>1.2</b> | <b>Enregistrement de la composante motrice grâce à la technique d'EEG</b>                          | <b>2</b>  |
| 1.2.1      | Neurophysiologie du mouvement  | 3         |
| 1.2.2      | Enregistrement de l'activité cérébrale   | 5         |
| 1.2.3      | Variation des différents rythmes cérébraux durant le mouvement volontaire et l'imagination motrice | 9         |
| 1.2.4      | Signification de l'ERD et de l'ERS dans la bande de fréquence bêta                                 | 11        |
| <b>1.3</b> | <b>L'anesthésie générale</b>   | <b>12</b> |
| 1.3.1      | Qu'est-ce que l'anesthésie?  | 13        |
| 1.3.2      | Caractéristiques de l'anesthésie générale  | 13        |
| 1.3.3      | Progression de l'anesthésie générale à travers le SNC  | 14        |
| 1.3.4      | Les agents anesthésiques   | 15        |
| 1.3.5      | Sites d'action de l'anesthésie générale  | 16        |
| 1.3.6      | Évaluation et surveillance de l'anesthésie générale  | 16        |
| <b>1.4</b> | <b>Objectifs des différentes études</b>  | <b>18</b> |
| 1.4.1      | Dépôt d'un protocole clinique : étude de l'influence du propofol sur l'EEG du cortex moteur        | 19        |
| 1.4.2      | Différence entre une imagination motrice discrète et une imagination motrice continue              | 19        |
| 1.4.3      | Stimulation du nerf médian et détection de l'abolition du rebond bêta                              | 20        |

---

## 1.1 Contexte général

Chaque année dans le monde, des centaines de millions d'anesthésies générales sont réalisées au cours d'opérations diverses. Parmi celles-ci, on estime entre 0.1 et 0.2 % le nombre de personnes qui se réveillent durant l'intervention chirurgicale [Sebel et al., 2004]. Des études plus récentes montrent même une incidence plus forte pouvant aller jusqu'à 1 % dans certains des cas [Errando et al., 2008, Xu et al., 2009]. En effet, certaines des anesthésies pratiquées sont considérées comme étant *à risques*, dans la mesure où des facteurs liés directement au patient (âge, pathologie spécifique, variabilité individuelle) peuvent modifier les effets des produits anesthésiques. Ce qui explique que, par exemple, un patient souffrant de problèmes cardio-vasculaires ne sera pas traité avec les mêmes dosages qu'un patient en pleine santé, sous peine d'un arrêt cardiaque

per-opératoire. Le problème principal est que les patients qui gardent des souvenirs explicites ou implicites de leur réveil durant l'opération peuvent être sujet à de graves traumatismes, appelés *Post Traumatic Stress Disorder* (PTSD; [Janet et al., 1998]). Lorsque les souvenirs sont explicites, les PTSD peuvent perdurer longtemps après l'opération et peuvent provoquer l'anxiété, l'irritabilité, la crainte de mourir, des troubles du sommeil ainsi que des syndromes dépressifs [Blacher, 1975]. Lorsque les souvenirs sont implicites, les conséquences ne sont pas totalement établies mais tout porte à croire que le patient peut en souffrir [King et al., 1993].

Aujourd'hui, la prévention d'un réveil pendant l'opération est difficile car les technologies à disposition ne sont pas capables de prévenir la reprise de conscience chez tous les patients. En 2009, Ghoneim a montré que les personnes qui s'étaient réveillées durant l'opération avaient affirmé avoir essayé de bouger [Gonheim et al., 2009]. Un mouvement du patient permettrait donc au personnel médical de prendre conscience du réveil de celui-ci. Malheureusement, durant l'intervention le malade est curarisé, rendant tout mouvement impossible par celui-ci [Blokland et al., 2012]. Cependant, l'intention de mouvement peut être détectée par analyse du signal électroencéphalographique (EEG) puisque la phase de préparation comme la phase d'exécution motrice présente des variations de puissance dans les bandes de fréquences alpha et bêta [Toro et al., 1994a].

Bien que très utilisée, l'anesthésie générale reste mystérieuse à bien des égards. Par exemple, la relation entre l'activité cérébrale motrice et l'anesthésie est très peu étudiée. Nous ne savons donc pas si, techniquement, il est possible de détecter les variations habituellement présentes dans un signal EEG lorsqu'un patient se réveille au cours d'une anesthésie. En effet, il est possible que les agents anesthésiques altèrent la nature des signaux cérébraux. Pour cette raison, nous souhaitons réaliser un protocole clinique qui permettrait d'enregistrer l'activité cérébrale sur des patients, en condition chirurgicale. Cette expérience permettrait de vérifier que les patterns habituellement présents lors d'un mouvement, ou d'une intention de mouvement, sont bel et bien maintenus dans des conditions d'anesthésie générale.

Dans cette *Introduction* nous proposons donc de rappeler, dans un premier temps, ce qu'est un acte moteur et comment celui-ci peut être étudié d'un point de vue cérébral par la technique d'électroencéphalographie. Dans un deuxième temps, nous définirons l'anesthésie générale, et nous verrons qu'il est possible de surveiller l'état de profondeur de celle-ci. Enfin, nous présenterons quels sont les objectifs scientifiques des différentes études réalisées au cours de ce stage.

## 1.2 Enregistrement de la composante motrice grâce à la technique d'EEG

La matin, au réveil, nous allumons la lumière et nous cherchons nos chaussons des yeux pour ensuite les enfiler à nos pieds. Une fois à table pour le petit-déjeuner, nous tendons la main pour saisir la tartine que nous trempions ensuite dans la tasse de café. De tels comportements sensorimoteurs sont pratiqués quotidiennement par chacun d'entre nous et ils ont, de ce fait, attiré l'intérêt des chercheurs. En effet, la facilité avec laquelle nous exécutons ce type de mouvements, contraste, avec l'extrême complexité des processus physiologiques sous-jacents. Ainsi, à travers l'utilisation d'un vaste éventail de techniques et de paradigmes expérimentaux, de nombreuses études en neurosciences cognitives ont pour objectif la compréhension des mécanismes neuronaux qui sous-tendent le contrôle de la motricité, qu'il soit aussi bien volontaire que réflexe. De la même manière, les chercheurs s'intéressent de près à l'imagination motrice, c'est-à-dire à la capacité d'imaginer un mouvement sans l'effectuer réellement. Les connaissances acquises pour détecter l'imagination motrice sont très utilisées dans le domaine des interfaces cerveau-machines (en

anglais, *Brain-Computer Interfaces* ou BCI).

### 1.2.1 Neurophysiologie du mouvement

A la suite d'une information sensorielle ou d'une volonté consciente, le système moteur est capable de fournir une réaction comportementale adaptée. Le système moteur est généralement défini comme étant l'ensemble de la musculature du corps et des neurones qui commandent la contraction de ces muscles. En 1924, Charles Sherrington mettait en avant le caractère essentiel de celui-ci en disant : *Bouger les choses représente tout ce que le genre humain peut faire [...] avec pour seul instrument, le muscle, que ce soit pour chuchoter une syllabe ou abattre une forêt.* Cependant, le système moteur est d'une incroyable complexité, de par son comportement face à un environnement en constant changement mais aussi par sa coordination qui permet à des centaines de muscles d'être associés de la meilleure des manières.

Il existe deux types de mouvements :

- **le mouvement volontaire**, qui résulte d'une impulsion intérieure et consciente ;
- **le mouvement réflexe**, qui est un automatisme moteur provoqué par une stimulation externe.

Dans le premier cas, le mouvement est sélectionné en fonction d'un but défini, sur la base de processus cognitifs internes relatifs à nos expériences antérieures, contrairement à une réponse réflexe, qui est une réaction immédiate et stéréotypée à un stimulus provenant de l'environnement [Haggard, 2005].

Cependant, l'exécution du mouvement ne représente que la partie visible de la boucle sensorimotrice qui relie la perception à l'action. En effet, avant l'initiation du mouvement, les informations sur la position des différents segments des membres, sur les propriétés de l'espace et éventuellement celles relatives aux propriétés des objets à manipuler, doivent être intégrées pour la sélection et la préparation d'une réponse motrice adaptée en fonction des intentions de l'acteur. Une fois la réponse initiée, les récepteurs sensoriels de la proprioception et de la peau génèrent un flux d'informations afférentes permettant d'une part un suivi de l'exécution pour d'éventuelles corrections de trajectoire et d'autre part, la mise à jour de représentations internes du corps et de l'environnement pouvant être utilisées pour l'élaboration de nouvelles commandes motrices [Johansson and Flanagan, 2009]. Cet aspect moteur ne sera pas pris en compte dans ce rapport mais il faut néanmoins se rappeler qu'il existe, et qu'une étude complète de la composante motrice passe par la compréhension de ce phénomène.

### Contrôle central du mouvement

L'étude du contrôle central du mouvement volontaire permet d'analyser comment le cerveau est capable d'influencer l'activité spinale. En effet, le système moteur est organisé de façon hiérarchique, avec d'un côté, le cerveau antérieur jouant un rôle prépondérant et, à l'autre extrémité, la moelle épinière. Cette organisation hiérarchique peut être subdivisée en trois niveaux (Figure 1.1) :

- **les aires associatives du néocortex et les ganglions de la base** qui permettent la définition des stratégies motrices, c'est-à-dire les objectifs du mouvement et les stratégies à mettre en place pour atteindre les objectifs ;
- **le cortex moteur et le cervelet** qui contribuent à spécifier les paramètres du mouvement pour mettre en œuvre les stratégies définies précédemment. Sans le cortex moteur, il serait impossible de réaliser l'acte moteur en lui même ;

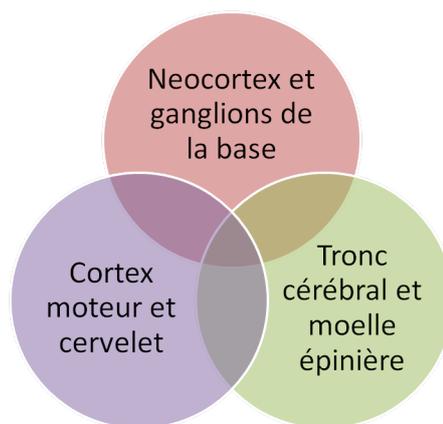


FIGURE 1.1 – Représentation schématique des trois niveaux d’organisation du contrôle central du mouvement.

- **le tronc cérébral et la moelle épinière** impliqués directement dans l’exécution de l’acte moteur, par une activation des motoneurones et des interneurones qui génèrent le mouvement.

Les structures cérébrales impliquées dans le contrôle du mouvement volontaire sont donc nombreuses [Brochier and Umiltà, 2007] et ce n’est pas surprenant dans la mesure où, comme nous l’avons évoqué précédemment, la réalisation d’un mouvement volontaire adapté dépend des informations proprioceptives et cutanées relatives à la position du corps dans l’espace, des informations multisensorielles liées au contexte environnemental, des objectifs à atteindre et de la sélection d’une stratégie pour y parvenir. D’un point de vue épistémologique, ceci implique que l’étude du contrôle moteur volontaire dans le cadre des neurosciences cognitives peut difficilement être envisagée, sans considérer les processus liés aux traitements des informations sensorielles, à la prise de décision ou à la mémoire.

### Le cortex moteur primaire

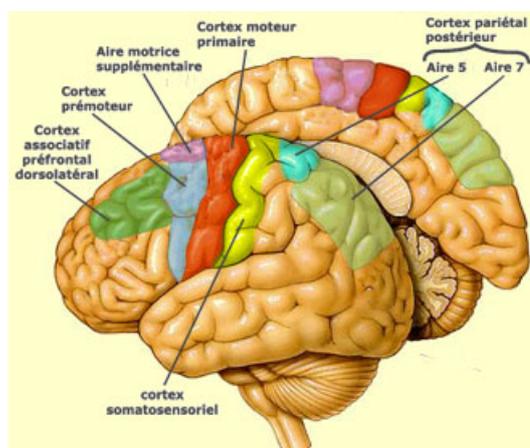


FIGURE 1.2 – Principales régions corticales impliquées dans la motricité volontaire (<http://le-cerveau.mcgill.ca/>)

Dès 1870, Hitzig et Fritsch ont stimulé électriquement certaines parties du cortex cérébral chez le chien [Hagner, 2012]. Ils ont observé que des contractions musculaires pouvaient être provoquées en stimulant une aire localisée dans la partie antérieure et latérale du cortex. Cette aire du cortex, électriquement excitable, a été dénommée cortex moteur primaire (M1). Au sein de cette aire, différents endroits du corps étaient activés pour différentes localisations de la stimulation. L'aire M1 est située en avant du sillon central (Figure 1.2). Cette région corticale contient la plupart des neurones corticospinaux (CST) dont les axones se projettent vers le corps cellulaire des motoneurones alpha de la moelle épinière pour déclencher la contraction musculaire (Figure 1.3).

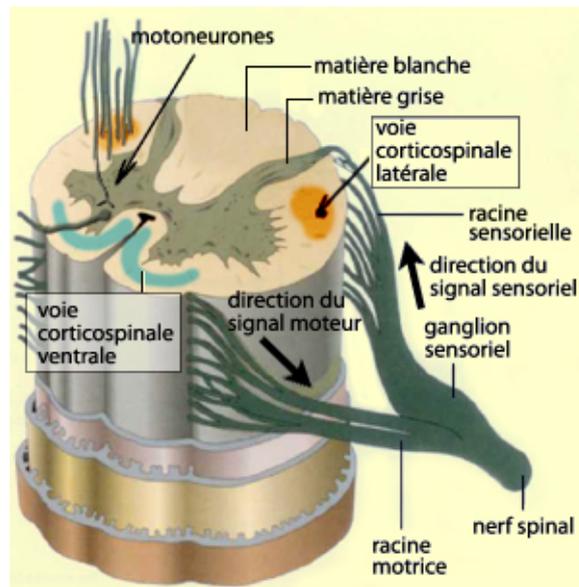


FIGURE 1.3 – Innervation des muscles par les motoneurones alpha (<http://lecerveau.mcgill.ca/>)

Les travaux de Sherrington chez le chimpanzé [Leyton and Sherrington, 1917] ont démontré que des populations de neurones de M1 présentent une organisation spatiale caractéristique dans laquelle la contraction de chaque segment corporel est contrôlée par un territoire cortical plus ou moins distinct des autres. Une organisation similaire a été observée chez l'homme vingt années plus tard [Penfield and Boldrey, 1937] et ces observations ont conduit au concept d'“*Homunculus moteur*” qui défend une organisation somatotopique plutôt stricte au sein de M1 (Figure 1.4). La particularité de cette carte motrice est que certaines parties du corps sont plus représentées que d'autres en terme de territoire cortical. Par exemple, la zone de la main est plus étendue que celle du bras ou du dos.

### 1.2.2 Enregistrement de l'activité cérébrale

Comprendre comment le système nerveux élabore la commande d'un mouvement dépend en grande partie de notre compréhension de la neurophysiologie, étant donné que l'analyse psychologique et comportementale seule s'avère vite insuffisante [Zaepffel and Brochier, 2012]. Il existe plusieurs techniques permettant l'enregistrement de l'activité cérébrale. Chez l'Homme, l'électroencéphalographie (EEG) est une technique couramment utilisée car elle a l'avantage d'être non invasive et facile à mettre en oeuvre. Dans cette section, nous développerons donc les notions nécessaires à la compréhension du signal électromagnétique que l'on enregistre en EEG.

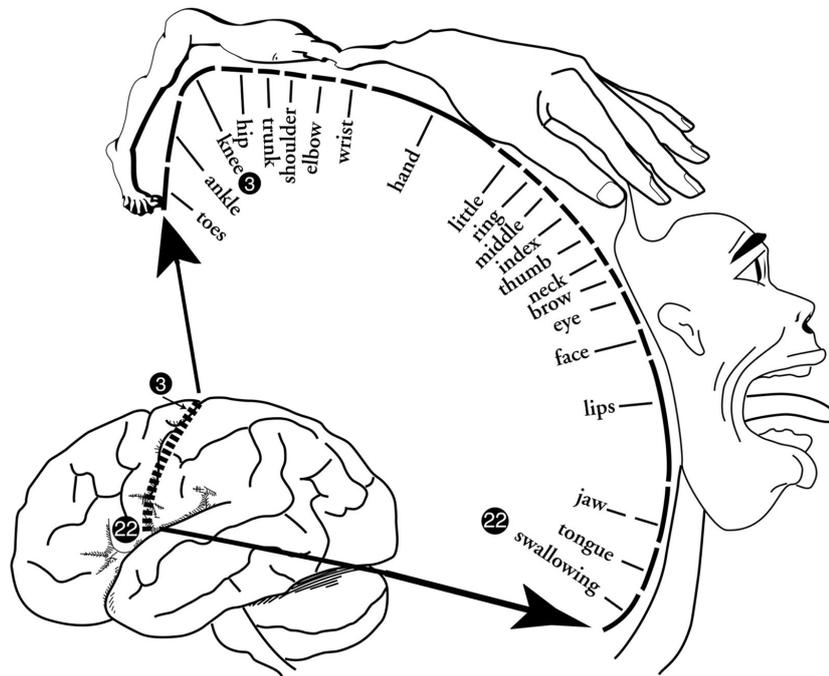


FIGURE 1.4 – Organisation somatotopique du cortex moteur chez l’Homme (<http://www.intro-psych.com/>)

## La communication neuronale

Pour comprendre la nature du signal électrique que l’on peut enregistrer en EEG, il est nécessaire de comprendre comment se déroule le phénomène de la communication neuronale. Lors de nos activités cognitives, chaque neurone (Figure 1.5) reçoit des informations d’autres neurones via ses dendrites. Il intègre ces informations et les transmet à son tour, par l’intermédiaire de son axone. Pour que l’information puisse circuler d’un neurone à l’autre, plusieurs processus chimiques et électriques sont mis en œuvre. Lorsque le potentiel électrique d’un neurone dépasse un certain seuil qui lui est propre, un potentiel d’action est émis. C’est grâce à lui que la communication commence. Il est transmis le long de l’axone et sera amplifié à chaque noeud de Ranvier. Une fois que le potentiel d’action atteint la synapse, il permet la libération de neurotransmetteurs, ceux-ci traversent la fente synaptique et se fixent sur les récepteurs du neurone post-synaptique. Il existe plusieurs types de neurotransmetteurs, et selon leur rôle, ils activent différents canaux ioniques qui seront responsables de l’augmentation ou de la diminution du potentiel électrique. Ces variations de potentiel se propagent jusqu’au soma du neurone afférent qui entraîne l’émission d’un nouveau potentiel d’action. L’enchaînement répétitif de ce phénomène s’appelle la communication neuronale.

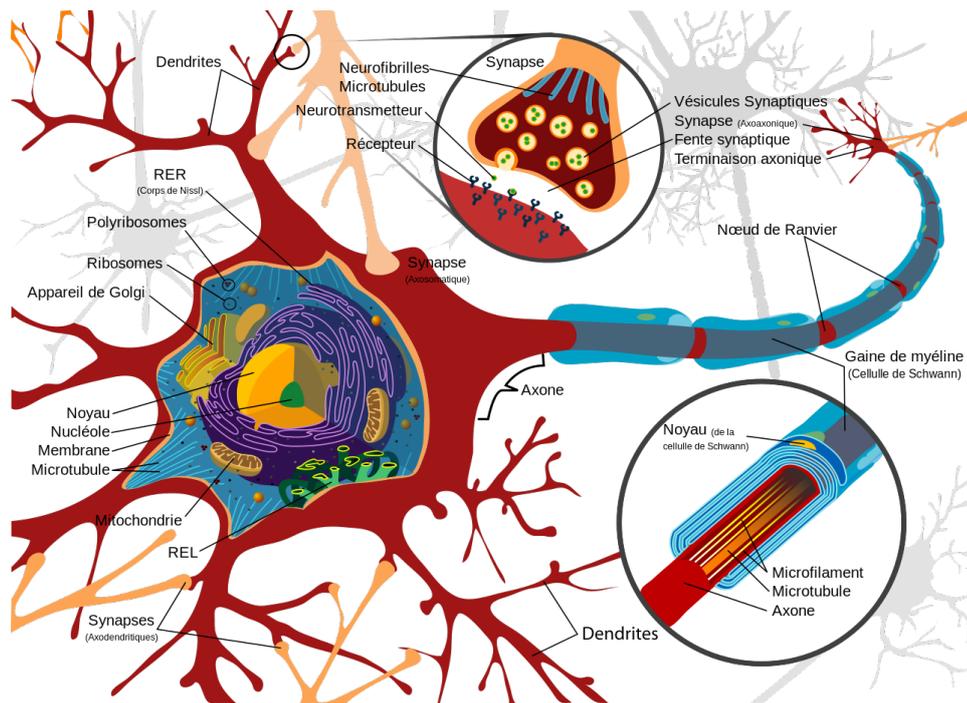


FIGURE 1.5 – Schéma d'un neurone (<http://fr.wikipedia.org/wiki/Neurone>)

### La technique d'électroencéphalographie

Il est possible de se rendre compte de la communication neuronale en utilisant la technique d'EEG (Figure 1.6). Déjà en 1929, Hans Berger réalisa une série d'expériences montrant qu'il était possible de mesurer l'activité électrique du cerveau humain en plaçant une série d'électrodes sur le scalp, en amplifiant le signal et en traçant les variations dans le temps des potentiels électriques [Tudor et al., 2005].

Deux types d'activités électriques peuvent être associées aux neurones : les potentiels post-synaptiques et les potentiels d'actions. Les potentiels post-synaptiques sont les changements transitoires de potentiels membranaires produits par l'ouverture des canaux ioniques. Les potentiels d'action sont des pics discrets de voltage, d'une durée d'environ une milliseconde, qui transitent rapidement depuis la base de l'axone.

Avec la technique d'EEG, on ne peut pas détecter les potentiels d'action pour des raisons de temporalité et d'organisation anatomique [Buzsaki et al., 2012]. Il est donc généralement admis que le signal EEG représente l'activité post-synaptique des neurones pyramidaux des couches corticales 3 à 5 dont l'organisation anatomique permet une sommation des champs électriques (Figure 1.7) [Gevins et al., 1990].

Outre le fait que cette technique est facile à mettre en œuvre et non-invasive, l'EEG dispose d'une bonne résolution temporelle. En effet, l'activité cérébrale d'un sujet humain peut être enregistrée en continu et en temps réel, avec une précision inférieure à la milliseconde. Néanmoins, l'EEG dispose d'une faible résolution spatiale dans la mesure où le voltage présent à la surface du scalp dépend de la position et de l'orientation du générateur neuronal. De plus, la conductivité et la forme des différentes couches tissulaires telles que la dure-mère ou l'os ont une influence sur cette résolution.

Il arrive que des événements externes ou internes génèrent des changements ponctuels de



FIGURE 1.6 – Exemple de casque EEG avec un grand nombre d'électrodes utilisé en laboratoire de recherche.

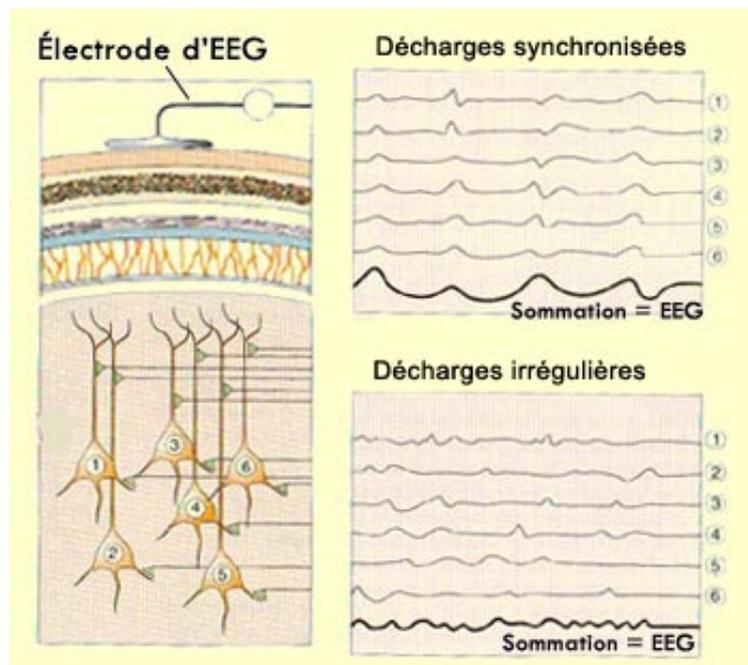


FIGURE 1.7 – Représentation de la population des cellules pyramidales et synchronisation des cellules corticales générant un signal de forte amplitude (<http://lecerveau.mcgill.ca/>)

l'activité enregistrée en EEG. Ces potentiels liés à l'événement ne sont cependant pas les seuls changements d'activité qu'il est possible de rencontrer lorsqu'on travaille sur ce type de signaux. En effet, ils sont également composés de différentes *formes* oscillatoires ou *rythmes* qui se distinguent les uns des autres par leur fréquence. Les oscillations corticales sont des fluctuations

périodiques de l'activité électrique du cerveau qui découlent de la décharge synchronisée d'une large population de neurones, dirigée soit par des neurones de type pacemaker soit par l'interaction entre les différents neurones d'un même réseau [Singer, 1993]. Ainsi, les rythmes de l'EEG varient fortement et sont corrélés à des comportements particuliers comme le niveau attentionnel, le sommeil ou l'éveil. Chaque variation est intéressante car elle peut être une piste à étudier afin de visualiser la profondeur de l'anesthésie.

Le nombre de neurones dont l'activité est synchronisée est directement relié à l'amplitude et inversement corrélé à la fréquence des oscillations [Lopes da Silva, 2004]. Les différents rythmes enregistrés sont classés selon leur bande de fréquence, et chaque bande est désignée par une lettre grecque. Ainsi, les rythmes bêta ont une fréquence supérieure à environ 13 Hz et ils indiquent une activation globale du cortex. Le rythme alpha, compris entre 8 et 13 Hz, est quant à lui associé à un état d'éveil calme. Le rythme theta, de 4 à 7 Hz correspond à certains états de sommeil. La fréquence gamma, plus élevée que la fréquence bêta, se situe approximativement au dessus de 35 Hz. C'est la seule bande de fréquence présente dans chaque partie du cerveau et elle illustre les processus de hauts niveaux d'intégration. Cependant, la fonction de ce rythme reste encore controversée. Le rythme delta oscille entre 1 et 4 Hz et est associé au sommeil profond et au coma. En général, l'étude de ces rythmes se fait par l'analyse des modulations de puissance en fonction du temps. La puissance est un indicateur de la prédominance d'un rythme donné au sein du signal EEG global (Figure 1.8).

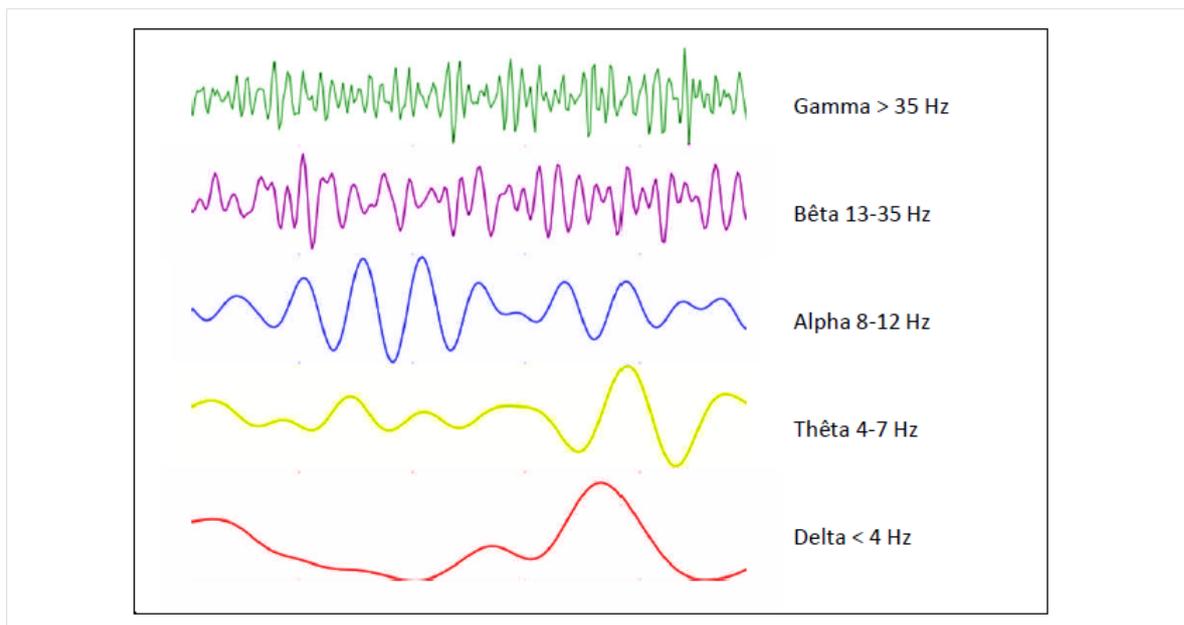


FIGURE 1.8 – Représentation schématique des différents rythmes oscillatoires.

### 1.2.3 Variation des différents rythmes cérébraux durant le mouvement volontaire et l'imagination motrice

Au cours des dernières décennies, il a été prouvé que la puissance de certains rythmes cérébraux pouvait être modulée selon le mouvement effectué par un sujet [Pfurtscheller et al., 1994]. Ici, nous nous intéresserons particulièrement à la présence de certains événements au sein de deux rythmes : le rythme alpha (8-12Hz) et le rythme bêta (15-30 Hz).

Parmi les rythmes corticaux, les oscillations survenant dans les bandes de fréquences alpha et bêta sont particulièrement modulées par un mouvement ou par l'imagination de celui-ci. L'augmentation de la synchronisation (*Event-Related Synchronization*, ERS) ou de la désynchronisation (*Event-Related Desynchronization*, ERD) liée à un événement permet l'étude de l'activité induite par le mouvement. Cette étude consiste à *déterminer l'évolution temporelle de la puissance du signal EEG moyennée sur la totalité des événements dans une bande de fréquence donnée avant, pendant et après un événement* [Reyns, 2008]. L'ERD est perçue comme étant une désynchronisation de la communication neuronale provoquant une baisse de puissance vis-à-vis d'une période de référence, tandis que l'ERS se traduit par une synchronisation de la population neuronale et par une augmentation de la puissance vis-à-vis d'une période de référence (Figure 1.9).

### Comportement de l'ERD et de l'ERS dans les différentes bandes de fréquences

**Les rythmes alpha et Mu** Dans la bande de fréquence alpha, certains auteurs suggèrent de distinguer un rythme mu du rythme alpha sur la base de deux critères [Salmelin and Hari, 1994]. D'une part, le rythme alpha serait un phénomène lié à des processus visuels et ayant pour origine la partie pariéto-occipitale du cerveau alors que le rythme mu serait lié à des processus moteurs et somato-sensoriels, qui auraient pour source les régions sensorimotrices [Salmelin and Hari, 1994]. D'autre part, le rythme mu comprendrait un rythme centré autour de 10 Hz et un second, dans les oscillations bêta, autour de 20 Hz. En effet, il est envisageable que les deux rythmes soient sous-tendus par les mêmes générateurs neuronaux, ce qui est conforté par les travaux montrant une suppression parallèle de ces deux rythmes durant la préparation et l'exécution d'un mouvement [Pfurtscheller, 1981]. Ainsi, le rythme bêta sensorimoteur se situant autour de 20 Hz serait engendré par le rythme mu plutôt que par des processus physiologiques indépendants [Pfurtscheller et al., 1997]. Toutefois, de nombreux travaux ont mis en évidence que le rythme autour de 10 Hz et celui autour de 20 Hz sont modulés de manière indépendante notamment durant la préparation du mouvement et la période qui suit la fin de son exécution [Toro et al., 1994b]. Enfin, la localisation des sources neuronales à l'origine de ces deux rythmes est distincte, bien qu'en partie toujours incertaine [Pfurtscheller et al., 1994]. Par conséquent, dans la mesure où les rythmes bêta et mu semblent indépendants l'un de l'autre, nous nous focaliserons sur le rythme bêta sans discuter du rythme mu en parallèle, bien que ce dernier soit également influencé par le mouvement et qu'une partie des modulations du rythme bêta, même minimale, peut être liée à l'activité des sources neuronales qui génèrent le rythme mu.

Environ deux secondes avant le début du mouvement volontaire ou l'imagination de celui-ci, il est possible de distinguer une ERD au sein du rythme alpha. La désynchronisation se bilatéralise pendant l'activité motrice puis est maximale à la fin de celui-ci (Figure 1.9). Cette activité particulière est représentative de la phase de préparation motrice. Après la fin du mouvement, l'ERD alpha regagne lentement la ligne de base [Leocani et al., 1997]. Bien que la littérature n'évoque pas son existence, nous avons déjà mis en évidence, après mon premier stage, qu'une ERS était également présente après l'acte moteur, avec un possible décalage par rapport à l'ERS présente dans la bande de fréquence bêta [Linding-Leon et al., 2015].

**Le rythme bêta** Dans la section précédente, on a pu voir que l'ERD des rythmes alpha regagnait lentement la ligne de base une fois le mouvement terminé. Dans la bande de fréquence bêta le phénomène est différent. En effet, l'ERD des rythmes bêta est suivie d'une augmentation rapide de la puissance du signal EEG, *sous la forme d'un rebond suivant la fin de l'activité motrice, dépassant la ligne de base, correspondant à une synchronisation de l'activité neuronale*

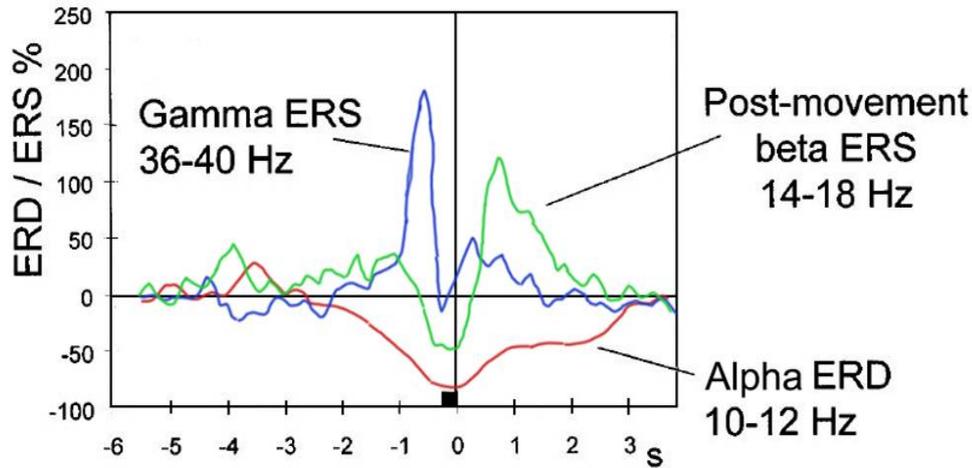


FIGURE 1.9 – Comportement des différents ERD et ERS avant et après une imagination motrice dans la bande de fréquence alpha, bêta et gamma.  $t = 0$  correspond à la fin de l'imagination motrice (adaptée d'après [Pfurtscheller and Neuper, 1997]).

dans la bande de fréquence bêta (Figure 1.9) [Reyns, 2008]. L'ERS peut être majoritairement observée au niveau des régions sensorimotrices contralatérales et présente une distribution corticale somatotopique du membre mobilisé durant le mouvement. L'ERD bêta s'observe après l'ERD alpha mais possède une topographie plus focale que l'ERD alpha. Il est à noter également que l'ERS bêta s'observe bilatéralement avec une prédominance contralatérale au mouvement.

Durant la réalisation d'un mouvement volontaire, il apparaît donc que le cortex moteur passe d'un état d'activation, correspondant à l'ERD, durant la préparation et la réalisation du mouvement, à un état de désactivation, l'ERS, après la fin du mouvement.

#### 1.2.4 Signification de l'ERD et de l'ERS dans la bande de fréquence bêta

Au cours de ce rapport, nous nous intéresserons particulièrement au rythme bêta. En effet, celui-ci est beaucoup plus représentatif de l'activité motrice que les autres rythmes. De ce fait nous ne détaillerons pas le rythme fonctionnel du rythme alpha.

##### Une signification fonctionnelle débattue

Bien que le lien entre le rythme bêta et le contrôle moteur soit aujourd'hui bien établi, la signification fonctionnelle de ce rythme est toujours débattue (Kilavik et al, 2012). En effet, la présence d'une ERD puis d'une ERS est typiquement liée à l'exécution d'un mouvement volontaire mais peut également être mise en évidence lors de l'observation d'un mouvement réalisé par une autre personne ou durant l'imagination de celui-ci [Pfurtscheller and Solis-Escalante, 2009]. Une puissance minimale suivie d'un rebond peut également être évoquée lors de stimulations du nerf médian ou de stimulations tactiles [Salenius et al., 1997a] (Figure 1.10). A ce propos, Jenkinson et Brown ont proposé que le rythme bêta puisse être caractérisé par un polymorphisme fonctionnel [Jenkinson and Brown, 2011]. C'est-à-dire que plusieurs processus fonctionnels seraient en mesure de moduler la puissance du bêta à un temps donné. Par exemple, le rebond ne refléterait pas un processus unique mais serait la résultante d'un ensemble de processus dont l'activité globale génère une augmentation de puissance du bêta.

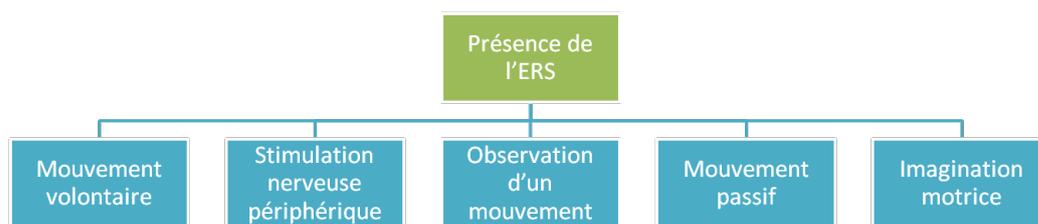


FIGURE 1.10 – Représentation schématisée des différents actes pouvant induire une ERS post-mouvement dans la bande de fréquence bêta.

La signification de la composante ERS est donc plus controversée que celle de l'ERD. En premier lieu, elle a été interprétée comme étant *un retour à l'état de base des neurones impliqués dans la planification et la production du mouvement* [Reyns, 2008]. Mais d'autres hypothèses ont ensuite vu le jour. Par exemple, certains auteurs supposent que la présence de l'ERS post-mouvement est représentative d'une inhibition active du cortex moteur. Cependant, les études récentes montrent que l'ERS est d'abord liée au traitement cortical des afférences somesthésiques liées au mouvement. En effet, puisque la stimulation du nerf médian produit une ERS, il est plus probable que l'ERS observée lors de mouvements volontaires soit la conséquence directe d'une stimulation des afférences somesthésiques. De plus, l'ERS est également retrouvée lorsqu'un sujet réalise des mouvements passifs, phénomène qui ne nécessite, par définition, aucune activation corticale. Enfin, l'ERS disparaît lors d'une désafférentation sensitive artificielle par le procédé d'ischémie locorégionale [Cassim et al., 2001].

### Paramètres induisant la disparition de l'ERS

Lors d'un mouvement volontaire, ou durant une imagination motrice, la présence d'une ERS est menacée. En effet, si on induit le rebond en stimulant le nerf médian périphérique et qu'en parallèle, le sujet imagine qu'il réalise un mouvement, qu'il manipule un objet ou qu'il observe un mouvement alors l'ERS est inhibée. L'amplitude de l'ERS dépendrait alors de deux paramètres :

- du niveau d'excitabilité corticale ;
- de la modulation des afférences somesthésiques par un mécanisme de *gating* au niveau thalamo-cortical.

Ainsi, l'amplitude de l'ERS peut être modulée par la réalisation de certaines tâches. Celles-ci seraient à l'origine d'une réduction de l'arrivée corticale de l'influx somesthésique induit par stimulation périphérique et diminuerait ainsi l'amplitude de la l'ERS. Celle-ci pourrait donc être générée par la restauration après le mouvement de l'influx somesthésique thalamocortical bloqué lors du mouvement [Reyns, 2008]. Dans la suite de ce rapport, nous verrons d'ailleurs que la disparition de l'ERS pourrait servir en tant que marqueur d'une reprise de conscience potentielles au cours de l'anesthésie générale.

## 1.3 L'anesthésie générale

Dans cette partie de l'*Introduction*, il sera question de réaliser une synthèse des connaissances théoriques et pratiques sur l'anesthésie générale afin que chacun, à la lecture de cette partie, puisse bénéficier d'une vision exhaustive de ce domaine et ainsi, mieux comprendre le protocole clinique que nous avons développés. Dans un premier temps, il nous a paru nécessaire de définir l'anesthésie afin de préciser cette notion et de lever certaines ambiguïtés présentes dans

la littérature. Dans un deuxième temps, nous avons choisi d'aborder exclusivement le fonctionnement de l'anesthésie générale en nous appuyant sur les différents mécanismes hypothétiques retenus par la communauté scientifique. Enfin, il nous a semblé judicieux de montrer qu'il était possible de corrélérer l'anesthésie générale à l'activité cérébrale du système nerveux grâce à la particularité pharmacologique des agents anesthésiques.

### 1.3.1 Qu'est-ce que l'anesthésie ?

Le terme anesthésie est issu du grec *aisthêsis* et désigne une paralysie des sens. En effet, durant celle-ci, toutes les sensibilités périphériques qu'elles soient tactiles, kinesthésiques, nociceptives ou thermiques sont abolies. L'anesthésie permet donc de réaliser, sans aucune douleur, des interventions médicales qui portent atteintes à l'intégrité corporelle du patient et celle-ci peut être obtenue par deux méthodes :

- une anesthésie générale (AG) ;
- une anesthésie locorégionale (ALR).

La différence principale entre l'AG et l'ALR provient des conséquences, en terme d'effets, que les deux anesthésies peuvent avoir sur le patient. Dans le cas de l'AG, le patient est atteint de narcose, c'est-à-dire qu'il tombe dans un sommeil artificiel et perd conscience. Lors de cette pratique, il est nécessaire d'administrer des gaz par inhalation, en utilisant la voie pulmonaire ou bien d'injecter des agents anesthésiques particuliers via la voie intraveineuse. Dans les deux cas, les agents anesthésiques utilisés en AG ont leurs sites d'actions principaux au niveau du cerveau et de la moelle épinière. L'ALR est elle, limitée à certaines parties du corps et il peut soit s'agir d'une anesthésie médullaire, soit d'une anesthésie des blocs nerveux périphériques, soit d'une anesthésie superficielle (Figure 1.11). Dans le cas des procédures locorégionales, on applique des médicaments particuliers au contact des structures nerveuses afin d'en abolir sélectivement la stimulation et la conduction.

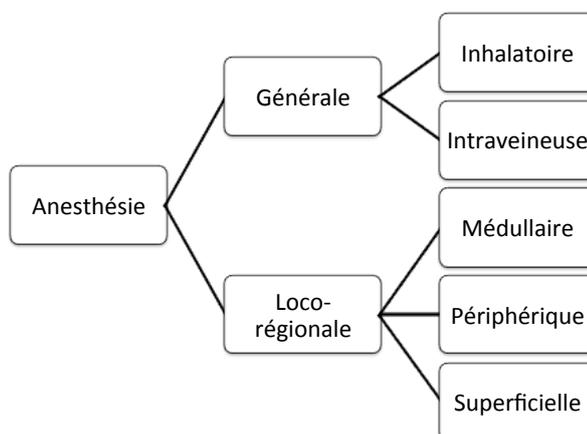


FIGURE 1.11 – Les différents types d'anesthésie.

### 1.3.2 Caractéristiques de l'anesthésie générale

Dans le cadre de notre étude, nous nous sommes intéressés principalement à l'effet de l'AG sur le cerveau et c'est pourquoi les caractéristiques essentielles de celle-ci seront décrites dans la partie suivante tandis que celles de l'ALR ne seront pas abordées.

L'état d'anesthésie générale comporte plusieurs états dont la perte de conscience, l'analgésie et une perte de mémoire qui peut être rétrograde ou antérograde, c'est-à-dire une perte qui peut affecter des événements antérieurs ou pas. Habituellement lorsqu'on ressent de la douleur, cette perception s'accompagne de réactions volontaires et involontaires à celle-ci. Dans le cas de l'AG, la sensation de douleur est abolie, ce qui entraîne une diminution, voire une disparition de l'activité réflexe à l'origine des mouvements de défense que peut avoir un sujet à l'incision chirurgicale. Le ralentissement de l'activité des fonctions végétatives de l'organisme et un relâchement des muscles striés squelettiques peuvent également être observés lors d'une AG. Pour cette raison, il est fréquent de dire que lors d'une anesthésie générale le patient est également immobile.

L'AG, telle qu'on la perçoit à travers les signes cliniques visibles sur le patient, est le résultat d'une inhibition généralisée de l'activité du système nerveux central (SNC) et peut être obtenue par des substances pharmacologiques diverses sur lesquelles nous reviendrons plus en détails par la suite. Normalement les anesthésiques n'agissent pas seulement sur le SNC, mais sur toutes les cellules de l'organisme. Par contre, les cellules nerveuses sont les plus sensibles à ces agents, et l'effet anesthésiant apparaît donc avant les perturbations d'autres fonctions organiques. Il existe toutefois, entre les cellules nerveuses et au niveau des synapses, des différences de sensibilité aux anesthésiques permettant l'installation d'une anesthésie par paliers progressifs.

L'intensité nécessaire d'une AG dépend d'abord de la variabilité existante entre chaque patient mais aussi de l'importance du stimulus chirurgical sur le système de la douleur. Comme des phases d'intensité douloureuses différentes se succèdent pendant une intervention, l'anesthésie générale doit être modulée de façon dynamique par l'anesthésiste.

### 1.3.3 Progression de l'anesthésie générale à travers le SNC

Les cellules du cortex cérébral sont les premières à réagir à l'action d'un agent anesthésique (AA). Par la suite, les aires sous corticales vont répondre également à la stimulation moléculaire puis ce sera au tour de la moelle épinière. Enfin, les centres de la commande végétative du tronc cérébral seront inactivés l'un après l'autre. En général, les structures neuronales qui sont apparues plus récemment, comme le télencéphale, sont les plus sensibles aux anesthésiques, tandis que les structures primitives telles que le diencéphale ou le mésencéphale présentent une nette résistance.

#### Stades cliniques de l'anesthésie et fonction cérébrale correspondante

Il existe quatre stades cliniques rendant compte de la progression de l'anesthésie générale chez un patient. Ces stades ont tous pour origine une altération de l'activité cérébrale et peuvent être décrits grâce à des symptômes cliniques précis (Figure 1.12) :

1. Le premier stade se caractérise par une **baisse de la perception douloureuse corticale**. Le cortex n'est plus dans la capacité d'intégrer l'information douloureuse ce qui entraîne une altération de la capacité d'identification de la douleur : c'est l'anxiolyse. Ce stade peut aussi être défini comme le stade de l'analgésie mais cette dénomination est trompeuse dans la mesure où les réactions de l'organisme à la douleur sont bien maintenues mais seulement à un niveau sous-cortical ;
2. Le deuxième stade est représenté par **la perte de conscience** que l'on peut mesurer par l'absence de réponse du patient à la stimulation verbale ainsi que par la disparition du réflexe ciliaire. Ce stade se caractérise également par une inactivation corticale libérant les impulsions activatrices sous-corticales sur les centres cérébraux somatiques et végétatifs, entraînant des symptômes cliniques typiques comme l'agitation. Cette phase de l'anesthésie générale est donc potentiellement dangereuse pour le patient ;

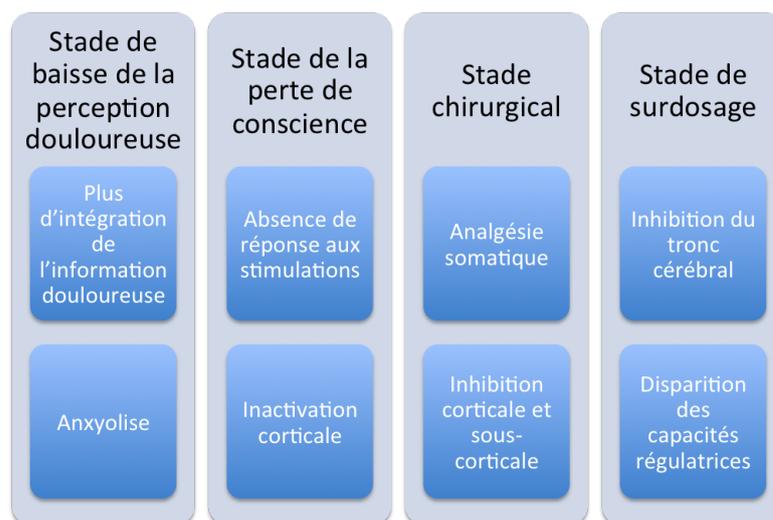


FIGURE 1.12 – Stades cliniques de l'anesthésie et effet principal sur les fonctions cérébrales.

- Le troisième stade est le stade chirurgical. Les signes cliniques sont une **analgésie** somatique et une réactivité diminuée qui permet de pratiquer l'acte en toute sécurité. Pour cela, consécutivement, un début de relâchement musculaire jusqu'à un relâchement complet ainsi qu'une abolition du réflexe de toux peuvent être observés. Au niveau cérébral, ce stade est représenté par une inhibition à la fois corticale et sous corticale mais également par une inhibition médullaire correspondant au relâchement musculaire complet. Enfin, l'abolition du réflexe de toux est liée à un début de l'inhibition du tronc cérébral ;
- Il existe également un quatrième stade, celui du **surdosage**. Il peut se définir par une inhibition totale du tronc cérébral et se traduit cliniquement par une disparition des capacités régulatrices qu'elles soient cardio-circulatoires ou respiratoires.

#### 1.3.4 Les agents anesthésiques

Il est intéressant de voir que les différentes substances pharmacologiques ne possèdent pas la même structure chimique et ont donc des propriétés physicochimiques totalement différentes, et pourtant elles induisent toutes, l'anesthésie. Il existe plusieurs types d'agents anesthésiques :

- les **agents volatiles** comme le diéthyléther, l'isoflurane, le sévoflurane et le desflurane ;
- les **gaz** comme le protoxyde d'azote et le xénon ;
- les **barbituriques injectables** tels que le thiopental ou le méthohexital ;
- les **anesthésiques** au sens large comme la kétamine, dérivée de la phénylcyclidine ;
- les **anesthésiques hypnotiques** (sans effet analgésique, et donc, sans potentiel anesthésique au sens strict) tels que le propofol, l'étomidate et les benzodiazépines comme le midazolam et le flunitrazépam.

Dans la mesure où les différents agents anesthésiques connus aujourd'hui ont une origine pharmacologique différente, il paraît peu probable qu'un mécanisme d'action commun à tous ces agents puissent un jour être mis en évidence. Aujourd'hui, il existe deux approches différentes sur cette question : la théorie biophysique et la théorie biochimique.

### 1.3.5 Sites d'action de l'anesthésie générale

Comme nous avons pu le voir précédemment, les principaux effets de l'anesthésie générale sont :

- la perte de conscience ;
- l'analgésie ;
- la relaxation musculaire ;
- la perte de mémoire.

L'anesthésie générale peut avoir plusieurs effets observables ou non sur le patient. Chacun de ces effets, en fonction de l'origine de l'AA, est produit par l'action médicamenteuse sur différentes structures du SNC. L'atteinte ou non des différentes structures sont à l'origine des différents effets de l'AG. Aujourd'hui, dans ce rapport, nous nous contenterons de décrire le phénomène de myorelaxation.

#### Myorelaxation

Le relâchement musculaire squelettique induit par les anesthésiques provient surtout de l'inhibition des centres moteurs supérieurs et des ganglions de la base qui interviennent dans le tonus musculaire, mais également de l'inhibition des voies médullaires ascendantes de la motricité. De plus, les stades profonds de l'anesthésie sont caractérisés par une diminution directe de l'activité des cellules de la corne antérieure c'est-à-dire de la partie antérieure de la substance grise de la moelle épinière. Ces mécanismes résument le relâchement dit central. Le relâchement central comprend ainsi une diminution du tonus musculaire et une inhibition des réflexes polysynaptiques. Cet effet n'est pas seulement propre aux anesthésiques mais également aux benzodiazépines essentiellement sédatifs en tant qu'effet secondaire.

Au contraire, les effets des agents dits myorelaxants spécifiques ne sont pas centraux mais périphériques. Ils inhibent la transmission neuromusculaire par une action sélective sur les récepteurs situés au niveau de la plaque motrice. Ce phénomène est décrit comme étant un relâchement musculaire périphérique. L'avantage de ces agents myorelaxants est de permettre une relaxation complète sans nécessiter l'obtention d'un stade profond d'anesthésie réduisant ainsi les effets secondaires et les risques cardiocirculatoires. De plus, l'action des myorelaxants périphériques peut être antagonisée spécifiquement, si nécessaire, au niveau des récepteurs. En raison des mécanismes d'actions différents, la combinaison d'anesthésiques à relâchement central et de myorelaxants périphériques, permet d'obtenir une action synergique et une potentialisation de leurs effets.

### 1.3.6 Évaluation et surveillance de l'anesthésie générale

Il n'existe pas de paramètre physiologique unique permettant d'apprécier une anesthésie générale, qui comme nous l'avons vu, est un état complexe comprenant plusieurs composantes. Distinguer chacune de ces composantes permet de choisir les moyens de surveillance adaptés à chacune d'elle et d'ajuster, de façon rationnelle, l'administration des agents anesthésiques.

La première composante est la perte de conscience, qui va de paire avec l'incapacité de mémoriser les événements. Habituellement, les patients veulent s'assurer qu'ils n'entendront rien, ne verront rien et ne se souviendront pas de la période stressante de leur intervention chirurgicale. Lorsque la composante hypnotique de l'anesthésie est insuffisante, le patient court le risque d'un réveil en pleine opération et peut également mémoriser celle-ci, ce dernier point donnant lieu à des séquelles psychologiques (*Post Traumatic Stress Disorder Syndrome*). A l'inverse, en cas de surdosage, il est possible de voir apparaître des effets secondaires. Même si celui-ci n'est

pas obligatoirement délétère pour le patient, il doit être évité parce qu'il correspond à une administration inutile de médicament, et qu'il peut induire un surcoût et surtout un retard de réveil.

La seconde composante est la stabilité neurovégétative, cardiovasculaire, respiratoire et hormonale. Même si normalement, au cours de l'opération, le statut neurovégétatif est stable, il peut être compromis par des stimulations chirurgicales, douloureuses ou réflexogènes. On peut donc considérer qu'il existe un équilibre entre l'intensité des stimulations et le blocage de réactivité à ces stimulations. Il faut donc nécessairement ajuster le degré de blocage neurovégétatif à l'intensité des stimulations douloureuses.

Dans cette section, nous verrons également qu'il existe différentes manières de surveiller cliniquement l'anesthésie. Puis nous montrerons que la pharmacologie des agents anesthésiques permet une surveillance neurophysiologique de celle-ci.

### Absence de mémorisation

L'incidence d'une mémorisation au cours d'une AG oscille entre 2 et 25 % au cours des anesthésies à risque (i.e. cardiovasculaire), c'est-à-dire celles qui sont délibérément allégées pour minimiser les effets secondaires.

On peut décomposer classiquement la mémorisation en deux types (Figure 1.13) :

- explicite ;
- implicite.

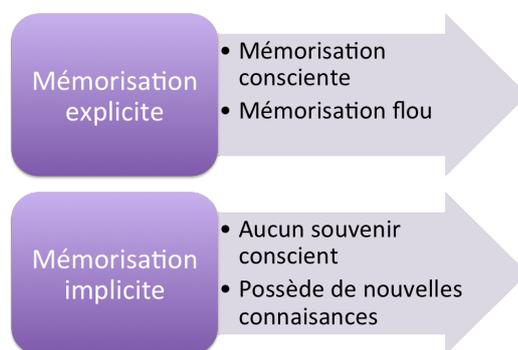


FIGURE 1.13 – Représentation des différents types de mémorisations possibles durant une anesthésie générale.

Dans la mémorisation explicite, le patient est capable de raconter, en pleine conscience, certains événements de l'opération allant des bribes de conversations à des sensations désagréables telles que la paralysie ou encore la sensation d'un sentiment de panique. Dans les cas les plus évidents, le patient raconte spontanément à sa famille ce genre d'anecdote. Dans d'autres cas, la mémorisation est moins flagrante, mais il faut l'évoquer face à des troubles du comportement postopératoires. En effet, une rupture de communication avec les soignants ou une agressivité peut être observée. La mémorisation implicite se caractérise par l'acquisition peropératoire d'informations ou de suggestions alors que le patient ne se souvient pas, à posteriori qu'on les lui ait transmises. Il n'y a donc pas de souvenirs spontanés mais le patient peut faire preuve de connaissances qu'il ne possédait pas avant son anesthésie. Le diagnostic de mémorisation est toujours fondé sur l'interrogatoire postopératoire et ne peut donc être que rétrospectif, à un moment où il est bien évidemment impossible d'approfondir l'anesthésie.

## Perte de conscience

La perte de conscience est détectée par la perte de la réponse verbale et de la réponse motrice aux ordres simples. On l'exprime généralement soit par une réponse de type oui/non, soit par des scores. La réponse aux ordres, qu'elle soit verbale ou motrice est ininterprétable dès qu'un patient est curarisé, ce qui a poussé Tunstall à proposer la technique de l'avant bras isolé qui consiste à gonfler un garrot pour interrompre la vascularisation d'un avant-bras avant d'injecter le curare. L'avant-bras n'est donc pas curarisé et le patient peut serrer la main sur ordre s'il est conscient. Cette technique comporte un risque de morbidité et est donc difficilement justifiable pour un bénéfique qui reste encore à quantifier.

En pratique clinique, on utilise essentiellement l'absence de réponses aux ordres comme témoin de l'absence de mémorisation car il semble établi que la perte de réponses aux ordres survient pour un niveau d'anesthésie plus profond que la mémorisation (au moins en ce qui concerne la mémorisation explicite). En d'autres termes, il est possible qu'un patient réponde aux ordres sans mémoriser les informations, en particulier avec les benzodiazépines. Mais s'il ne répond pas aux ordres, il a de très grandes chances de ne pas avoir de mémorisation explicite.

Au final, l'évaluation clinique de la composante "perte de conscience" se heurte à deux obstacles :

- la persistance de la conscience est totalement masquée par la curarisation ;
- le niveau adéquat d'anesthésie peut se définir par l'absence de réponses, ou de mémorisation, mais rien ne différencie une anesthésie adéquate d'un surdosage, lorsque ce dernier est trop modéré pour induire des effets secondaires explicites.

Pour ces deux raisons, de nombreux auteurs s'attachent à rechercher des techniques de monitoring neurophysiologique qui permettent de dépister en temps réel un réveil peropératoire et d'ajuster la composante hypnotique de l'anesthésie sur des critères quantitatifs et reproductibles.

## Analyse de l'EEG spontané : analyse spectrale et bispectrale

L'utilisation de l'EEG en anesthésie est fondée sur le fait que le signal EEG se ralentit et se synchronise parallèlement à l'approfondissement de l'anesthésie. La démarche de ces dernières années consiste à extraire différents paramètres du signal et à les confronter aux signes cliniques, afin de proposer des valeurs seuils utilisables comme critères de décision. Ces paramètres peuvent décrire le ralentissement (analyse spectrale) ou la synchronisation (analyse bispectrale) du signal.

Le monitoring du *bispectral index* ou BIS est associé à une diminution modérée de la consommation des agents d'anesthésie et à une diminution de l'incidence de la mémorisation peropératoire. Le coût élevé du consommable empêche encore l'utilisation du BIS sur une large échelle. Le BIS a cependant un intérêt particulier chez les patients pouvant présenter une pression artérielle basse indépendamment de l'anesthésie. Un autre objectif peut être d'éviter le surdosage en agent d'anesthésie en particulier chez les patients ayant une marge thérapeutique étroite, c'est le cas des sujets âgés par exemple. Hormis la technique de BIS, l'anesthésiste peut se fier à plusieurs critères physiques tels que la température, le rythme cardiaque et respiratoire ou la douleur ressentie par le patient pour détecter un probable éveil. Cependant, ces critères ne sont pas suffisants pour permettre la détection de la plupart des réveils peropératoires.

## 1.4 Objectifs des différentes études

Précédemment, nous avons vu que l'anesthésie générale, bien qu'étant une technique couramment utilisée, n'était pas sans faille. En effet, il peut arriver que certains patients soient

victimes de ce qu'on appelle le *réveil peropératoire*, qui correspond à un retour non intentionnel à la conscience lors d'une chirurgie sous anesthésie générale [Guerra, 1986]. Ces réveils peuvent provoquer des syndromes traumatiques assez graves pour le patient et malheureusement, les techniques de surveillance actuelles (i.e. Bispectral Index ; Entropy Module) ne permettent pas de prévenir la reprise de conscience chez tous les patients. Dans la mesure où, le premier réflexe des patients lors des réveils est de se mouvoir, et que cette intention de mouvement laisse des traces dans le tracé EEG cérébral, il paraît techniquement et théoriquement possible de se servir de ces marqueurs afin de mieux surveiller la profondeur de l'anesthésie.

Pour étudier cette question, nous avons planifié plusieurs études, toutes étroitement liées entre elles. Dans un premier temps, nous avons cherché à collaborer avec le service anesthésie-réanimation du CHU de Nancy-Brabois. Grâce à cette collaboration, nous avons rédigé un protocole clinique nous permettant de récolter des données EEG sur des patients. Celui-ci a été évalué par plusieurs professionnels de santé et soumis par un méthodologiste appartenant à la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU. En parallèle, nous nous sommes intéressés aux méthodes qui devront être utilisées lors de la réalisation de ce protocole clinique, et plus précisément aux consignes données au sujet. Par exemple, le choix de l'acte moteur à réaliser par celui-ci est particulièrement important et c'est pour cette raison que nous avons réalisé une étude comparant une imagination motrice discrète à une imagination motrice continue. Pour cette étude, nous avons rédigé un accord de consentement éclairé. Enfin, nous avons également imaginé un système permettant de simplifier la détection d'une intention de mouvement au cours de l'anesthésie générale, en partie grâce à une stimulation du nerf médian.

#### **1.4.1 Dépôt d'un protocole clinique : étude de l'influence du propofol sur l'EEG du cortex moteur**

A ce jour, aucune étude n'a montré quelle était l'influence des produits anesthésiques sur l'EEG du cortex moteur. Nous souhaitons donc réaliser des enregistrements EEG du cortex moteur de patients, avant et après administration de plusieurs doses de propofol. Les patients réaliseront des actes moteurs simples (clic sur une souris), puis devront imaginer le même mouvement sans l'effectuer. L'objectif principal sera de savoir si l'agent anesthésique peut empêcher la détection d'un mouvement et d'une imagination motrice dans le signal électroencéphalographique. Dans le cas contraire, il sera intéressant de pouvoir décrire de quelle manière le propofol agit sur le signal EEG d'une intention de mouvement. Afin de réaliser cette étude, il est nécessaire de rédiger un protocole clinique, au préalable validé par un méthodologiste du CHU ainsi que par la direction de la Recherche et de l'Innovation.

#### **1.4.2 Différence entre une imagination motrice discrète et une imagination motrice continue**

La procédure standard d'anesthésie générale provoque une perte de conscience du patient en quelques minutes. Puisque l'on souhaite observer l'activité cérébrale au cours de l'anesthésie d'un patient, cela implique des contraintes liées au temps. En effet, pour étudier l'influence du propofol sur le signal EEG lors d'actes moteurs simples, il est nécessaire de retarder l'anesthésie générale de plusieurs dizaines de minutes et d'induire les dosages plus lentement qu'à l'habitude. Savoir quel type d'imagination motrice le sujet doit effectuer est une question qui prend beaucoup de sens ici. Il est crucial de savoir quel est le mouvement le plus simple et le plus rapide à réaliser pour le sujet. En effet, que ce soit dans le domaine des Brain-Computer Interface (BCI) ou dans ce cas précis, il est habituellement demandé au sujet de réaliser une imagination motrice continue,

c'est-à-dire une intention de mouvement prolongé dans une fenêtre de quelques secondes. Par la suite, le système détecte l'imagination motrice grâce à l'ERD et à l'ERS. Mais qu'en est-il si le sujet réalise une imagination motrice discrète, c'est-à-dire une imagination motrice plus courte correspondant à un seul mouvement? La question mérite d'être posée puisque aucune étude dans la littérature ne fait état de réponses à ce sujet. Dans cette étude, nous chercherons donc à comparer les deux types d'imaginations motrices chez des sujets éveillés, et à partir des résultats obtenus, nous choisirons la plus adaptée pour le protocole clinique en privilégiant une durée courte, des ERD et ERS fortes et une variabilité faible.

### 1.4.3 Stimulation du nerf médian et détection de l'abolition du rebond bêta

Lors d'une stimulation du nerf médian, Salenius et Schnitzler ont montré qu'il était possible de visualiser une ERS spécifique que l'on qualifie de rebond bêta, de par sa présence au sein de la bande de fréquence bêta [Schnitzler et al., 1997b]. Le rebond bêta peut être produit par de simples stimulations sensitives du poignet ou de l'index, mais également par la réalisation d'un mouvement, l'observation ou l'imagination de celui-ci. Dans plusieurs articles, il a déjà été prouvé que le rebond bêta, produit par la stimulation du nerf médian pouvait être amoindri par l'imagination motrice, la visualisation d'un mouvement ou la réalisation normale de celui-ci. Afin de mieux suivre les effets des injections du propofol sur l'état de vigilance du patient et prévenir un réveil ou une possible mémorisation, nous proposons d'évaluer l'intérêt de détecter une diminution du rebond bêta pour mieux détecter l'intention de mouvement. En effet, il serait plus facile pour un système de détecter l'abolition du rebond bêta que de détecter la simple présence d'une ERD ou d'une ERS intervenant après une intention de mouvement. Pour cela, il faudrait imaginer un système où l'on stimulerait le nerf médian du patient à une fréquence connue auparavant. Si jamais le rebond bêta généré par la stimulation est aboli, alors cela voudrait dire que le patient a eu une intention de mouvement et qu'il reprend conscience.

# Matériel et méthodes

## Sommaire

---

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>2.1</b> | <b>Dépôt du protocole clinique</b>   | <b>21</b> |
| 2.1.1      | Écriture du protocole clinique   | 21        |
| 2.1.2      | Rencontre avec un méthodologiste   | 22        |
| 2.1.3      | Rencontre avec la DRI  | 22        |
| <b>2.2</b> | <b>Différence entre une imagination motrice discrète et une imagination motrice continue</b> | <b>22</b> |
| 2.2.1      | Participants   | 23        |
| 2.2.2      | Les tâches expérimentales  | 23        |
| 2.2.3      | Protocole  | 24        |
| 2.2.4      | Les données comportementales   | 25        |
| 2.2.5      | Les données électrophysiologiques  | 26        |
| 2.2.6      | Représentation Temps/Fréquence   | 28        |
| 2.2.7      | Représentation topographiques des puissances   | 28        |
| <b>2.3</b> | <b>Stimulation du nerf médian et détection de l'abolition du rebond bêta</b>                 | <b>28</b> |

---

## 2.1 Dépôt du protocole clinique

Un protocole clinique est une étude qui permet d'évaluer, chez des patients de mêmes conditions, les effets d'un médicament ou d'une molécule. Il permet aux médecins et aux chercheurs de définir de manière objective et scientifique quelle est l'action du médicament sur l'organisme du malade. Puisque nous souhaitons enregistrer des données cérébrales sur des patients en condition opératoire, il est nécessaire de déposer un protocole clinique à la direction de la recherche et de l'innovation (DRI) de l'hôpital du CHU Nancy-Brabois. Avant cela, l'écriture du protocole a été encadrée par des médecins anesthésistes, des chercheurs et un méthodologiste. Par la suite, ce protocole doit être validé par une commission qui s'occupe de la protection des patients (Comité de Protection des Personnes, CPP).

### 2.1.1 Écriture du protocole clinique

L'écriture du protocole clinique a commencé à la fin d'un stage volontaire que j'ai réalisé l'année dernière. Durant ce stage, j'ai travaillé à la réalisation d'une étude bibliographique portant sur l'anesthésie générale et sur son effet sur le cortex moteur [Rimbert, 2014]. Grâce à ce

travail de recherche, il s'est avéré qu'il était théoriquement possible de suivre l'activité cérébrale motrice au cours d'une anesthésie générale. Nous avons donc entamé une collaboration avec les médecins anesthésistes du CHU Brabois et cela a abouti à l'écriture d'une première version du protocole clinique (Annexe A). Cette version a été discuté par une ergonome, spécialisée dans l'apprentissage humain et par des chercheurs du LORIA.

### 2.1.2 Rencontre avec un méthodologiste

Si l'on souhaite que le protocole clinique déposé ait une chance d'être accepté, il faut faire relire celui-ci par un méthodologiste ayant l'habitude de répondre aux critères de sélection employés par le CPP. Nous avons donc rempli un synopsis (Annexe B) et avons rencontré Cedric Baumann, méthodologiste au CHU, afin qu'il valide notre expérience. Suite à ce rendez-vous, nous avons abordé plusieurs points importants. Parmi ceux-ci, le temps mis à notre disposition pour enregistrer les données cérébrales a été longuement discuté. En effet, cette expérience nécessitera de retarder l'anesthésie d'environ 30 minutes afin que le sujet ait le temps de réaliser assez d'essais pour chacune des tâches qu'il aura à effectuer (mouvement volontaire, imagination motrice et stimulation du nerf médian durant différents dosages au propofol).

### 2.1.3 Rencontre avec la DRI

L'objectif de la direction de la Recherche et de l'Innovation est d'aiguiller les demandes de dépôt des protocoles cliniques selon qu'ils sont médicamenteux, thérapeutiques, mono-centrique ou multi-centriques. Dans notre cas, il s'agit d'un protocole clinique médicamenteux puisque l'étude vise à étudier l'effet du propofol sur le cortex moteur. Ce protocole est catégorisé comme multi-centriques car les données enregistrées seront utilisées par deux *centres* : le laboratoire du LORIA et le CHU de Nancy-Brabois. La définition du type de protocole a eu lieu au début de mon stage lors d'une rencontre avec la DRI, ce qui nous le verrons plus tard, a entraîné des retards conséquents dans l'acquisition des données. En effet, lorsqu'une étude est considérée comme multi-centriques, le protocole clinique doit d'abord être validé par un organisme en rapport avec le ministère de la Santé, mais aussi par la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) dans un délai de 6 mois, puis être validé par le CPP. C'est pour cette raison qu'il n'a pas été possible d'enregistrer des données sur des patients sous anesthésie durant ce stage. Par contre, nous avons tout mis en oeuvre pour que le protocole clinique soit ergonomique, facile à mettre en place et qu'il soit validé par les différentes instances.

## 2.2 Différence entre une imagination motrice discrète et une imagination motrice continue

Dans cette étude, nous avons évalué la différence entre les ERD/ERS présents lors d'un mouvement volontaire, lors d'une imagination motrice discrète et lors d'une imagination motrice continue. Pour cela, nous nous sommes intéressés à la latence de ces événements mais aussi à leurs amplitudes. L'objectif principal était de voir si une imagination motrice de courte durée qu'on appellera discrète, et qui correspond à un seul mouvement engendre des ERD/ERS suffisamment forts pour pouvoir être détectés. Si cette hypothèse est vérifiée, la durée de l'expérimentation lors du protocole clinique en sera grandement raccourcie. Pour cette expérience, nous avons placé des sujets sains volontaires dans des conditions proches de celles rencontrées au cours d'une opération afin d'utiliser nos résultats pour la conception du protocole clinique.

### 2.2.1 Participants

Dans ce type d'étude, il est important d'enregistrer des données cérébrales uniformisées, c'est-à-dire les moins éloignées possibles l'une de l'autre, de par les conditions où celles-ci sont enregistrées. Pour pouvoir être cohérent dans l'analyse des résultats, et pour adoucir la variabilité existante entre chaque sujet, nous avons choisi ceux-ci selon plusieurs critères qui seront décrits ci-dessous.

21 sujets droitiers, sains et volontaires ont pris part à cette expérience (12 hommes et 9 femmes, âgé(e)s de 19 à 43 ans). Les sujets n'avaient aucune pathologie pouvant interférer avec la tâche qui leur était demandée (diabète, neuropathologie périphérique, insuffisance rénale, traitement aux antidépresseurs ou problèmes moteurs). Cette expérimentation était en règle avec la déclaration de Helsinki concernant les principes de la recherche sur l'Homme [World Medical, 2002]. Tous les sujets ont donné leur accord et signé, au préalable, un consentement éclairé avant de participer à cette expérience. (cf. annexe E)

### 2.2.2 Les tâches expérimentales

Trois tâches ont été réalisées par les sujets et celles-ci concernaient toutes un acte moteur isométrique de flexion de l'index de la main droite.

1. Pour la première tâche, les sujets devaient réaliser un seul de mouvement réel de flexion de l'index de la main droite ;
2. Au cours de la seconde tâche, ils devaient imaginer ce même mouvement ;
3. Enfin, la troisième tâche consistait en une série d'imaginations motrices continues.

Durant les trois tâches, les sujets étaient confortablement allongés sur un tapis de relaxation avec un oreiller en soutien de leur tête. Leurs yeux étaient clos, leurs bras placés le long du corps et leur index droit reposait sur une souris d'ordinateur (Fig. 2.1).

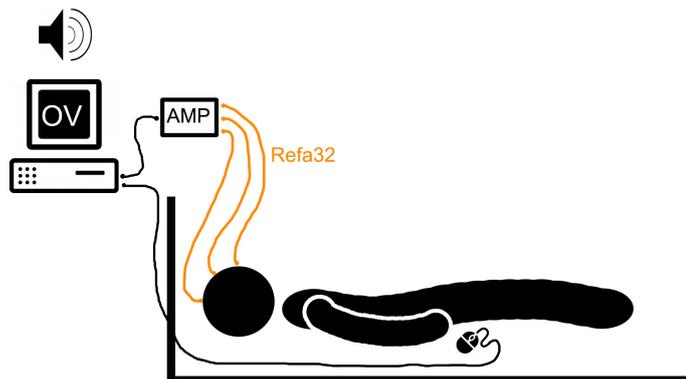


FIGURE 2.1 – Représentation schématique de l'expérience. Un premier bip à fréquence basse indiquait le début du mouvement (réel ou imaginé) tandis qu'un second bip à fréquence haute indiquait la fin de l'imagination motrice continue. Selon la tâche à réaliser, le sujet cliquait sur la souris ou imaginait le faire. 9 électrodes collectaient les potentiels électriques. Un système d'acquisition EEG Refa (AMP) de la société TMSi permettait l'amplification du signal. Le logiciel OpenViBE (OV) était utilisé pour la génération des triggers et la collecte des potentiels.

## Le mouvement réel

La première tâche a consisté en une flexion isométrique de l'index de la main droite sur une souris d'ordinateur. Un bip sonore indiquait au sujet lorsqu'il devait exécuter la tâche. A chaque clic de souris un *trigger*, ou marqueur, était enregistré, c'est-à-dire un signal numérique nous permettant de savoir quand les participants étaient informés de faire la tâche et quand ils réalisaient le mouvement. .

## Le mouvement imaginé discret

La seconde tâche consistait en une imagination motrice discrète du mouvement précédent. Le bip sonore était là aussi utilisé afin d'indiquer le moment où les participants devaient réaliser la tâche.

## Le mouvement imaginé continu

La troisième tâche était une imagination motrice continue de 4 secondes. Plus précisément, le sujet imaginait plusieurs flexions et extensions (entre 3 et 4) de son index de la main droite. En fait, l'imagination motrice continue diffère de l'imagination motrice discrète par la répétition du mouvement imaginé. Pour cette tâche, il y avait deux bips sonores de tonalités différentes, l'un en basse fréquence qui indiquait le début de la tâche, et l'autre en haute fréquence indiquant la fin de l'imagination motrice continue.

### 2.2.3 Protocole

#### Nombre d'enregistrements

Chacune des trois tâches était réalisée au cours d'une session différente. Les trois sessions s'effectuaient le même jour et étaient découpées en plusieurs *runs*, ce qui permettait aux participants de faire des petites pauses lorsqu'ils en avaient besoin. Avant chaque session, le sujet recevait des instructions concernant la tâche à réaliser, puis il s'entraînait durant une courte période. Lorsque celui-ci était prêt, il commençait la session. Au départ de chacun des runs, les sujets devaient se relaxer durant une période de 30 secondes. Cette période était nécessaire pour calculer une *baseline*, c'est-à-dire une période de référence où l'on sait que le sujet est à l'état de repos. Par la suite, nous verrons que cette baseline peut être prise à différents moments et qu'elle est très importante pour extraire les ERD/ERS dans le signal EEG.

La première session correspondait au mouvement réel et était composée de deux runs de 50 essais. La deuxième et la troisième session correspondaient à l'imagination motrice discrète et continue et étaient séparées en quatre runs de 25 essais. il y avait donc 100 essais par sujet et par tâches réalisée.

Pour la première et la deuxième sessions, le schéma expérimental d'un essai à l'autre était le même un bip sonore indiquait le départ du mouvement discret (réel ou imaginé) à réaliser, puis s'en suivait une période de repos de 12 secondes. Pour la troisième session, un premier bip sonore indiquait le départ de la tâche, celle-ci durait 4 secondes, et était suivie par une période de repos de 10 secondes. La fin de l'imagination motrice continue était annoncée par un bip sonore différent du premier (Fig. 2.2).

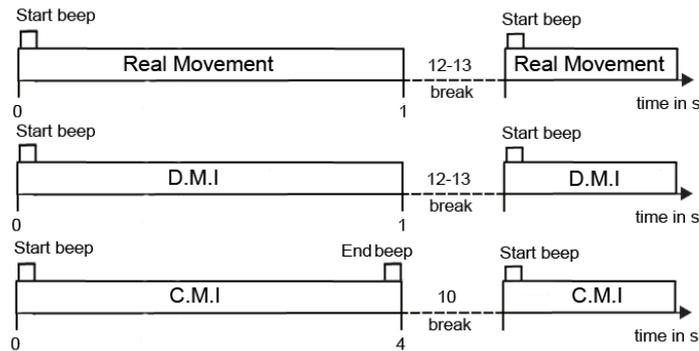


FIGURE 2.2 – Schéma représentant l’organisation temporelle d’un essai selon les trois tâches : Mouvement réel (en haut), Mouvement imaginé Discret (en anglais, *Discrete Motor Imagery*, DMI, au milieu), Mouvement imaginé continue ( en anglais, *Motor Imagery Continue*, CMI, en bas).

### Randomisation des tâches

Pour cette expérience, les enregistrements étaient en partie randomisés. En effet, quel que soit le sujet, la première tâche à réaliser était toujours le mouvement réel, afin d’apprendre le mouvement à exécuter. Par contre, l’ordre dans lequel les participants devaient réaliser une des deux imaginations motrices n’était pas défini au préalable. Cette randomisation a permis d’éviter des possibles biais dus à la fatigue. Nous aurions pu choisir de randomiser les trois tâches, mais d’un point de vue expérimental, il est préférable de commencer l’expérience par le mouvement réel et non par l’imagination motrice. Enfin, le protocole a été soigneusement pensé pour que le signal EEG soit moins bruité, c’est-à-dire de trouver le bon compromis entre obtenir un nombre d’essais suffisant pour les analyses sans toutefois risquer les effets indésirables dus à une expérience trop prolongée (fatigue, douleurs, perte de motivation, dérive attentionnelle, etc.) [Zaepffel, 2013].

#### 2.2.4 Les données comportementales

Un scénario OpenViBE<sup>1</sup> [Renard et al., 2010], c’est-à-dire une chaîne de traitement dédiée à ce logiciel, a été réalisé afin d’automatiser la génération des bips, la récupération des triggers correspondant entre autres au clic de la souris et l’enregistrement du signal EEG. Notre scénario OpenViBE était constitué d’un ensemble de boîtes de traitement (Figure 2.3). Parmi celles-ci, la boîte *Anesthesia Stimulator* (cf. annexe F) permettait de définir la chronologie et le nombre d’évènements présents au cours de l’expérience. Lors de son exécution, elle générait les stimulations associées à ces évènements.

Les triggers qui correspondent au début du mouvement réel ont permis de détecter les erreurs potentielles des sujets. En effet, il se peut que certains participants soient surpris par le bip sonore et qu’ils exécutent deux fois la tâche. De la même manière, certains participants peuvent oublier de cliquer sur la souris. Dans tous les cas, nous avons écarté des analyses, les essais correspondant à ce type d’erreurs.

Au cours des trois sessions, nous avons utilisé des temps de repos non aléatoires. D’un essai à l’autre, le sujet pouvait théoriquement anticiper le prochain mouvement à réaliser. Le fait de ne pas anticiper la tâche était une consigne qui était donnée au sujet. En effet, tous les

1. <http://openvibe.inria.fr>

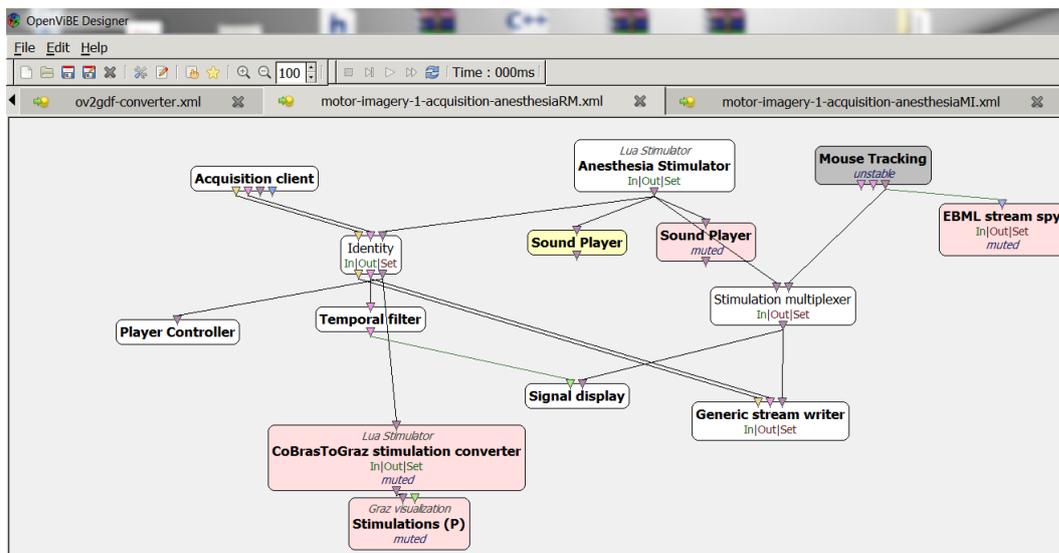


FIGURE 2.3 – Scenario expérimental d’openViBE. La boîte *Acquisition client* récupérait le signal EEG à partir de l’amplificateur ; *Sound player* contrôlait les différents bips ; *Signal Display* permettait d’afficher le signal en temps réel ; *Mouse Tracking* permettait de savoir à quel moment le sujet cliquait sur la souris d’ordinateur lors de l’exécution réelle du mouvement.

Les sujets ont compris que le délai de réaction n’était pas étudié ici, au contraire de la concentration et de la conscience avec laquelle ils réalisent le mouvement. Cependant, pour éviter les biais relatifs à l’anticipation, nous avons choisi d’écartier tous les triggers (liés au mouvement réel) qui apparaissent 200 millisecondes après le bip sonore. De plus, pour chaque run, nous avons éliminé le premier essai puisque celui-ci intervenait après 30 secondes de baseline et qu’il peut s’avérer surprenant. Les données comportementales liées aux imaginations motrices ne pouvaient pas être vérifiées.

### 2.2.5 Les données électrophysiologiques

Le signal EEG a été enregistré grâce au logiciel OpenViBe et à un amplificateur REFA développé par *TMS International*. Le casque EEG était composé de 9 électrodes re-référencées en respectant la moyenne de référence de toutes les électrodes et en utilisant une position 10-20 standard. Nous avons sélectionné les électrodes FC3, C3, CP3, FCz, Fz, CPz, FC4, C4, CP4 (Figure 2.4). Ces électrodes sont placées au-dessus des zones motrices en relation avec les tâches demandées. Toutes les impédances des électrodes ont été maintenues en dessous de 5 kΩ.

### Extraction des ERD/ERS

Un code Matlab a permis d’extraire les ERD/ERS en utilisant la *band power method* [Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999]. Celle-ci se décompose en plusieurs étapes :

1. On filtre le signal EEG dans la bande de fréquence adéquate ;
2. Le signal est mis à la puissance pour chaque essai ;
3. On moyenne tous les essais d’une condition ensemble et on lisse en utilisant une fenêtre glissante.

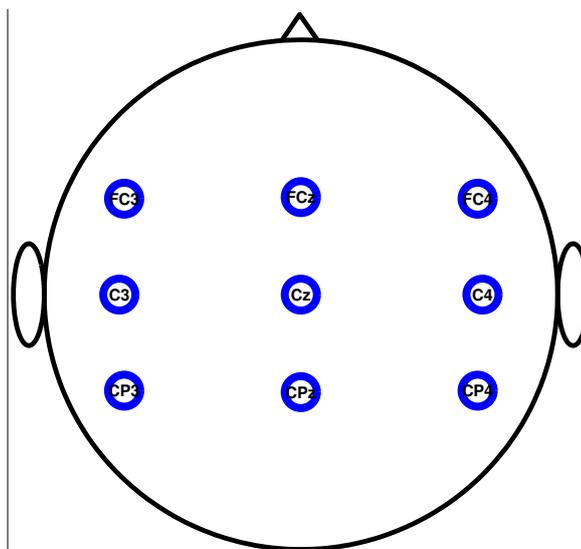


FIGURE 2.4 – Position des 9 électrodes utilisées au cours de l’expérience. FC3, C3, CP3, FCz, Fz, CPz, FC4, C4, CP4. C3 était la principale électrode analysée puisqu’elle recouvre la zone impliquée dans l’acte moteur de la main droite.

4. Pour chaque fenêtre de puissance, on soustrait et on divise par une baseline et on multiplie par 100 pour obtenir un pourcentage.

D’abord, le signal EEG était filtré entre 18 et 25 Hz (dans la bande bêta) pour tous les sujets. Le filtre utilisé était de type Butterworth passe-bas d’ordre 2. Puis, le signal était mis à la puissance pour chaque essai et moyenné entre les essais. Enfin, il était lissé en utilisant une fenêtre glissante de 250 ms avec un pas de 100 ms. Nous avons tenu à choisir une fenêtre glissante très petite car les signaux EEG résultaient d’un mouvement fin et demandant une grande précision. Finalement, de la moyenne de la puissance pour chaque fenêtre était soustrait la puissance de la baseline (3 secondes avant chaque run). Cette transformation a été multiplié par 100 afin d’obtenir un pourcentage. Nous pouvons modéliser ce processus par l’équation suivante :

$$ERD/ERS\% = \frac{\overline{x^2} - \overline{BL^2}}{\overline{BL^2}} \times 100 \quad (2.1)$$

avec  $\overline{x^2}$  la moyenne du signal mis au carré,  $\overline{BL^2}$  la moyenne de la baseline pris avant chaque essai et ERD/ERS% le pourcentage de la puissance oscillatoire estimé pour chaque étape de la fenêtre glissante. Ce calcul a été réalisé pour toutes les électrodes séparément.

Les ERD et ERS sont difficiles à extraire du signal EEG. En effet, le signal EEG est une combinaison de l’activité de plusieurs sources neuronales. Une des techniques utilisée pour extraire les événements s’appelle le moyennage [Quiroga and Garcia, 2003]. Cette technique part du postulat que les variations neuronales provoquées par un événement durant une tâche donnée (i.e. un mouvement) correspondent à l’activité de populations de neurones spécialisés dans le traitement de cet événement. Ainsi, si l’évènement est répété d’essai en essai, dans les mêmes conditions expérimentales, les variations neuronales devraient réapparaître systématiquement au même moment. Puisqu’on considère que le signal EEG est composé de l’évènement plus du bruit, et que les variations neuronales liées à l’évènement sont similaires pour chaque essai tandis que le bruit est totalement aléatoire et décorrélié de l’évènement, alors si l’on moyenne les signaux points

par points, l'amplitude du bruit sera réduite et l'évènement préservé. Cependant, le moyennage suppose que l'activité neuronale est similaire d'un essai à l'autre, ce qui n'est pas tout le temps vrai. En effet, la variabilité comportementale entre les essais et la variabilité inter-individuelle conduisent à une variation qui peut amener à une perte d'information. Finalement, même si elle n'est pas parfaite, la technique de moyennage demeure assez fiable [Coles and Rugg, 1995]. C'est pourquoi nous avons utilisé cette technique pour représenter les modulations de puissance dans la bande de fréquence, et cela durant les trois sessions (Figure 3.1).

### 2.2.6 Représentation Temps/Fréquence

Les représentations temps-fréquence permettent généralement d'observer de quelle manière sont modulées les puissances oscillatoires dans certaines bandes de fréquence. Elles sont très utiles puisqu'elles nous permettent de justifier les bandes de fréquences utilisées dans nos méthodes d'analyses. Pour ce type de représentation, nous avons d'abord filtré le signal EEG brut en utilisant un filtre Butterworth de type passe-bas et d'ordre 3 à travers 64 bandes de 2 Hz chacune (1-2 Hz, 3-4 Hz, ... 127-128 Hz). Puis nous avons calculé la puissance relative oscillatoire pour chacune des bandes en utilisant la formule vue précédemment (2.1). Enfin nous avons affichés les données en fonction du temps, chaque partie de l'image correspondant à la puissance oscillatoire dans une certaine bande de fréquence (Figure 3.2).

### 2.2.7 Représentation topographiques des puissances

Nous avons également représenté le pourcentage d'ERS/ERS dans la bande de fréquence bêta pour toutes les électrodes durant les différentes sessions (Figure 3.3). La puissance oscillatoire relative a été estimée à partir de la méthode d'interpolation cubique [Hohne and Blankertz, 2014]. Cette analyse permet de comparer les ERD/ERS présent d'un point de vue spatio-temporel et de nous donner des informations nous permettant de choisir les meilleures électrodes pour notre analyse.

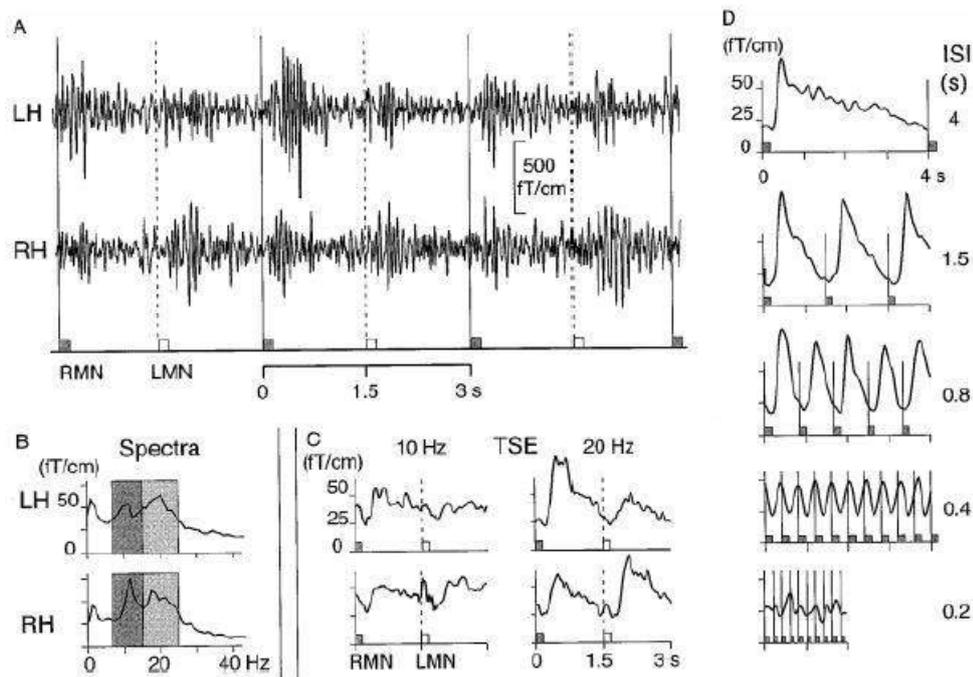
## 2.3 Stimulation du nerf médian et détection de l'abolition du rebond bêta

Dans le cas où il est possible de détecter l'intention de mouvement d'un patient sous anesthésie générale afin d'anticiper son réveil peropératoire, nous avons pensé à un système autonome qui permettrait d'améliorer cette détection.

Lors d'une stimulation du nerf médian, Salenius et Schnitzler ont montré qu'il était possible de visualiser une ERS spécifique que l'on qualifie de rebond bêta (Figure 2.5), de par sa présence au sein de la bande fréquence bêta [Schnitzler et al., 1997a]. Le rebond bêta peut être produit par de simples stimulations sensitives du poignet ou de l'index, mais également par la réalisation d'un mouvement, l'observation de celui-ci ou une imagination motrice. Des études laissent également à penser qu'un rebond bêta généré par un mouvement peut être aboli par un mouvement suivant intervenant dans un délai assez court [Rimbert, 2013]. Aujourd'hui il est admis que le rebond bêta qui est produit par la stimulation du nerf médian pouvait être totalement, ou partiellement aboli, par une imagination motrice, la visualisation d'un mouvement ou la réalisation normale de celui-ci suivant cette stimulation (Figure 2.6).

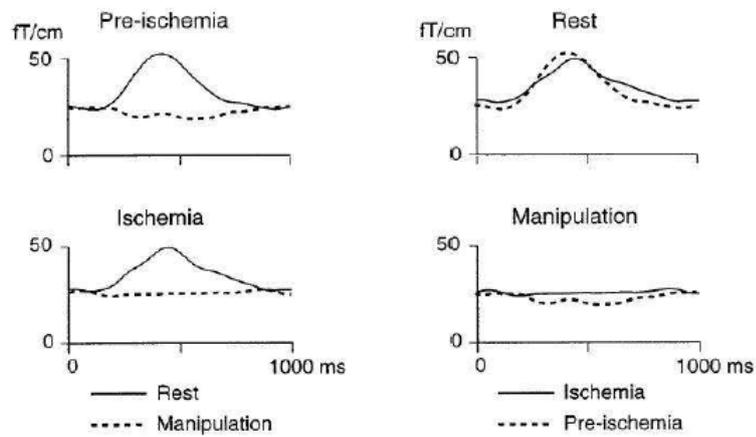
Nous souhaitons nous servir des ces études pour réaliser une expérimentation sur des sujets afin de visualiser ce qu'il se passe au niveau du cortex moteur lorsqu'on stimule leur nerf médian. Dans le cas où le sujet est conscient et qu'il souhaite bouger, le rebond bêta sera modulé en

conséquence. Un algorithme assez simple pourrait détecter ce phénomène. Cependant, plusieurs expérimentations sont nécessaires. En effet, il faudrait tout d'abord vérifier que le rebond bêta peut être modulé par une imagination motrice, plus précisément par une imagination motrice discrète. Ensuite, il serait intéressant de savoir en quelle proportion le rebond est modulé. Nous partons du principe que, sous anesthésie, le patient, même s'il est conscient, ne pourra pas bouger. Il pourra néanmoins avoir la volonté de réaliser un mouvement, ce qui peut se comparer à une imagination motrice. De plus, il faudra vérifier que les agents anesthésiques n'empêchent pas l'expression et la détection du rebond bêta au niveau du cortex moteur grâce à la technique d'EEG.



**FIG. 1.** (A) Spontaneous MEG activity of Subject 1 from channels over the left and right sensorimotor hand areas during the Rest condition (no task, alternating MN stimulation). The solid and dashed vertical lines indicate RMN and LMN stimuli, respectively. Passband 5–40 Hz. (B) Amplitude spectra corresponding to the signals shown in A. The filled boxes indicate the two passbands applied in the TSE analysis. (C) TSE curves corresponding to the signals shown in A. Note that the transient enhancements immediately after the stimuli reflect the evoked responses. (D) TSE curves from a representative channel over the left hemisphere for RMN stimulation at five different ISIs. The vertical lines indicate times of stimuli.

FIGURE 2.5 – Schéma représentant l'effet d'une stimulation de nerf médian sur l'activité cérébrale [Schnitzler et al., 1997a]. A chaque stimulation du nerf médian, il y a l'apparition d'un rebond bêta.



**FIG. 5.** Evolution of somatomotor 20-Hz activity during tourniquet-induced ischemia in Subject 1. The signals are from one representative channel above the left sensorimotor hand area. Left half: the thin solid lines indicate the Rest condition prior to and during hypesthesia and the thick dotted lines the Manipulation task prior to ischemia and the attempted Manipulation during ischemia-induced paralysis. Right half: solid lines indicate Rest condition (top) and Manipulation condition (bottom) during ischemia and the dotted lines Rest and Manipulation condition prior to ischemia.

FIGURE 2.6 – Effet d'un acte moteur sur le rebond bêta précédemment généré par la stimulation du nerf média. Lors de la manipulation d'un objet, le rebond bêta est aboli [Schnitzler et al., 1997a].

## 3

# Résultats des différentes études

### 3.1 Dépôt du protocole clinique

Pour pouvoir enregistrer les données cérébrales de patients sous anesthésie générale, il est essentiel de passer par plusieurs étapes administratives assez lourdes. En effet, il est d'abord nécessaire de rédiger plusieurs versions du protocole clinique, et de présenter chacune d'elles aux médecins, aux anesthésistes, aux méthodologistes et à la DRI du CHU. Par la suite, ce protocole clinique doit être validé, tour à tour par un comité d'éthique (CPP), la commission nationale de l'informatique et des libertés ainsi que par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Dans le cas d'un protocole multi-centriques comme le notre, c'est-à-dire impliquant plusieurs centres de recherches, il est nécessaire d'obtenir l'autorisation de la CNIL et non pas de faire une simple déclaration, comme c'est le cas lorsqu'il s'agit d'un protocole mono-centrique (Annexe C.1). Le temps d'attente pour ce type d'autorisation est de six mois, ce qui ne nous a pas permis d'enregistrer des données cérébrales chez des patients pour ce stage. Néanmoins, nous avons déposé le protocole clinique aux organismes concernés (Annexe D).

### 3.2 Différence entre l'imagination motrice discrète et l'imagination motrice continue

Une partie des résultats présentés dans ce rapport a été soumis à la conférence *System, Man and Cybernetics* sous la forme d'un article (Annexe G). Au moment où nous avons soumis celui-ci, les données EEG n'étaient pas totalement randomisées et les relecteurs nous ont conseillés de refaire quelques enregistrements supplémentaires. Bien que le papier n'ait pas été accepté, les différents commentaires ont été très encourageants et nous ont conforté quant à l'originalité et utilité de cette étude. C'est pourquoi nous avons commencé la procédure de soumission d'un nouvel article, pour présenter l'ensemble de nos résultats dans la revue *Clinical Neurophysiology*.

#### 3.2.1 Résultats comportementaux

Comme cela a été décrit précédemment, nous avons procédé à une phase de prétraitements au cours de laquelle certains essais ont été écartés des analyses, notamment ceux où les sujets commençaient le mouvement trop tôt, témoignant d'une possible anticipation. Cependant, moins de 5 % des essais étaient concernés. Pour les sessions 2 et 3, nous n'avons aucun moyen de déterminer la qualité de la tâche durant les imaginations motrices. Néanmoins, après chacun

des enregistrements, nous demandions aux sujets de nous expliquer de quelle manière ils avaient ressenti la tâche, et nous jugions ensuite de la nécessité de la recommencer. En effet, il est possible que durant la tâche un évènement inattendu survienne et que cela perturbe le participant.

### 3.2.2 Les résultats électrophysiologiques

Une fois les réponses comportementales incongrues écartées, nous avons effectué un prétraitement sur les données électrophysiologiques. En effet, celles-ci peuvent comporter des *artefacts*, c'est-à-dire des signaux d'origines non cérébrales. Les artefacts peuvent avoir trois origines : oculaire, musculaire et mécanique. Nos données EEG ne comportaient pas d'artefacts oculaires car ceux-ci sont essentiellement présents au niveau des électrodes frontales (qui ne font pas partie de nos analyses). De plus, notre expérience s'effectuait les yeux fermés. Par contre, le casque EEG était en contact avec l'oreiller sur lequel la tête du sujet reposait, ce qui a pu créer des artefacts mécaniques.

Suite à ce traitement, les ERD et ERS dans la bande de fréquence bêta ont été extraites pour les 21 sujets. Sept d'entre eux n'ont pas été conservés après analyse car leurs oscillations cérébrales ne correspondaient pas aux normes, c'est-à-dire ne contenaient pas d'oscillations ou avec des délais de réponses décalés de plusieurs secondes. Finalement, un grand moyennage a été effectué à travers 14 sujets.

Nous avons étudié trois caractéristiques pour chacun des tâches : (i) la puissance relative dans la bande de fréquence bêta au cours d'une fenêtre temporelle (début du mouvement jusqu'à la fin de celui-ci) pour l'électrode d'intérêt C3, (ii) la représentation temps-fréquence et (iii) la représentation topographique construite à partir des données récoltées sur les 9 électrodes.

Lorsque nous avons modélisé la puissance dans la bande de fréquence bêta sur l'électrode C3, nous avons utilisé un test statistique de Friedman. Ce test nous a permis de voir si les ERD et les ERS étaient significativement différentes durant les trois conditions.

#### Mouvement réel

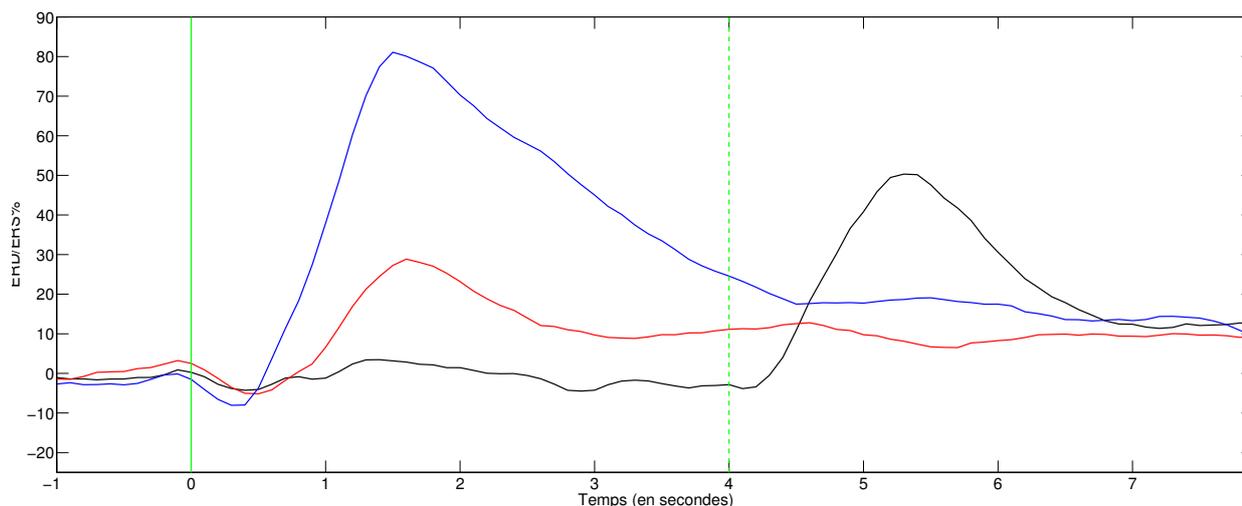


FIGURE 3.1 – Grand moyennage à travers 14 sujets des modulations de puissance dans la bande de fréquence bêta, sur l'électrode C3, pour chacune des trois sessions. Mouvement réel (en bleu) ; Imagination motrice discrète (en rouge) ; Imagination motrice continue (en noire).

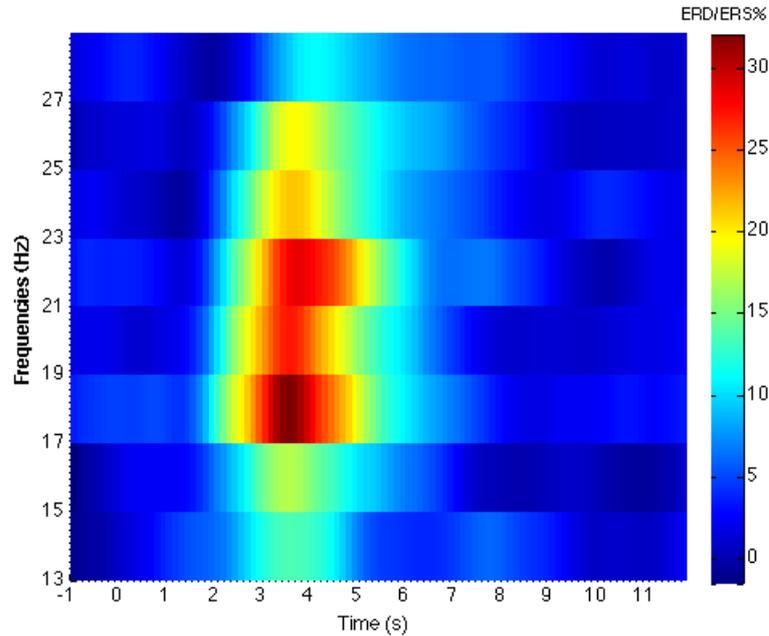


FIGURE 3.2 – Représentation temps-fréquence du grand moyennage à travers 14 sujets en mouvement réel. A  $t = 3$  secondes le sujet entend le premier bip sonore et réalise le mouvement. Le rouge symbolise la synchronisation neuronale (ERS) et le bleu symbolise la désynchronisation neuronale (ERS).

Lors d'un mouvement réel, une légère désynchronisation (ERD), autour de 10 %, apparaît après le bip (Figure 3.1), c'est-à-dire un peu avant la fin du mouvement correspondant au clic de la main droite sur une souris. Après le clic, la puissance de la bande de fréquence bêta augmente de 80 % durant 1.5 secondes. Le changement d'ERD à ERS est très rapide et peut être en lien avec le type de mouvement réalisé par les sujets. L'ERS atteint son maximum 1.5 seconde après le bip et retourne à la ligne de base 4 secondes après. Le grand moyennage nous donne une tendance générale mais si l'on s'intéresse de plus près aux résultats obtenus pour chaque participant, on observe un profil similaire : un désynchronisation après le clic, suivi d'un fort rebond. Cependant, certains sujets ont un rebond moins fort, voir absent (Annexe H.12, Sujet 13). Enfin, les résultats de modulation de puissance au cours du mouvement réel, même s'ils varient d'un sujet à l'autre, sont très cohérents (Annexe H.2).

L'analyse du grand moyennage temps-fréquence montre également que la puissance maximale du rebond bêta intervient précisément entre 18 et 25 Hz et environ 1.5 secondes après le bip, cela concorde avec les résultats précédents (Figure 3.2). Néanmoins, nous pouvons voir que la puissance maximale du rebond est comprise dans une bande de fréquence assez stricte allant de 17 à 19 Hz. L'analyse des résultats de chacun des sujets permet de voir que même si les profils généraux sont similaires d'un sujet à l'autre (présence d'un rebond), la bande de fréquence stricte dans laquelle celui-ci s'exprime peut varier. Le rebond de la plupart des sujets se situent dans la bande 18-25 Hz, mais certains sujets démontrent l'importance de la bande haute bêta (Annexe I.7, Sujet 7) tandis que d'autres expriment le rebond à la limite de la bande alpha/bêta (Annexe I.4, Sujet 2). Enfin, la désynchronisation post-mouvement n'est pas très visible car très faible par rapport au rebond.

La représentation topographique (Figure 3.3) représente bien la mutation de l'ERD à l'ERS,

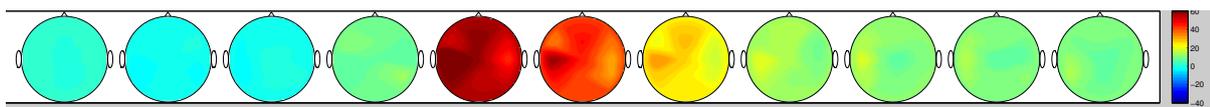


FIGURE 3.3 – Représentation topographique du grand moyennage réalisée à travers 14 sujets lors de la réalisation d’un mouvement réel. Le rouge symbolise la synchronisation neuronale (ERS) et le bleu symbolise la désynchronisation neuronale (ERS).

même si l’ERD n’est pas très visible. Encore une fois, le mouvement à effectuer nécessite très peu de préparation et il est normal que la puissance de l’ERD soit assez faible, mais surtout très courte. Finalement, cette représentation montre bien que l’ERS est plus fort sur l’électrode C3 que sur les autres électrodes. Là encore, l’ERS atteint son maximum environ deux secondes après le bip. Cependant, l’ERS est également présente sur d’autres électrodes, et non pas seulement sur l’électrode C3.

### Imagination motrice discrète

Durant une imagination motrice discrète, la désynchronisation apparaît légèrement plus tard et dure un peu plus longtemps. Elle est également de l’ordre de 10 %. L’ERS apparaît 1.5 secondes après le bip, tout comme lors du mouvement réel. La puissance du rebond atteint les 30 %, soit presque trois fois moins que lors du mouvement réel. Chez les différents sujets, on peut voir que certains, lorsqu’ils réalisent une imagination motrice discrète perdent le rebond qu’ils avaient auparavant en réalisant le mouvement (Annexe H.13, Sujet 15). Dans ce cas, la désynchronisation est plus forte dans la condition d’imagination motrice discrète que lors du mouvement réel. Chez d’autres sujets, ce n’est pas le cas, le rebond est toujours présent, toutes proportions gardées. Typiquement, la variabilité d’un sujet à l’autre est plus forte dans cette condition que dans la précédente (Annexe H.3).

L’analyse temps-fréquence du grand moyennage (Annexe I.2) ne permet pas d’extraire beaucoup d’informations. En effet, le rebond est très faible et ne ressort pas sur cette figure. Cependant, l’analyse précise de certains sujets permettent de visualiser l’ERS dans la bande de fréquence bêta. Par exemple, le sujet 17 montre un rebond bêta très clair se situant dans la bande de fréquence 17-19 Hz (Annexe I.15).

La représentation topographique montre clairement une différence avec le mouvement réel, notamment au niveau de la puissance de l’ERS (Annexe J.2). Bien que l’ERS soit moins puissante elle est bien présente et très localisée au niveau de l’électrode C3. De plus, il est intéressant d’observer que l’augmentation de puissance est plus transitoire, c’est-à-dire que l’activité cérébrale revient à un niveau de repos plus rapidement qu’en mouvement réel et qu’en imagination motrice continue.

### Imagination motrice continue

Au cours de l’imagination motrice continue, les sujets imaginaient qu’ils réalisaient plusieurs mouvement durant 4 secondes. Les résultats du grand moyennage (Figure 3.1) montrent une ERD présente lorsque les sujets réalisent l’imagination motrice. Celle-ci se est fortement modulée. En effet, 1.5 secondes après le premier bip, une petite ERS s’exprime, puis le signal se desynchronise à nouveau jusqu’au deuxième bip. Cette petite augmentation de puissance, survenant durant l’imagination motrice est très intéressante et nous y reviendrons dans la partie *Discussion*. Après le second bip sonore, il y a la présence d’un rebond bêta, plus fort qu’après une imagination

motrice discrète, mais plus faible que lors d'un mouvement réel. L'ERS atteint 60 %, environ 1.5 secondes après le deuxième bip.

L'analyse temps-fréquence nous montre une ERS importante à  $t = 8$  secondes, soit une seconde après le deuxième bip. L'ERS se situe dans une bande de fréquence comprise entre 19 et 25 Hz (Annexe I.3).

La représentation topographique du moyennage montre également une augmentation de puissance à  $t = 5$  secondes puis une ERD durant les deux secondes suivantes. A  $t = 9$  secondes, on peut visualiser l'ERS.

### Comparaison entre le mouvement réel, l'imagination motrice discrète

Si nous comparons le mouvement volontaire et les deux types d'imaginations motrices, nous observons que l'ERS est plus forte dans le cas d'un mouvement réel. En effet, le rebond bêta est supérieur de 30 % par rapport à l'imagination motrice continue, qui possède un rebond bêta 20 % plus fort que celui observé lors d'une imagination motrice discrète. Cette différence est significative selon le test statistique de Friedman (à un seuil 0.05).

Bien que l'ERS ne soit pas de même amplitude au cours des trois sessions, l'ERD est plutôt similaire en terme d'amplitude. Dans les trois cas, celle-ci est assez faible et très certainement en rapport avec le type de mouvement effectué (i.e. clic de souris). Par contre, en terme de comportement, l'ERD générée après une imagination motrice continue est fortement modulée. On aurait pu s'attendre à ce qu'il y ait une perte de puissance et non pas une augmentation suivie d'une perte de puissance. L'ERD produite lors d'une imagination motrice discrète serait alors plus facilement détectable que l'ERD produite lors d'une imagination motrice continue.

L'analyse topographique (Annexe J) nous montre bien qu'il existe une différence d'activation en fonction des électrodes. En effet, lors d'un mouvement réel, l'ERS est observée sur toutes les électrodes. Par contre, lors d'une imagination motrice, l'ERS est bien plus prononcée au niveau de C3. Plus précisément, on peut voir que lors d'une imagination motrice discrète, la localisation sur C3 est encore plus spécifique.

### 3.3 Stimulation continue du nerf médian afin de détecter l'intention de mouvement

Comme nous l'avons vu dans la partie *Matériel et Méthodes*, certaines études ont montré qu'il était théoriquement possible d'abolir le rebond bêta qui était généré par une stimulation du nerf médian en réalisant un mouvement, ou en imaginant celui-ci. Nous avons commencé à étudier ce phénomène en réfléchissant à un nouveau protocole qui pourrait d'abord nous permettre d'étudier ce phénomène sur des sujets sains volontaires. Le principe serait simple : le nerf médian des sujets serait stimulé toutes les dix secondes et à chaque stimulation le sujet devrait réaliser une imagination motrice ou un mouvement. Nous verrons alors si le rebond bêta provenant de la stimulation peut être suffisamment modulé pour s'en servir pour détecter l'intention de mouvement dans des conditions d'anesthésie générale. Ensuite, un nouveau projet en collaboration avec le service d'anesthésie-réanimation du CHU est en cours de préparation. L'idée serait d'enregistrer le signal EEG de patients devant se faire opérer de l'épaule et étant anesthésié localement et curarisé. Nous stimulerons le nerf médian du patient à intervalles réguliers et nous lui demanderons de réaliser des mouvements. Le patient sera totalement conscient et nous nous approcherons au plus près d'un état similaire comparable à celui d'un patient subissant un réveil peropératoire.

Cette étude n'a pas pu être réalisée dans son ensemble, faute de temps. L'analyse de données propres, c'est-à-dire d'oscillations recueillies par nos soins, n'a pas pu être réalisée.

## 4

# Discussion

### 4.1 Discussion de l'étude comparant l'imagination motrice discrète et l'imagination motrice continue

Les sujets devaient tour à tour réaliser des mouvements volontaires, des imaginations motrices discrètes et des imaginations motrices continues d'un mouvement de flexion isométrique de leur index droit. Les résultats ont montré que la puissance du rythme bêta était modulée au cours des trois tâches. Plus particulièrement, l'ERD produite lors d'une imagination motrice discrète semble plus facilement détectable, car plus directe, que l'ERD produite lors d'une imagination motrice continue. Cependant, la comparaison entre les ERS produites montre qu'une imagination motrice continue provoque une ERS de plus forte amplitude que lors d'une imagination motrice discrète.

#### 4.1.1 Variabilité des résultats

La littérature relative aux modulations du rythme bêta au cours d'une imagination motrice s'accorde à dire que l'ERD et l'ERS sont des phénomènes robustes. En effet, avant la réalisation d'une imagination motrice et après celle-ci, on retrouve des événements transitoires de synchronisation et de désynchronisation de l'activité cérébrale dans chaque bande de fréquence. A travers notre étude, nous avons mis en évidence la présence de deux événements : une ERD, intervenant au début de l'imagination motrice dans la bande de fréquence bêta, et une ERS, plus généralement qualifiée de rebond bêta, qui est un phénomène transitoire d'une durée moyenne de deux secondes. Cette première observation permet de mettre en évidence que les composantes du bêta sont très peu modulées par le contexte expérimental ou par la nature de l'imagination motrice réalisée. En effet, nous obtenons une réponse assez similaire lorsque le sujet réalise une imagination motrice discrète et une imagination motrice continue. De plus, les résultats concordent avec ceux obtenus par d'autres équipes de recherches [Pfurtscheller et al., 1994].

Cependant, on a pu voir qu'il existait une certaine variabilité, celle-ci se manifestant entre les différents sujets. En effet, l'observation des ERD/ERS suggère que ces éléments sont modulés à travers les sujets. Par exemple, la désynchronisation dans la bande de fréquence bêta, lors d'un mouvement réel, est plus forte chez le sujet 13 que chez tous les autres sujets. On peut également observer que le rebond bêta est bien plus fort en terme de puissance chez le sujet 7 par rapport à d'autres sujets (Annexe H9). Les facteurs qui peuvent influencer les deux événements sont nombreux. En effet, chaque personne est différente, et de ce fait, n'a pas une organisation cérébrale similaire en tous points. Il est donc possible que l'ensemble de nos sujets, rien que par la variabilité

qui existe au niveau de la forme du crâne, engendrent les différences que l'on observe au niveau de l'activité cérébrale. Par exemple, dans la bande de fréquence bêta, certains sujets présentaient une ERD mais très peu d'ERS, tandis que d'autres sujets ne présentaient pratiquement pas d'ERD. L'absence de rebond et la présence de l'ERD montrent bien ici que c'est un ensemble de processus qui est à l'origine des différentes composantes. Mais cette variabilité ne semble pas liée à un facteur spécifique. En effet, que ce soit via la méthode d'enregistrement ou plus simplement à la différence perçue entre nos différents sujets, il semblerait que la variabilité soit la résultante d'un ensemble de facteurs, plutôt que spécifique à un seul d'entre eux. Enfin, on peut signaler qu'en imagination motrice il est plus courant d'assister à cette variabilité comparé à la réalisation d'un mouvement réel, et que nos résultats n'échappent pas à cette habitude. D'autres facteurs pourraient être étudiés plus en détail tels que l'influence que pourrait avoir le sexe du sujet et son âge. Concernant ces facteurs, nous n'avons pas eu le temps de les exploiter. Pourtant, certains articles ont démontré que la puissance dans la bande bêta pouvait être modulée en fonction de l'âge de la personne qui les produit [Kilavik et al., 2013]. Généralement, la puissance dans la bande bêta est corrélée avec les années. Dans la littérature, il a été montré que le genre n'influait pas la modulation des oscillations bêta [Kilavik et al., 2013]. Cependant, nos données ont tendance à montrer le contraire. En effet, les sujets féminins ont tendance à avoir des ERD et ERS détectables, mais de plus faibles amplitudes que les sujets masculins. Il est également probable que le facteur de la force induite dans l'imagination motrice par le sujet pourrait avoir un lien avec l'obtention d'un profil de modulation normalisée. Enfin, une récente revue a mis en évidence que l'activité cérébrale était naturellement variable d'un moment à l'autre et que cette variabilité ne devait pas être ignorée (en étant considéré comme du *bruit*). Bien au contraire, cette variabilité doit être étudiée consciencieusement car elle serait représentative de hautes fonctions cérébrales [Douglas et al., 2013].

#### 4.1.2 Référence moyenne commune

En électroencéphalographie, il y a plusieurs alternatives dans le choix de la référence mais aucune n'est parfaite. Pour notre étude, nous avons utilisé la moyenne de toutes les électrodes. Il est aujourd'hui bien connu que l'utilisation d'un grand nombre d'électrodes permet d'avoir une meilleure estimation de la moyenne globale [J.Dien, 1998]. Bien que nous n'avions que 9 électrodes, les résultats présentés sont concordant avec ce qui est observé dans la littérature. De plus, nous avons visualisé les résultats en utilisant la méthode des dérivations, et cela amène à des résultats similaires. La méthode de dérivation des électrodes permet d'avoir des signaux plus caractéristiques et peuvent parfois mettre en valeur les différents ERD/ERS dans la bande de fréquence bêta. En effet, en appliquant un filtre spatial de type *Laplacien*, c'est-à-dire en retirant à chaque électrode la moyenne des potentiels mesurés sur les électrodes voisines, on augmente la résolution spatiale de l'EEG. Ces méthodes d'analyse sont un plus pour créer des BCI pour détecter plus précisément les imaginations motrices. Cependant, dans cette étude, le choix d'étudier l'électrode C3 sans dérivation est justifié par le fait que nous souhaitons simplifier au maximum le protocole clinique. Lors de celui-ci nous pourrions utiliser une seule électrode et non pas 9.

#### 4.1.3 La modulation de l'ERD et de l'ERS durant le mouvement réel

Les résultats sont cohérents avec les précédentes études qui ont décrit la modulation de l'ERD et de l'ERS au cours d'actes moteurs. En effet, nous pouvons visualiser une ERD assez rapide au niveau de l'électrode C3, démarrant juste après le bip. Dans la plupart des cas, la puissance

dans la bande de fréquence bêta est modulée une à deux secondes avant le mouvement [van Elk et al., 2010]. La faible amplitude et la rapidité de l'ERD peuvent être expliquées par le type de mouvement réalisé : un mouvement précis et très rapide [Pastötter et al., 2012]. Cependant, bien que la plupart des sujets ont fait l'effort nécessaire pour réaliser un mouvement volontaire, nous devons considérer que ce type de mouvement est déjà ancré dans la mémoire procédurale. C'est un mouvement qui est utilisé tous les jours. Cela peut donc avoir un impact sur la faible amplitude de l'ERD puisque ce type d'évènement est provoqué par la préparation motrice.

Comme nous l'avons vu, un clic de souris est un mouvement très rapide et cela pourrait également expliquer la vitesse à laquelle le rebond bêta apparaît [Parkes et al., 2006]. Cependant, nous nous devons d'être prudent avec cette hypothèse car certaines études ont montré que la vitesse avec laquelle le mouvement était exécuté n'avait pas d'influence sur l'apparition du rebond bêta.

#### 4.1.4 Modulation de l'ERS durant l'imagination motrice

Les résultats ont montré que le rebond bêta est plus faible après une imagination motrice discrète ou une imagination motrice continue qu'après un mouvement réel, ce qui a déjà été démontré précédemment [Schnitzler et al., 1997a]. Les résultats suggèrent également que le temps de chargement d'un acte moteur pourrait avoir un lien avec la puissance du rebond bêta qui suivrait cette période. Même si le rebond bêta est de plus faible amplitude dans le cas d'une imagination motrice discrète, par rapport celui généré après une imagination motrice continue, il est intéressant de noter qu'il est tout de même présent, et cela n'avait jamais été démontré auparavant.

#### 4.1.5 Modulation de l'ERD durant l'imagination motrice

Lorsque les sujets réalisaient une imagination motrice continue, l'ERD était beaucoup plus variable durant les 4 secondes. Comme nous l'avons vu, la puissance était modulée durant cette période. Le plus souvent, après la première seconde, une augmentation de puissance apparaissait et était suivie d'une diminution de puissance durant les trois secondes restantes. Pour quelques sujets, nous pouvons même visualiser des ERD et ERS internes à l'ERD globale. Normalement, au cours d'un mouvement réel, l'ERD est maintenu durant l'exécution du mouvement [Erbil and Urgan, 2007]. Mais ici, nos données suggèrent qu'il est possible de détecter successivement 3 voire 4 ERD suivies de leurs ERS, comme si chaque clic de souris imaginé dans cette période générait ses propres ERD et ERS. Il faut rappeler que les sujets imaginaient réaliser 3 ou 4 clic de souris durant la fenêtre de 4 secondes. Cette hypothèse laisse à penser que les composantes ERD et ERS pourraient se superposer dans le temps et s'influencer lors d'une imagination motrice continue.

D'ailleurs, certains éléments montrent aussi que les composantes ERD/ERS peuvent être modifiées, voire disparaître lorsque deux mouvements successifs sont rapprochés. En effet, cette hypothèse suggère que des délais courts entre deux réponses motrices provoqueraient un phénomène de *gating*, induisant la disparition du rebond lorsque l'ERD est temporellement trop proche de l'ERS. Selon cette hypothèse, les processus liés à l'ERD altéreraient ceux liés au rebond provoquant ainsi sa disparition. Plusieurs études ont déjà mentionné le concept de superposition des différentes composantes du rythme bêta au cours d'un acte moteur [Kilavik et al., 2013, Trenner et al., 2008] mais aucun n'a réussi à le mettre en évidence. Comme nous l'avons vu précédemment dans la partie *Matériel et Méthodes*, l'amplitude du rebond bêta qui est généré par une stimulation du nerf médian peut être réduite lorsque la stimulation est suivie par un mouve-

ment [Pfurtscheller et al., 2002, Salenius et al., 1997b, Schnitzler et al., 1997a]. Cependant, même si les composantes ERD et ERS peuvent s’annuler entre elles, cela ne veut pas dire qu’elles sont affectées de la même manière. Cela pourrait expliquer pourquoi l’ERD d’une imagination motrice continue serait plus difficilement détectable que l’ERD d’une imagination motrice discrète.

Au cours d’un stage réalisé à l’Institut de Neurosciences de la Timone, nous avons commencé à montrer que l’ERD et l’ERS étaient des composantes nécessaires au bon déroulement d’une séquence motrice et que si nous réduisions le temps entre deux mouvements réalisés, alors il y avait une contraction temporelle de ces deux processus. En effet, l’ERD et l’ERS semblaient présenter une latence et une durée plus faible [Rimbert, 2013]. Ceci est très important car, que ce soit dans le domaine des BCI, ou en vue d’une amélioration de notre protocole clinique, une meilleure détection de l’ERD et ensuite de l’ERS est primordiale. Si les imaginations motrices continues provoquent des modulations durant la période de l’ERD, de par le fait que le sujet imagine plusieurs mouvements, alors l’imagination motrice discrète pourrait être plus utile.

L’expérience qui a été menée tout au long de ce stage constitue un point de départ solide afin d’étudier plus particulièrement la contraction temporelle des ERD et des ERS, aussi bien lors d’un mouvement volontaire que lors d’une imagination motrice. Bien que les résultats déjà analysés soient interprétables, une nouvelle étude serait nécessaire. Par la suite, il serait intéressant d’étudier des imaginations motrices plus discrètes (i.e dans des intervalles encore plus courts) et d’observer le comportement des ERD/ERS dans les différentes bandes de fréquences. Pour cela, il faudrait réaliser la même expérience en rajoutant des délais entre les imaginations motrices qui varieraient (une seconde, deux secondes, trois secondes...). Une meilleure compréhension du comportement des ERD/ERS lors des imaginations motrices discrètes permettrait, à l’avenir, d’améliorer la reconnaissance de ceux-ci par les BCI.

## Conclusion

Au cours de ce rapport, nous avons vu que mon stage comportait plusieurs objectifs et que chacun d'eux, participait à sa manière, à la possibilité de mieux comprendre l'action de l'anesthésie générale sur le cerveau. Plus précisément, nous nous sommes intéressés aux moyens théoriques disponibles actuellement afin de prévenir des réveils per-opératoire.

Habituellement, pour étudier cette problématique, il est nécessaire d'enregistrer des données EEG sur des personnes qui sont sur le point de subir une anesthésie générale. Et pour cela, un protocole clinique doit être créé. Celui-ci décrit la marche à suivre durant l'étude et les conditions dans lesquelles seront placés les participants. Le plus souvent ce type d'enregistrement exige plusieurs autorisations administratives délivrées qu'à la condition que le protocole clinique ait été validé par toutes les instances relatives au monde de la santé. Celles-ci sont bien évidemment les garantes de la sécurité et du bien être des patients. C'est pour cette raison qu'un de nos objectifs a été de franchir les différentes étapes et autorisations nécessaires pour enregistrer des données sur des patients dans des conditions d'opérations chirurgicales. Un protocole clinique a donc été écrit en collaboration avec le service d'anesthésie-réanimation du CHU Nancy-Brabois. Surtout, il a été approuvé par une ergonome, des chercheurs du LORIA, des anesthésistes, un méthodologiste et par la DRI. A l'heure actuelle, ce protocole clinique pourra être soumis pour validation début Septembre.

Enregistrer le signal EEG des patients sous anesthésie générale suppose qu'il faut retarder celle-ci afin de laisser le temps nécessaire au sujet d'exécuter les tâches motrices que l'on souhaite étudier. Sans retard d'anesthésie et dans les conditions normales, le patient perdrait conscience trop rapidement. Dans le cadre du protocole clinique, le temps mis à notre disposition est de 40 minutes avant que le participant ne soit totalement inconscient. C'est un temps relativement court et c'est pour cette raison que nous avons tenu à revoir chaque détail du protocole. Nous voulions que celui-ci soit le plus optimisé possible. A l'origine, le patient devait réaliser des mouvements réels (clic sur une souris) et des imaginations motrices de ce même mouvement. Habituellement, dans le domaine des interfaces cerveau-machine, une imagination motrice se caractérise par la répétition de plusieurs mouvements dans un fenêtre temporelle de quelques secondes. Nous voulions savoir s'il était possible de réduire cette fenêtre temporelle, en demandant au participant de ne réaliser qu'une seule imagination motrice discrète. Cependant, aucune étude ne fait état de la possibilité de détecter une imagination motrice discrète dans le signal EEG. C'est pourquoi nous avons voulu étudier la différence existante au sein du signal cérébral, entre une imagination motrice discrète et une imagination motrice continue.

Pour cette étude, nous avons mis en place un protocole expérimental automatisé en définissant des scénarios sur le logiciel OpenViBE. Nous avons également réaliser des enregistrements EEGs

auprès de 21 sujets puis analysés ceux-ci grâce à plusieurs scripts d'analyses sur le logiciel Matlab.

Notre étude avait pour objectif d'étudier la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du signal électroencéphalographique au cours d'un mouvement réel, d'une imagination motrice discrète et d'une imagination motrice continue. Nous avons montré que durant le mouvement volontaire (i.e. une flexion isométrique de l'index de la main droite), une ERD de faible amplitude apparaissait avant la fin du mouvement et était suivie par une ERS rapide et puissante. De plus, nous avons montré que les composantes ERD et ERS étaient modulées différemment selon que les sujets réalisaient une imagination motrice discrète ou continue. Dans le cas d'une imagination motrice discrète, le rebond bêta apparaissant après la tâche est significativement plus faible que celui qui apparaît après une imagination motrice continue. Bien que le rebond soit de plus faible amplitude, il reste tout à fait détectable par un système. Dans le cas d'une imagination motrice continue, l'ERD observée semble correspondre à une succession d'ERD et d'ERS induites par la répétition de mouvements imaginés. Cette succession d'ERD et d'ERS crée une variabilité dans l'ERD globale qui serait complexe à détecter par un système.

Finalement, lors d'une imagination motrice discrète, l'ERS et l'ERD sont bien présentes. Les deux composantes paraissent détectables par une méthode de classement. Dans le cadre de notre protocole clinique, il serait donc préférable d'utiliser une imagination motrice discrète. Celle-ci réduirait considérablement le temps de chaque essai (4 secondes de moins) et permettrait de minimiser le retard d'induction de l'anesthésie générale. Cette étude a donné lieu à l'écriture d'un article soumis à la conférence IEEE *System, Man and Cybernetics* et les reviewers ont souligné son originalité.

Les perspectives d'avenir suite à ce stage sont nombreuses. En effet, si l'on espère enregistrer des données EEG sur des patients, en condition d'anesthésie générale, le protocole clinique que nous allons soumettre doit d'abord être validé. De plus, les résultats présentés dans ce rapport vont faire l'objet de l'écriture d'un article dans la revue *Clinical Neurophysiology*. Enfin, au cours de ce stage, nous avons mis en place les éléments nécessaires à la réalisation d'une nouvelle étude permettant de voir si la stimulation du nerf médian serait utile pour la détection d'un réveil per-opératoire.

## 6

# Bilan personnel

Durant la période de recherche du stage, j'ai trouvé assez rapidement le laboratoire et l'équipe avec laquelle j'avais envie de travailler. En effet, ayant déjà réalisé un stage et un projet tuteuré l'année dernière au sein de l'équipe Neurosys, je souhaitais réellement continuer le travail que j'avais commencé auparavant.

Cet été, le stage volontaire que j'ai réalisé sur la thématique du mouvement et de l'anesthésie générale m'a permis d'entreprendre des recherches bibliographiques conséquentes et ainsi, d'avoir une vision globale des connaissances actuelles dans ce domaine. Cette étude fut également l'occasion d'acquérir les connaissances nécessaires à mon champ d'applications dans le domaine de l'anesthésie générale. Grâce à ce stage et aux notions acquises durant celui-ci, j'ai pris l'initiative de proposer une étude expérimentale permettant une meilleure surveillance de l'anesthésie générale grâce à la technique d'électroencéphalographie. Cette initiative m'a amené à collaborer avec des médecins anesthésistes du CHU de Nancy-Brabois, et à réfléchir plus sérieusement à la mise au point d'un protocole clinique, qui permettrait d'enregistrer et d'analyser les oscillations cérébrales de patients sous anesthésie générale. Au cours de ma deuxième année de Master et en parallèle à ma formation, j'ai continué à travailler sur le protocole cité plus haut et ai poursuivi les échanges avec le service d'anesthésiologie du CHU. A cette occasion, j'ai rédigé plusieurs documents nécessaires au bon avancement de notre collaboration avec l'hôpital. A mes yeux, pouvoir continuer le travail que j'effectuais depuis plus d'un an, sous la forme d'un stage, était une véritable chance.

Ce stage est donc la suite cohérente du projet amorcé lors de mon stage précédent : la surveillance des marqueurs présents au niveau du cortex moteur au cours de l'anesthésie générale. Les résultats obtenus dans ce stage m'ont permis de soumettre un article à la conférence *IEEE Systems, Man and Cybernetic* de 2015 en tant que premier auteur et d'un poster que je présenterai à la conférence de Bernstein qui aura lieu en Septembre 2015.

J'ai eu la chance de me retrouver à nouveau au sein d'un projet particulièrement stimulant où la démarche scientifique était présente. J'ai pu voir à quel point celle-ci était intéressante et je regrette de ne pas avoir pu l'expérimenter jusqu'au bout, car comme nous l'avons vu dans ce rapport, plusieurs questions restent en suspens. Cependant, j'ai eu la chance de mettre en place une plateforme expérimentale dans sa globalité : de la conception à l'installation et à la passation des sujets. De plus, j'ai mis en oeuvre des programmes informatiques permettant le traitement et l'analyse des données. J'ai également eu l'occasion de participer aux réflexions épistémologiques, méthodologiques et théoriques liées à la tâche.

Travailler en équipe m'a beaucoup apporté, cela m'a amené à me questionner et à m'intégrer dans ce projet. De plus, j'ai pu constater que le travail d'équipe est un atout considérable dans

la démarche expérimentale. Cependant, l'autonomie était également un aspect présent dans ce projet.

Ce stage a donc été une expérience très enrichissante, j'ai appris à traiter des données expérimentales par moi-même en concevant mes propres outils d'analyse. J'ai affiné ma démarche scientifique et me suis rendu compte des différentes possibilités d'analyse de données cérébrales lors d'une imagerie motrice.

Je souhaite poursuivre ma formation en effectuant une thèse de doctorat sur le sujet. Un montage financé est actuellement à l'étude regroupant la région Lorraine, le LORIA, l'Inria Nancy-Grand Est et le CHU de Nancy-Brabois.

# Bibliographie

- [Blacher, 1975] Blacher, R. (1975). On awakening paralyzed during surgery. a syndrome of traumatic neurosis. *Br J Anaesth*, (234) :67–8.
- [Blokland et al., 2012] Blokland, M., Farquhar, J., Mourisse, J., G, S., Lerou, J., and Bruhn, J. (2012). Towards a novel monitor of intraoperative awareness : Selecting paradigm settings for a movement-based brain-computer interface. *Br J Anaesth*, (101) :178–85.
- [Brochier and Umilta, 2007] Brochier, T. and Umilta, M. A. (2007). Cortical control of grasp in non-human primates. *Curr Opin Neurobiol*, 17(6) :637–643.
- [Buzsaki et al., 2012] Buzsaki, G., Anastassiou, C. A., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—eeg, ecog, lfp and spikes. *Nat Rev Neurosci*, 13(6) :407–420.
- [Cassim et al., 2001] Cassim, F., Monaca, C., Szurhaj, W., Bourriez, J. L., Defebvre, L., Derambure, P., and Guieu, J. D. (2001). Does post-movement beta synchronization reflect an idling motor cortex? *Neuroreport*, 12(17) :3859–3863.
- [Coles and Rugg, 1995] Coles, M. and Rugg, M. (1995). Event-related brain potentials : An introduction. In : *Electrophysiology of mind : Event-related brain potentials and cognition*, (99) :1–26.
- [Douglas et al., 2013] Douglas, D., Garetta, B., Gregory, R., Samanez-Larkinc, Stuart, W., MacDonaldd, Ulman Lindenbergera, B., Anthony, F., Cheryl, L., and Gradye, F. (2013). Moment-to-moment brain signal variability : A next frontier in human brain mapping? *Neuroscience Behavioral Reviews*, (37) :610–624.
- [Erbil and Ungan, 2007] Erbil, N. and Ungan, P. (2007). Changes in the alpha and beta amplitudes of the central eeg during the onset, continuation, and offset of long-duration repetitive hand movements. *Brain Res*, 1169 :44–56.
- [Errando et al., 2008] Errando, C., Sigl, J., Robles, M., Calabuig, E., and Garcia, J. (2008). Awareness with recall during general anaesthesia : a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesthesia*, (101) :178–85.
- [Gevins et al., 1990] Gevins, A., Brickett, P., Costales, B., Le, J., and Reutter, B. (1990). Beyond topographic mapping : towards functional-anatomical imaging with 124-channel eegs and 3-d mris. *Brain Topogr*, 3(1) :53–64.
- [Gonheim et al., 2009] Gonheim, M., Block, R., Haffarnan, M., and Mathews, M. (2009). Awareness during anesthesia : Risk factors, causes and sequelae : A review of reported cases in the literature. *Anesthesia Analgesia*, (108) :527–35.
- [Guerra, 1986] Guerra, F. (1986). Awareness and recall. *Int Anesthesiol Clin*, (24) :75–99.
- [Haggard, 2005] Haggard, P. (2005). Conscious intention and motor cognition. *Trends Cogn Sci*, 9(6) :290–295.

- [Hagner, 2012] Hagner, M. (2012). The electrical excitability of the brain : toward the emergence of an experiment. *J Hist Neurosci*, (21) :237–49.
- [Hohne and Blankertz, 2014] Hohne, J. and Blankertz, B. (2014). Bbci-toolbox offline analysis. *BBCI Winter School 2014*, (99) :1–26.
- [Janet et al., 1998] Janet, E., Hopper, J., Heran, J., Keane, T., and Kolk, A. (1998). Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *14th Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies, Washington, D.C.*
- [J.Dien, 1998] J.Dien (1998). Issues in the application of the average reference : review, critiques, and recommendations. *Behavior Research Methods*, 30 :34.
- [Jenkinson and Brown, 2011] Jenkinson, N. and Brown, P. (2011). New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends Neurosci*, 34(12) :611–618.
- [Johansson and Flanagan, 2009] Johansson, R. S. and Flanagan, J. R. (2009). Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. *Nat Rev Neurosci*, 10(5) :345–359.
- [Kilavik et al., 2013] Kilavik, B. E., Zaepffel, M., Brovelli, A., MacKay, W. A., and Riehle, A. (2013). The ups and downs of beta oscillations in sensorimotor cortex. *Exp Neurol*, 245 :15–26.
- [King et al., 1993] King, H., Ashley, S., Brathwaite, D., Decayette, J., and Wooten, D. (1993). Adequacy of general anesthesia for cesarean section. *Anesthesia Analgesia*, (77) :84–8.
- [Leocani et al., 1997] Leocani, L., Toro, C., Manganotti, P., Zhuang, P., and Hallett, M. (1997). Event-related coherence and event-related desynchronization/synchronization in the 10 hz and 20 hz eeg during self-paced movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 104(3) :199–206.
- [Leyton and Sherrington, 1917] Leyton, A. S. F. and Sherrington, C. S. (1917). Observations on the excitable cortex of the chimpanzee, orang-utan, and gorilla. *Experimental Physiology*, 11(2) :135–222.
- [Linding-Leon et al., 2015] Linding-Leon, C., Bougrain, L., and Rimbart, S. (2015). Alpha rebound improves on-line detection of the end of motor imageries. *IEEE Neural Engineering Conference*.
- [Lopes da Silva, 2004] Lopes da Silva, F. (2004). Functional localization of brain sources using eeg and/or meg data : volume conductor and source models. *Magn Reson Imaging*, 22(10) :1533–1538.
- [Parkes et al., 2006] Parkes, L. M., Bastiaansen, M. C. M., and Norris, D. G. (2006). Combining eeg and fmri to investigate the post-movement beta rebound. *Neuroimage*, 29(3) :685–96.
- [Pastötter et al., 2012] Pastötter, B., Berchtold, F., and Bäuml, K.-H. T. (2012). Oscillatory correlates of controlled speed-accuracy tradeoff in a response-conflict task. *Hum Brain Mapp*, 33(8) :1834–49.
- [Penfield and Boldrey, 1937] Penfield, W. and Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60(4) :389–443.
- [Pfurtscheller, 1981] Pfurtscheller, G. (1981). Central beta rhythm during sensorimotor activities in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 51(3) :253–264.
- [Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999] Pfurtscheller, G. and Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related eeg/meg synchronization and desynchronization : basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110(11) :1842–57.

- 
- [Pfurtscheller and Neuper, 1997] Pfurtscheller, G. and Neuper, C. (1997). Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans. *Neuroscience Letter*, (239) :65–8.
- [Pfurtscheller et al., 1994] Pfurtscheller, G., Pegenzer, M., and Neuper, C. (1994). Visualization of sensorimotor areas involved in preparation for hand movement based on classification of mu and central beta rhythms in single eeg trials in man. *Neurosci Lett*, 181(1-2) :43–46.
- [Pfurtscheller and Solis-Escalante, 2009] Pfurtscheller, G. and Solis-Escalante, T. (2009). Could the beta rebound in the eeg be suitable to realize a "brain switch"? *Clin Neurophysiol*, 120(1) :24–29.
- [Pfurtscheller et al., 1997] Pfurtscheller, G., Stancak, A. J., and Edlinger, G. (1997). On the existence of different types of central beta rhythms below 30 hz. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 102(4) :316–325.
- [Pfurtscheller et al., 2002] Pfurtscheller, G., Woertz, M., Muller, G., Wriessnegger, S., and Pfurtscheller, K. (2002). Contrasting behavior of beta event-related synchronization and somatosensory evoked potential after median nerve stimulation during finger manipulation in man. *Neurosci Lett*, 323(2) :113–116.
- [Quiroga and Garcia, 2003] Quiroga, R. and Garcia, H. (2003). Single-trial event-related potentials with wavelet denoising. *Clinical Neurophysiology*, 114(2) :376–390.
- [Renard et al., 2010] Renard, Y., Lotte, F., Gibert, G., Congedo, M., Maby, E., Delannoy, V., Bertrand, O., and Lécuyer, A. (2010). Openvibe : An open-source software platform to design, test and use brain-computer interfaces in real and virtual environments. *Presence : teleoperators and virtual environments*, 10(1).
- [Reyns, 2008] Reyns, N. (2008). *Rôle du cortex moteur dans la modulation des afférences somesthésiques. Modèle de la stimulation électrique du cortex moteur*. PhD thesis, Université du droit et de la santé de Lille II.
- [Rimbert, 2013] Rimbert, S. (2013). Étude en électroencéphalographie (eeg) des oscillations bêta dans les processus de préparation et d’exécution d’un mouvement volontaire.
- [Rimbert, 2014] Rimbert, S. (2014). Etude bibliographique portant sur l’analyse du signal électroencéphalographique au cours de l’anesthésie générale.
- [Salenius et al., 1997a] Salenius, S., Schnitzler, A., Salmelin, R., Jousmaki, V., and Hari, R. (1997a). Modulation of human cortical rolandic rhythms during natural sensorimotor tasks. *Neuroimage*, 5(3) :221–228.
- [Salenius et al., 1997b] Salenius, S., Schnitzler, A., Salmelin, R., Jousmäki, V., and Hari, R. (1997b). Modulation of human cortical rolandic rhythms during natural sensorimotor tasks. *NeuroImage*, 5(3) :221 – 228.
- [Salmelin and Hari, 1994] Salmelin, R. and Hari, R. (1994). Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience*, 60(2) :537–550.
- [Schnitzler et al., 1997a] Schnitzler, A., Salenius, S., Salmelin, R., Jousmaki, V., and Hari, R. (1997a). Involvement of primary motor cortex in motor imagery : a neuromagnetic study. *Neuroimage*, 6(3) :201–208.
- [Schnitzler et al., 1997b] Schnitzler, A., Salenius, S., Salmelin, R., Jousmaki, V., and Hari, R. (1997b). Involvement of primary motor cortex in motor imagery : a neuromagnetic study. *Neuroimage*, 6(3) :201–208.

- [Sebel et al., 2004] Sebel, P., Bowdle, T., Ghoneim, M., Rampil, I., and Padilla, E. (2004). The incidence of awareness during anesthesia : A multicenter united states study. *Anesthesia Analgesia*, (99) :833–39.
- [Singer, 1993] Singer, W. (1993). Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol*, 55 :349–374.
- [Toro et al., 1994a] Toro, C., Deuschl, G., Thatcher, R., Sato, S., Kufta, C., and Hallett, M. (1994a). Event-related desynchronization and movement-related cortical potentials on the ecog and eeg. *Clinical Neurophysiology*, (93) :380–389.
- [Toro et al., 1994b] Toro, C., Deuschl, G., Thatcher, R., Sato, S., Kufta, C., and Hallett, M. (1994b). Event-related desynchronization and movement-related cortical potentials on the ecog and eeg. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93(5) :380–389.
- [Trenner et al., 2008] Trenner, M. U., Heekeren, H. R., Bauer, M., Rossner, K., Wenzel, R., Villringer, A., and Fahle, M. (2008). What happens in between? human oscillatory brain activity related to crossmodal spatial cueing. *PLoS One*, 3(1) :e1467.
- [Tudor et al., 2005] Tudor, M., Tudor, L., and Tudor, K. I. (2005). Hans berger (1873-1941)—the history of electroencephalography. *Acta Med Croatica*, 59(4) :307–313.
- [van Elk et al., 2010] van Elk, M., van Schie, H. T., van den Heuvel, R., and Bekkering, H. (2010). Semantics in the motor system : motor-cortical beta oscillations reflect semantic knowledge of end-postures for object use. *Front Hum Neurosci*, 4 :8.
- [World Medical, 2002] World Medical, A. (2002). World medical association declaration of helsinki : ethical principles for medical research involving human subjects. *J Postgrad Med*, 48(3) :206–208. KIE : KIE Bib : human experimentation.
- [Xu et al., 2009] Xu, L., Wu, A., and Yue, Y. (2009). The incidence of intraoperative awareness during general anesthesia in china : a multicenter observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*, (53) :873–82.
- [Zaepffel, 2013] Zaepffel, M. (2013). *Etude des mécanismes fonctionnels de la préparation du mouvement : inférences à partir des potentiels électrophysiologiques de surface, intracorticaux et des rythmes cérébraux dans une tâche de saisie manuelle*. PhD thesis, Aix-Marseille Université.
- [Zaepffel and Brochier, 2012] Zaepffel, M. and Brochier, T. (2012). Planning of visually guided reach-to-grasp movements : inference from reaction time and contingent negative variation (cnv). *Psychophysiology*, 49(1) :17–30.

A

# Protocole clinique



CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANCY

Direction de la Recherche et de l'Innovation

## Protocole de Recherche Clinique

**CODE PROMOTEUR :**

**Version : 0.1 du 17/12/2014**

**Etude de l'activité cérébrale motrice  
durant une anesthésie générale au propofol  
pour une meilleure surveillance**

**• PROMOTEUR :**

Centre Hospitalier Universitaire de Nancy  
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny  
54035 NANCY Cedex

**• RESPONSABLE DE LA RECHERCHE AGISSANT POUR LE COMPTE DU  
PROMOTEUR / ET AUTORISE A SIGNER LE PROTOCOLE ET SES  
MODIFICATIONS EVENTUELLES AU NOM DU PROMOTEUR :**

Mr Olivier de PESQUIDOUX, Directeur de la Recherche et de l'Innovation  
Direction de la Recherche et de l'Innovation-Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvant, 54511 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

**• INVESTIGATEUR PRINCIPAL/COORDONNATEUR :**

Pr Claude MEISTELMAN, CHU Nancy  
ou  
Dr Denis Schmartz, CHU Nancy  
Département d'Anesthésie-Réanimation  
Rue du Morvan  
54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX

## HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

| N°VERSION | DATE       | RAISON DE LA MISE A JOUR                            |
|-----------|------------|---|
| 1         | 17/12/2014 | 1 <sup>ère</sup> version soumise au CPP et à l'ANSM |
|           |            |   |
|           |            |   |

### PRINCIPAUX INVESTIGATEURS

#### INVESTIGATEUR PRINCIPAL/COORDONNATEUR

Pr Claude MEISTELMAN, CHU Nancy  
HOPITAUX DE BRABOIS, DEPARTEMENT D'ANESTHESIE-  
REANIMATION, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE-Lès-NANCY Cedex  
Tél : 03.83.  
Mail : [c.meistelman@chu-nancy.fr](mailto:c.meistelman@chu-nancy.fr)

#### PHARMACIE

Mlle Béatrice DEMORE CHU Nancy,  
Hôpitaux de Barois, Pharmacie  
Tel : 03.83.15.44.10  
Mail : [b.demore@chu-nancy.fr](mailto:b.demore@chu-nancy.fr)

#### METHODOLOGIE et de Gestion des données

Dr. Axel Hutt  
Equipe Neurosys  
Inria Nancy – Grand Est  
615 rue du Jardin Botanique  
54600 Villers-lès-Nancy

#### VIGILANCE DE L'ESSAI

Dr Denis Schmartz, CHU Nancy  
Département d'Anesthésie-Réanimation  
Rue du Morvan  
54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX

## Introduction

On estime entre 0.1% et 0.2% le nombre de personnes, sous anesthésie générale, qui se réveillent durant l'intervention chirurgicale (Sebel et al, 2004). Des études plus récentes montrent même une incidence plus forte pouvant aller jusqu'à 1% dans certains des cas (Errando et al, 2008 ; Xu et al, 2009). Les patients qui gardent des souvenirs explicites ou implicites de leur réveil durant l'opération peuvent être sujet à de graves traumatismes (*Post Traumatic Stress Disorder, PTSD* ; Janet et al, 1998).

Aujourd'hui, la prévention d'un réveil per opératoire est difficile car les technologies à disposition (i.e. Bispectral Index ; Patient State Index...) ne sont pas capables de prévenir la reprise de conscience chez tous les patients. En 2009, Ghoneim a montré que les patients qui s'étaient réveillés durant l'opération avaient affirmé avoir essayé de bouger (Ghoneim et al, 2009). Un mouvement du patient permettrait au personnel médical de prendre conscience que le patient est réveillé mais la curarisation peut rendre tout mouvement impossible pour le patient (Blokland et al, 2012). Cependant, l'intention de mouvement peut être détectée par analyse du signal électroencéphalographique (EEG). En effet, la phase de préparation comme l'exécution motrice présente des variations de puissance dans les bandes de fréquences alpha et bêta (Toro et al, 1994). Typiquement, un mouvement volontaire ou l'imagination de celui-ci est associé à une diminution de puissance dans la bande de fréquence bêta par rapport à une période de référence. Cette diminution a été définie comme étant une désynchronisation liée à un évènement (ERD, *event-related desynchronization*). La puissance diminue jusqu'à un minimum pendant l'exécution du mouvement ou l'imagination de celui-ci puis augmente subitement à la fin de l'intention du mouvement en atteignant un niveau de puissance plus élevé que la période de référence, définie comme étant une synchronisation liée à un évènement (ERS, *event-related synchronization*) qui correspond ici à l'arrêt du mouvement. Cette ERS est communément appelée « rebond bêta ». Parallèlement, dans la bande de fréquence alpha, on observe une ERD durant la phase de préparation et d'exécution du mouvement (Pfurtscheller et al, 1996). Une étude récente montre également qu'un « rebond alpha » peut être observé à la fin de l'imagination motrice (Lindig-Leon et al, 2015).

De plus, une stimulation du nerf médian au niveau de l'avant-bras engendre aussi un rebond bêta. Par contre, ce rebond est aboli si la personne présente une intention de mouvement juste après avoir la stimulation du nerf médian (Salenius et al, 1997).

Afin de mieux suivre les effets des injections de propofol sur l'état de vigilance du patient et prévenir un réveil ou une possible mémorisation, nous proposons d'évaluer l'intérêt de mesurer la puissance dans les bandes de fréquences alpha et bêta pour mieux détecter l'intention de mouvement.

## Références

Sebel P, Bowdle T, Ghoneim M, Rampil I, Padilla E, et al. (2004) The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study. *Anesth Analg* 99: 833–39.

Errando C, Sigl J, Robles M, Calabuig E, Garcia J, et al. (2008) Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth* 101: 178–85.

Xu L, Wu A, Yue Y (2009) The incidence of intraoperative awareness during general anesthesia in China: a multicenter observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 53: 873–82.

Janet E, Hopper J, Heran J, Keane T, Kolk A (1998) Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. 14th Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies, Washington, D.C.

Ghoneim M, Block R, Haffarnan M, Mathews M (2009) Awareness during anesthesia: Risk factors, causes and sequelae: A review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 108: 527–35.

Blokland M, Farquhar J, Mourisse J, Scheffer G, Lerou J, Bruhn J (2012) Towards a Novel Monitor of Intraoperative Awareness: Selecting Paradigm Settings for a Movement-Based Brain-Computer Interface. [10.1371/journal.pone.0044336](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044336).

Toro, C., Deuschl, G., Thatcher, R., Sato, S., Kuffa, C., and Hallett, M.(1994). Event-related desynchronization and movement-related cortical potentials on the ecog and eeg. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93(5) :380{389.

Pfurtscheller, G., Stancak, A., Jr. and Neuper, C. Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996b;98:281-93.

Lindig-Leon C, Bougrain L, Rimbert S (2014) Alpha rebound improves on-line detection of the end of motor imageries. <https://hal.inria.fr/hal-01092284/document>

Salenius, S., Portin, A., 1997. Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *J Neurophysiol*.

Schnitzler, A., Salenius, S., 1997. Involvement of primary cortex in motor imagery: a neuromagnetic study. *Neuroimage*.

## **Objectifs de l'étude**

Nous souhaitons étudier l'activité cérébrale motrice lors d'une anesthésie générale. L'objectif de l'étude serait d'observer le comportement des ERD/ERS, naturellement présents lors d'un évènement moteur, lorsque le sujet est en cours d'anesthésie. Plus particulièrement, ces informations pourraient servir afin de concevoir un dispositif prévenant le réveil durant une intervention chirurgicale se déroulant sous anesthésie.

## **Conception de l'étude**

Nous souhaitons observer l'évolution de l'activité motrice neuronale et musculaire pour différents dosages de propofol au cours d'une anesthésie.

Pour chaque dosage, nous souhaitons demander au patient d'effectuer une succession de tâches afin d'obtenir des informations différentes quant à l'activité motrice d'un sujet.

### **Réalisation d'un mouvement volontaire par le patient**

Nous voulons savoir s'il y a une évolution du comportement des oscillations cérébrales au niveau du cortex moteur, en fonction de la concentration d'agent anesthésique utilisé en l'occurrence ici le propofol. L'ERD alpha et bêta, présentes avant le mouvement volontaire ainsi que l'ERS ou rebond bêta, présentes après le mouvement, nous intéresse particulièrement. Des électrodes seront positionnées de manière individuelle dans la zone du cortex moteur et du lobe pré-frontal.

### **Réalisation d'une imagination motrice par le patient**

En temps normal, la réalisation d'une imagination motrice génère des ERD/ERS similaires à celles observées lors d'un mouvement volontaire. Dans un premier temps, nous voulons observer comment les doses administrées d'un agent hypnotique changent ce type d'observation.

### **Stimulation du nerf médian**

Plusieurs articles montrent que lorsqu'on stimule le nerf médian, cela engendre une ERS dans la bande de fréquence bêta. Nous souhaitons savoir si la génération d'une ERS est possible, même sous anesthésie car elle permettrait dans ce cas d'observer une modification de la réponse neuronale lors d'une intention de mouvement (voir section suivante).

### **Réalisation d'une imagination motrice par le patient et stimulation simultanément de leur nerf médian**

Si l'on part du postulat que la stimulation du nerf médian peut engendrer une ERS, nous voulons également savoir dans quelle mesure une imagination motrice réalisée

après la stimulation du nerf médian est capable d'altérer l'ERS générée précédemment par cette stimulation.

# **Matériel et méthode**

## **Principe de la tâche**

La tâche consiste à enregistrer successivement l'activité électrique au niveau du cortex moteur des patients sous anesthésie au propofol. Les patients devront tour à tour réaliser un mouvement volontaire du fléchisseur de l'index de la main droite, réaliser une imagination motrice de ce même mouvement et recevoir une stimulation du nerf médian.

## **Participants**

12 patients, d'âge et de sexe indifférents, sont nécessaires pour réaliser cette étude. Les patients devront obligatoirement être droitiers et ne pas avoir de problème de santé pouvant influencer l'étude (i.e. neuropathologie périphérique ; diabète ; insuffisance rénale).

## **Dispositif**

Les sujets, allongés sur la table d'opération, auront leur avant bras reposant sur une table, leur index reposant sur un capteur de force. Le dispositif sera réglable afin que chacun puisse trouver une position confortable, cela leur permettra de réaliser la tâche sans contraintes musculaires.

## **Force de la contraction**

La force induite par la contraction volontaire des sujets sera enregistrée grâce à un capteur de force EFE SB211TC et transmise à un indicateur de contrôle par cellule de pesage EFE Micro 101 préalablement calibré. Ce système était relié à un premier poste informatique où sera installé le logiciel OpenViBE<sup>1</sup> qui permettra d'automatiser la tâche et d'en contrôler les paramètres sur un écran de contrôle. Ainsi, l'expérimentateur pourra visualiser en temps réel les données comportementales enregistrées lors de l'exécution de la tâche. L'avantage de l'utilisation d'un capteur de force est qu'il permet un contrôle précis de la réponse comportementale et de faire en sorte qu'elle soit similaire d'un essai à l'autre.

---

<sup>1</sup> <http://openvibe.inria.fr>

## **Enregistrement EEG**

Avant le début de l'expérience, les sujets seront équipés d'un casque EEG avec une dizaine d'électrodes utiles positionnées à la surface du scalp selon un système conventionnel 10-20. Les signaux EEG seront échantillonnés à une fréquence de 1024 Hz. Une électrode externe sera utilisée pour l'enregistrement de l'électromyogramme (EMG) au niveau du fléchisseur de l'index. L'amplificateur EEG utilisé sera un TMSi Refa32.

L'EEG consiste à mesurer le potentiel entre les électrodes "actives" et une référence. Autrement dit, le signal EEG ne reflète pas les propriétés électriques au niveau de l'électrode active mais la différence entre le site actif et celui de référence. L'électrode active est placée à proximité de la zone où l'on s'attend à des changements d'activités électriques alors que la référence est placée sur un endroit du corps sensé être électriquement neutre ou "inactif". Le problème est qu'il n'existe pas de site totalement neutre. Le plus souvent la référence est une électrode posée sur un lobe de l'oreille ou une mastoïde. Nous utiliserons cette dernière option.

Les données en sortie d'EEG seront enregistrées par un poste informatique, relié au premier par une carte d'acquisition. Le logiciel OpenVibe permettra d'envoyer un signal de synchronisation (« trigger ») sur les deux postes à l'instant précis où le sujet initie un appui avec son index. Ainsi, les triggers seront enregistrés en temps réel et permettra de faire la correspondance entre le signal comportemental et cérébral.

## **Monitoring classique**

Monitoring classique comprenant ECG, tension artérielle non invasive, saturation en oxygène (SpO2). Il y aura également la mise en place d'une perfusion périphérique, maintien d'une normo thermie par BairHugger (3M), monitoring le BIS, ventilation manuel avec masque avec 100% d'oxygène après la perte de connaissance.

## Stimulation du nerf médian

La stimulation sera effectuée par un appareil Micromed SD LTM STIM. La stimulation sera réalisée à une intensité comprise entre 5 et 9mA, durant 0.3 millisecondes et la fréquence de stimulation sera de 5 secondes.

## Procédure

L'expérience sera divisée en deux sessions : une session d'entraînement, et une session d'enregistrement. Durant la session d'entraînement, les instructions concernant la tâche à effectuer seront présentées au sujet. L'expérimentateur réalisera ensuite une démonstration et expliquera le type d'erreur à éviter afin que la tâche soit bien exécutée. Une fois que le sujet sera averti, il sera casqué pour procéder à la session d'enregistrement. De plus, une électrode sera posée au niveau du fléchisseur de l'index de la main droite du sujet afin de connaître le moment précis où le sujet exécute la tâche. Le stimulateur du nerf médian sera installé à ce moment (Figure 1).

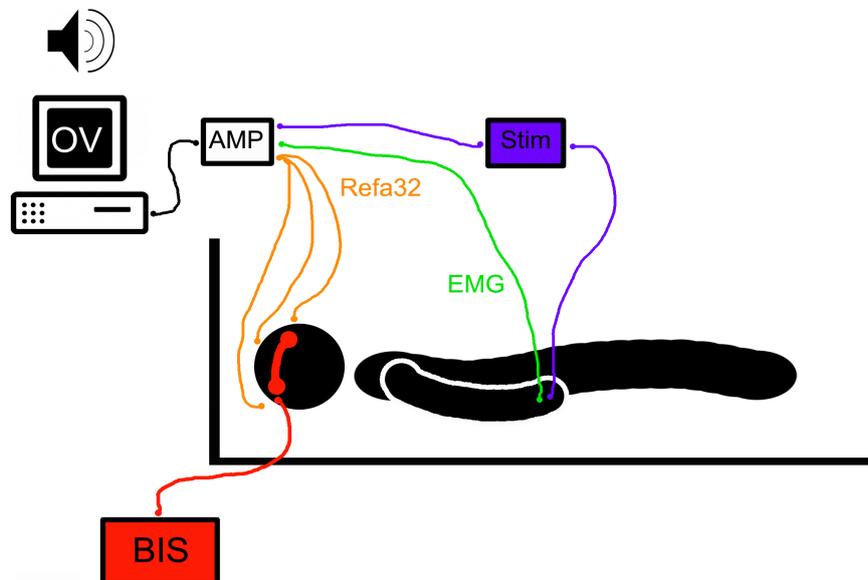


Figure 1 : Schéma représentant les différents enregistrements et stimulation réalisés sur le patient (OV : ordinateur sur lequel est installé le logiciel OpenVibe ; AMP : amplificateur ; Refa32 : électrodes ; Stim : Stimulateur du nerf médian ; EMG : électrode permettant d'enregistrer la réponse comportementale ; BIS : Bispectral Index)

Il y aura trois sessions, chacune d'elle étant représentative d'une concentration en propofol. Dans un premier temps, la tâche sera réalisée sans propofol, puis la concentration augmentera (Figure 2). Durant chacune des sessions, 5 séquences seront réalisées : référence, avec mouvements volontaires, avec imaginations motrices, avec stimulations du nerf médian et enfin avec stimulations du nerf médian suivi d'une imagination motrice. Pour chacun de ces séquences, une vingtaine d'essais seront réalisés. Ces essais commenceront par un signal sonore pour indiquer au patient d'exécuter l'action et une période de repos sera prévue à la fin de chaque essai.

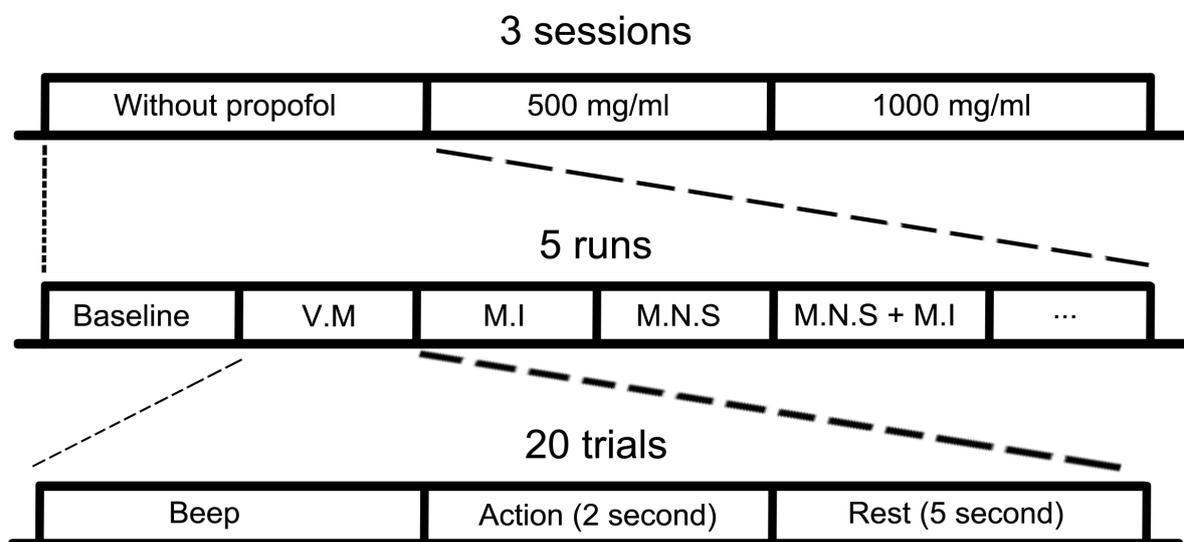


Figure 2 : Organisation des différentes sessions, runs et essais (VM : mouvement volontaire ; MI : imagination motrice ; MNS : stimulation du nerf médian ; MNS +MI : stimulation du nerf médian suivi d'une imagination motrice).

Les patients devront donc réaliser une série de mouvements, une série d'imagination motrice, et subir une série de stimulation du nerf médian à des concentrations successives de 0%, 0.5% et 1% de propofol. Dans un deuxième temps on étudiera l'imagination motrice, le mouvement volontaire et la stimulation du nerf médian jusqu'à ce que le patient s'endorme. Enfin on corrélera deux autres états, en rapport avec le BIS index, sédation légère et sédation profonde pour réaliser seulement la stimulation du nerf médian.

## Anesthésie

L'anesthésie sera réalisée au propofol de manière AVOC (anesthésie intraveineuse à objectif de concentration en mode effet). Entre chaque pallier, nous attendrons l'équilibre du compartiment effet, selon le modèle pharmacocinétique de Schnider puis nous augmenterons la concentration de propofol jusqu'à la perte de connaissance clinique définie par une absence de réaction à une stimulation verbale et tactile légère.

### **Analyse des données**

Tous les essais qui présenteront des erreurs comportementales seront exclus des analyses. C'est pour cette raison qu'il nous faudra trente minutes d'expérimentation afin de réunir un maximum d'essais analysables d'une manière statistique. D'une manière générale, les données EEG seront traitées grâce au logiciel Matlab. Il nous permettra d'analyser les données et de créer un script de programmation nous permettant d'automatiser les différents traitements que nous aurons à faire.

## **Gestion des événements indésirables graves**

Aucune procédure de gestion des événements indésirables graves n'est imposée par la recherche. Cependant, la déclaration des effets graves des médicaments ou des dispositifs médicaux est obligatoire pour tout médecin (ou autre professionnel de santé concerné), aussi bien dans le contexte de cette recherche qu'en dehors. Ainsi :

- toute suspicion d'évènement lié à un médicament doit être transmise au Centre régional de Pharmacovigilance via Granit ;
- toute suspicion d'effet lié à un dispositif médical doit être transmise à la matériovigilance par Granit également.

# **Droits d'accès aux données et documents source**

## **Accès aux données**

Le gestionnaire de la recherche est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct au lieu de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit.

La personne qui dirige et surveille la recherche mettra à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

## **Données sources**

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source. Les données sources sont les dossiers médicaux.

## **Confidentialité des données**

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données sources prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que la personne qui dirige et surveille la recherche, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au gestionnaire par la personne qui dirige et surveille la recherche (ou tout autre intervenant spécialisé) seront codifiées. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Seules les premières lettres du nom et du prénom du patient seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des patients.

Le gestionnaire s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a été informée sur l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

# **Contrôle et assurance qualité**

## **Monitoring de l'essai**

Le monitoring sera assuré par la cellule promotion de la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU de Nancy.

Un attaché de recherche clinique mandaté par le gestionnaire visitera de façon régulière le centre, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus :

- vérification de la non opposition du patient,
- respect du protocole de la recherche,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents sources. Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

À ce titre, l'investigateur s'engage à garder à disposition les dossiers médicaux des patients

Les documents d'information et de non opposition des patients les cahiers de recueil de données.

## **Audit et inspection**

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le gestionnaire et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

La personne qui dirige et surveille la recherche accepte de se conformer aux exigences du gestionnaire et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

# Aspects éthiques et réglementaires

## Conformité aux textes de référence

Les techniques et les méthodes utilisées au cours de cette recherche étant habituellement réalisées, elle peut rentrer dans le cadre des recherches visant à évaluer les soins courants tels que définis par la loi n°2004-806 du 9 août 20 04 (article L1121-1, 2° alinéa et article R1121-3 du code de la santé publique).

Le gestionnaire et la personne qui dirige et surveille la recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1er mai 1996) et la déclaration d'Helsinki et ses révisions.

La personne qui dirige et surveille la recherche s'engage à respecter et à faire respecter le protocole en tous points.

En particulier, il est de sa responsabilité :

- d'assurer le recrutement
- d'informer les patients et de recueillir leur non opposition
- de compléter et de signer les cahiers d'observation pour chacun des patients inclus dans l'essai
- de s'assurer que toutes les données seront enregistrées rapidement dans le cahier d'observation.

Elle s'assurera également que la confidentialité des données personnelles de santé est garantie. Aucune information permettant l'identification des personnes ne sera communiquée à des tiers autres que ceux, représentants du gestionnaire et du Ministère de la Santé, réglementairement habilités à détenir cette information (et qui sont tous tenus au secret professionnel).

Le responsable de la recherche s'engage à soumettre le projet d'étude à l'autorisation préalable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP). Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

## **Assurance**

Cette recherche est couverte par l'assurance en responsabilité civile du CHU de Nancy.

## **CNIL**

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004. Le gestionnaire adressera une déclaration normale des données traitées auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

## **Amendement au protocole**

Toute modification substantielle, c'est-à-dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au gestionnaire et au Centre de Méthodologie et de Gestion des données, le cas échéant, et, celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP.

Les modifications non substantielles, c'est-à-dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les professionnels de santé qui participent à la recherche et qui s'engagent à en respecter le contenu.

## **Conservation des documents et données relatives à la recherche**

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques pour une durée de 15 ans suivant la fin de la Recherche :

Par la personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche :

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- Les cahiers d'observation
- Les dossiers sources des patients
- Les documents d'information et de non opposition des patients • Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

Tous ces documents sont sous la responsabilité de la personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche pendant la durée réglementaire d'archivage.

Par le gestionnaire :

- Le protocole et les amendements éventuels au protocole
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

Tous ces documents sont sous la responsabilité du gestionnaire pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du gestionnaire. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le gestionnaire sera consulté pour destruction et donnera son accord écrit. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

# **Règles relatives à la publication**

## **Communications scientifiques**

L'analyse des données donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au gestionnaire. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publication(s).

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de la personne qui dirige et surveille la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du gestionnaire, de la personne qui dirige et surveille la recherche et de tous les professionnels de santé ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche.

Le CHU de Nancy est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Le CHU de NANCY doit être mentionnée comme étant le gestionnaire de la recherche biomédicale et comme soutien financier le cas échéant.

Modèle d'écriture de l'adresse du CHU de Nancy dans les publications : CHU Nancy, département /service, Nancy, F-54000, France.

## **Cession des données**

Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le gestionnaire de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

## B

# Synopsis du protocole clinique

**Nom :** RIMBERT

**Prénom :** Sébastien

**Année d'étude :** Master 2 – Sciences cognitives et applications numériques à l'Université de Lorraine de Nancy.

Coordonnées téléphoniques : 0687189236

**Mail :** [sebastien.rimbert@inria.fr](mailto:sebastien.rimbert@inria.fr)

**Nature du projet :** mémoire

**Directeurs du mémoire :** Laurent Bougrain - Maître de conférence à l'Université de Lorraine et Axel Hutt - Chargé de recherche à INRIA (Nancy Grand-Est)

**Date de soutenance envisagée :** 22 Juin 2015

**Titre du projet :** Etude de l'activité cérébrale motrice durant une anesthésie générale au propofol pour une meilleure surveillance.

**Justification :** on estime entre 0.1% et 0.2% le nombre de personnes, sous anesthésie générale, qui se réveillent durant l'intervention chirurgicale (Sebel et al, 2004). Les patients qui gardent des souvenirs explicites ou implicites de leur réveil durant l'opération peuvent être sujet à de graves traumatismes (*Post Traumatic Stress Disorder, PTSD* ; Janet et al, 1998). Aujourd'hui, la prévention d'un réveil per opératoire est difficile car les technologies à disposition (i.e. Bispectral Index ; Patient State Index...) ne sont pas capables de prévenir la reprise de conscience chez tous les patients. En 2009, Ghoneim a montré que les patients qui s'étaient réveillés durant l'opération avaient affirmé avoir essayé de bouger (Ghoneim et al, 2009). Un mouvement du patient permettrait au personnel médical de prendre conscience que le patient est réveillé mais la curarisation peut rendre tout mouvement impossible pour le patient (Blokland et al, 2012). Cependant, l'intention de mouvement peut être détectée par analyse du signal électroencéphalographique (EEG). En effet, la phase de préparation comme l'exécution motrice présente des variations de puissance dans les bandes de fréquences alpha et bêta (Toro et al, 1994). Typiquement, un mouvement volontaire, ou l'imagination de celui-ci, est associé à une diminution de puissance dans la bande de fréquence bêta par rapport à une période de référence. Cette diminution a été définie comme étant une désynchronisation liée à un évènement (ERD, *event-related desynchronization*). La puissance diminue jusqu'à un minimum pendant l'exécution du mouvement ou l'imagination de celui-ci puis augmente subitement à la fin de l'intention du mouvement en atteignant un niveau de puissance plus élevé que la période de référence, définie comme étant une synchronisation liée à un évènement (ERS, *event-related synchronization*) qui correspond ici à l'arrêt du mouvement. Cette ERS est communément appelée « rebond bêta ». De plus, une stimulation du nerf médian au niveau de l'avant-bras engendre aussi un rebond bêta. Par contre, ce rebond est aboli si la personne présente une intention de mouvement juste après avoir la stimulation du nerf médian (Salenius et al, 1997). Afin de mieux suivre les effets des injections de propofol sur l'état de vigilance du patient et prévenir un réveil ou une possible mémorisation, nous proposons d'évaluer l'intérêt de mesurer la puissance dans les bandes de fréquences alpha et bêta pour mieux détecter l'intention de mouvement.

**Objectif principal :** nous souhaitons étudier l'activité cérébrale motrice lors d'une anesthésie générale. Plus précisément, l'objectif de l'étude est d'observer le comportement des ERD/ERS, naturellement présents lors d'une intention de mouvement, lorsque le sujet est en cours d'anesthésie. Plus particulièrement, ces informations pourraient permettre de concevoir un dispositif prévenant du réveil du patient durant une intervention chirurgicale se déroulant sous anesthésie.

**Schéma général, plan expérimental :** la tâche consiste à enregistrer successivement l'activité électrique au niveau du cortex moteur des patients sous anesthésie au propofol (figure 1). Le patient devra tour à tour réaliser un mouvement volontaire du fléchisseur de l'index de la main droite, réaliser une imagination motrice de ce même mouvement, réaliser une imagination motrice de ce même mouvement tout en recevant une stimulation du nerf médian et recevoir seule une stimulation du nerf médian (Figure 2).

**Caractéristiques de la population :** les patients devront être droitier, ne souffriront pas d'une pathologie pouvant générer des perturbations au niveau du cortex moteur et ne devront pas avoir de problème de santé pouvant influencer l'étude (i.e. neuropathologie périphérique ; diabète ; insuffisance rénale).

**Hypothèse testée :** pour chacune des hypothèses, nous aurons besoin de 60 essais par sujets afin de vérifier statistiquement celles-ci.

**Effectif envisagé :** 15 sujets.

**Résultats et/ou bénéfices éventuels attendus :** les informations récoltées pourraient servir à :

- mieux connaître l'activité au niveau du cortex moteur en fonction de la dose de propofol ;
- identifier les marqueurs les plus fiables pour détecter l'intention de mouvement ;
- concevoir un dispositif prévenant le réveil durant une intervention chirurgicale se déroulant sous anesthésie.

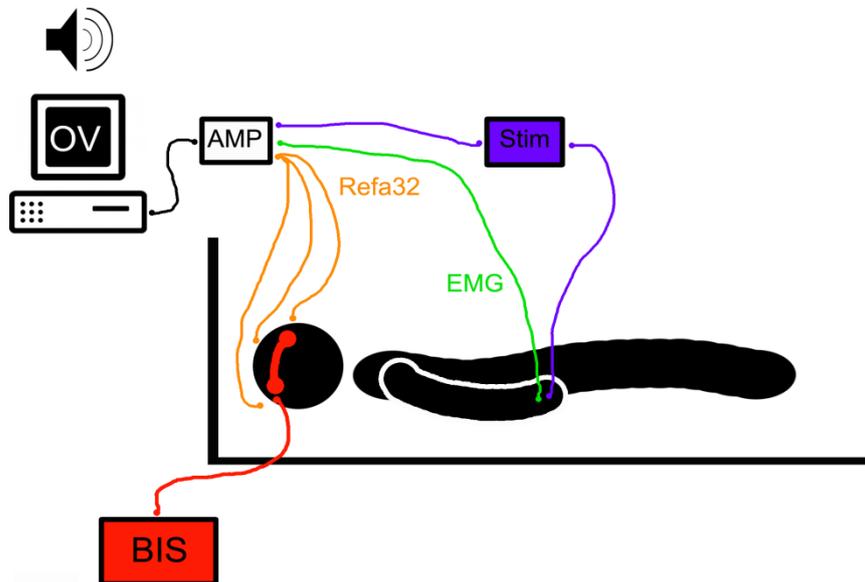


Figure 1 : Schéma représentant les différents enregistrements et stimulations réalisés sur le patient (OV : ordinateur sur lequel est installé le logiciel libre source OpenVibe ; AMP : amplificateur électroencéphalographique ; Stim : Stimulateur du nerf médian ; EMG : électrode permettant d'enregistrer la réponse comportementale ; BIS : Bispectral Index)

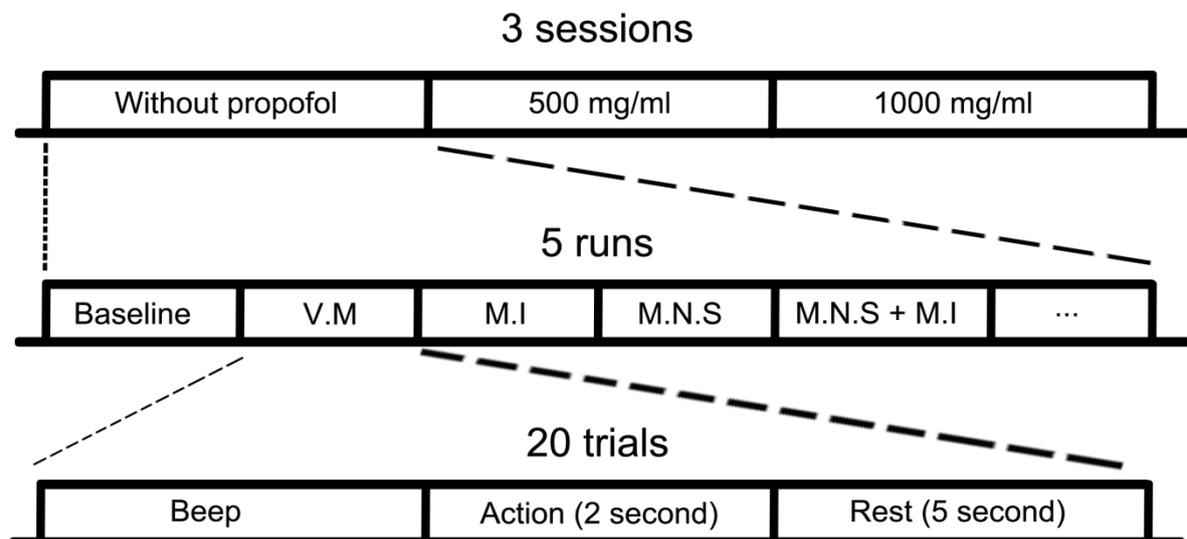


Figure 2 : Organisation des trois sessions (correspondant à différents dosages de propofol), des cinq tâches ou runs (VM : mouvement volontaire ; MI : imagination motrice ; MNS +MI : stimulation du nerf médian suivi d'une imagination motrice ; MNS : stimulation du nerf médian ;) et essais.

## **Références**

- Sebel P, Bowdle T, Ghoneim M, Rampil I, Padilla E, et al. (2004) The incidence of awareness during anesthesia: A multicenter United States study. *Anesth Analg* 99: 833–39.
- Errando C, Sigl J, Robles M, Calabuig E, Garcia J, et al. (2008) Awareness with recall during general anaesthesia: a prospective observational evaluation of 4001 patients. *Br J Anaesth* 101: 178–85.
- Xu L, Wu A, Yue Y (2009) The incidence of intraoperative awareness during general anesthesia in China: a multicenter observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 53: 873–82.
- Janet E, Hopper J, Heran J, Keane T, Kolk A (1998) Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. 14th Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies, Washington, D.C.
- Ghoneim M, Block R, Haffarnan M, Mathews M (2009) Awareness during anesthesia: Risk factors, causes and sequelae: A review of reported cases in the literature. *Anesth Analg* 108: 527–35.
- Blokland M, Farquhar J, Mourisse J, Scheffer G, Lerou J, Bruhn J (2012) Towards a Novel Monitor of Intraoperative Awareness: Selecting Paradigm Settings for a Movement-Based Brain-Computer Interface. [10.1371/journal.pone.0044336](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044336).
- Toro, C., Deuschl, G., Thatcher, R., Sato, S., Kufta, C., and Hallett, M.(1994). Event-related desynchronization and movement-related cortical potentials on the ecog and eeg. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93(5):380{389.
- Pfurtscheller, G., Stancak, A., Jr. and Neuper, C. Post-movement beta synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996b;98:281-93.
- Lindig-Leon C, Bougrain L, Rimbart S (2014) Alpha rebound improves on-line detection of the end of motor imageries. <https://hal.inria.fr/hal-01092284/document>
- Salenius, S., Portin, A., 1997. Cortical control of human motoneuron firing during isometric contraction. *J Neurophysiol*.
- Schnitzler, A., Salenius, S., 1997. Involvement of primary cortex in motor imagery: a neuromagnetic study. *Neuroimage*.

C

# Fonctionnement de la recherche interventionnelle

| RECHERCHE INTERVENTIONNELLE                   |   |   |  |
|---|---|---|--|
|   | RBM - PRODUITS DE SANTE   | RBM - HORS PRODUITS DE SANTE                        | SOINS COURANTS   |
| CATEGORIE                                     | - médicament<br>- dispositif médical<br>- thérapie cellulaire<br>- thérapie génique<br>- RSC portant sur un mdt<br>- extension d'indication | - diagnostique<br>- physiopathologie<br>- génétique |  |
| TEXTE DE LOI                                  | santé publique  | santé publique                                      | santé publique   |
| PRE-REQUIS<br>REGLEMENTAIRES                  | - obtention d'un N° enregistrement (site ANSM) sauf UT : N° Eudract obligatoire   | - obtention d'un N° enregistrement (site ANSM)      | - obtention d'un N° enregistrement (site ANSM)   |
|   | - avis favorable du CPP   | - avis favorable du CPP                             | - avis favorable du CPP  |
|   | - autorisation ANSM   | - autorisation ANSM                                 |  |
|   | - information et NIFC du sujet  | - information et NIFC du sujet                      | - information et non opposition (sauf si recherche ADN : NIFC)   |
|   | - assurance   | - assurance   |  |
| PRE-REQUIS<br>CCTIRS et CNIL                  | Méthodologie de référence MR 001** ou si hors MR001 alors :   |   | demande unitaire doit être faite :   |
|   | avis favorable du CCTIRS (*projet multicentrique uniquement)  |   | avis favorable du CCTIRS (*projet multicentrique uniquement)   |
|   | autorisation CNIL (projet multicentrique*)  |   | autorisation CNIL (projet multicentrique*)   |
|   | déclaration CNIL (projet monocentrique*)  |   | déclaration CNIL (projet monocentrique*)   |
| BIOCOLLECTIONS                                | associées au protocole : pas de pré-requis supplémentaire   |   |  |
| PARTICULARITE -<br>EXCEPTION -<br>RESTRICTION |   |   | - randomisation possible<br>- exclusion si l'objectif de la recherche porte sur le médt<br>si prélèvement Direct :<br>- consentement écrit du sujet<br><br>- assurance à souscrire |

FIGURE C.1 – Tableau représentant les différentes autorisations nécessaires à l'acceptation d'un protocole clinique.

D

Dépôt de la trame officielle du  
protocole clinique

|   |   |
|---|---|
|  <p>www.chu-nancy.fr</p> | <p><b>CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANCY –</b></p> <p>Direction de la Recherche et de l’Innovation</p> |
|---|---|

## Protocole de Recherche Clinique

# TRAME TYPE PROTOCOLE MEDICAMENT

N°EUDRACT:

CODE PROMOTEUR : \_\_\_/\_\_\_-\_\_\_/\_\_\_

|  |
|--|
| <p><b>TITRE DU PROJET :</b><br/><b>ETUDE DE L’ACTIVITE CEREBRALE MOTRICE DURANT UNE SEDATION AU PROPOFOL</b></p> |
|--|

Version N°... du .../.../...

Avis favorable du CPP Est III le.../.../...

Autorisation de l’ANSM le .../.../...

**PROMOTEUR :**

Centre Hospitalier Universitaire de Nancy  
Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny  
54035 NANCY Cedex

**RESPONSABLE DE LA RECHERCHE AGISSANT POUR LE COMPTE DU PROMOTEUR / ET AUTORISE A SIGNER LE PROTOCOLE ET SES MODIFICATIONS EVENTUELLES AU NOM DU PROMOTEUR :**

Direction de la Recherche et de l’Innovation  
Mr Olivier de PESQUIDOUX – Directeur de la Recherche et de l’Innovation **SIGNATURE :**  
Hôpital Saint Julien – Rue Foller  
54035 NANCY Cedex

**INVESTIGATEUR PRINCIPAL/COORDONNATEUR :**

**SIGNATURE :**

Nom :  
Adresse :

**PRINCIPAUX CORRESPONDANTS****INVESTIGATEUR PRINCIPAL/COORDONNATEUR**

Nom :  
Adresse :  
Tél :  
Mail :

**PHARMACIE**

Nom du contact :  
Adresse :  
Tél :  
Mail :

**METHODOLOGIE**

Nom du contact :  
Adresse :  
Tél :  
Mail :

**BIOLOGIE**

Nom du contact :  
Adresse :  
Tél :  
Mail :

**VIGILANCE DE L'ESSAI**

Nom : Nadine PETITPAIN/Julien SCALA-BERTOLA  
Adresse : Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine CHU Nancy - Hôpital  
Central  
Tél : 03 83 85 27 61  
Mail : n.petitpain@chu-nancy.fr ; j.scala-bertola@chu-nancy.fr

## HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

| N°VERSION | DATE | RAISON DE LA MISE A JOUR |
|-----------|------|--------------------------|
|-----------|------|--------------------------|

Acronyme

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

# **SOMMAIRE**

- 1. RESUME DU PROTOCOLE**
- 2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE**
- 3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**
- 4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE**
- 5. POPULATION ETUDIEE**
- 6. TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE**
- 7. EVALUATION DE L'EFFICACITE**
- 8. EVALUATION DE LA SECURITE**
- 9. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES**
- 10. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.**
- 11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE.**
- 12. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**
- 13. FINANCEMENT ET ASSURANCE**
- 14. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION.**
- 15. LISTE DES ANNEXES**

## 1. RESUME DU PROTOCOLE

|  |   |
|--|---|
| TITRE  | <i>Acronyme et titre complet</i>  |
| PROMOTEUR  | <i>Nom du promoteur</i>   |
| INVESTIGATEUR<br>COORDINATEUR  | <i>Nom et coordonnées de l'investigateur coordinateur</i>   |
| VERSION DU PROTOCOLE   | <i>Numéro et date de la version du protocole</i>  |
| NB DE CENTRES  | <i>Énumérer tous les centres participants à l'étude<br/>Préciser si les centres sont inter région/ hors inter région</i>  |
| TYPE D'ETUDE   | <i>Recherche biomédicale ou non</i>   |
| JUSTIFICATION / CONTEXTE   | <i>Bref rappel (données de la littérature scientifique, pathologie, domaine d'étude, ...)</i>   |
| OBJECTIF PRINCIPAL   | <i>Description de l'objectif principal</i>  |
| OBJECTIFS SECONDAIRES  | <i>Liste de tous les objectifs secondaires (maximum 4)</i>  |
| CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL  | <i>Donnée mesurable permettant de répondre à l'objectif principal</i>   |
| CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES   | <i>Données mesurable(s) permettant de répondre aux objectifs secondaires</i>  |
| METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE   | <i>Description des principales caractéristiques de la recherche par des termes standard selon le type de recherche (étude transversale, mono/multicentrique, randomisée/non randomisée, double aveugle/aveugle/ouverte, transversale/cohorte/cas témoin, groupe contrôle</i>  |
| TRAITEMENT A L'ETUDE   | <i>Description, comparateur/placebo</i>   |
| CRITERES D'INCLUSION DES SUJETS  | <i>Liste des critères d'inclusion</i>   |
| CRITERES DE NON-INCLUSION DES SUJETS   | <i>Liste des critères de non-inclusion</i>  |
| MODALITES DE RECRUTEMENT DES SUJETS  | <i>Consultation, hospitalisation, réseau de médecins, fichiers des volontaires sains, petites annonces, services où le recrutement sera effectué</i>  |
| MODALITES DE RECRUTEMENT DES TEMOINS (LE CAS ECHEANT)  | <i>Consultation, hospitalisation, réseau de médecins, fichiers des volontaires sains, petites annonces, services où le recrutement sera effectué</i>  |
| DES PERSONNES SPECIALEMENT PROTEGEES, SONT-ELLES CONCERNEES PAR VOTRE RECHERCHE<br><br><input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> OUI, PRECISEZ DANS LE CADRE CI CONTRE | <input type="checkbox"/> Mineurs<br><input type="checkbox"/> Majeurs protégés<br><input type="checkbox"/> Femmes enceintes ou allaitant<br><input type="checkbox"/> Personnes en situation d'urgence vitale<br><input type="checkbox"/> Personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social<br><input type="checkbox"/> Personnes privées de liberté |
| JUSTIFICATION DE L'INCLUSION DE CES PERSONNES  | <i>Justification de l'inclusion de personnes visées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 et L. 1122-1-2 du code de la santé publique (ex : mineurs, majeurs protégés, etc...) et procédure mise en œuvre afin d'informer</i>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <i>et de recueillir le consentement de ces personnes ou de leurs représentants légaux</i>   |
| PERIODE D'EXCLUSION ET MONTANT DE L'INDEMNITE , LE CAS ECHEANT                     | <i>Justification de l'existence ou non d'une interdiction de participer simultanément à une autre recherche et d'une période d'exclusion pendant laquelle la participation à une autre recherche est interdite</i><br><br><i>Noter Le montant de l'indemnité éventuellement prévue (par personne) : €</i> |
| NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES (PATIENTS, TEMOINS LE CAS ECHEANT)                    | <i>Nombre, justification</i>  |
| DUREES   | <i>Durée d'inclusion, durée de participation (y compris la période de suivi), durée totale (temps d'analyse des données compris)</i>  |
| PROCEDURES D'INVESTIGATION DIFFERENCES PAR RAPPORT A LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE | <i>Description succincte des traitements/stratégies/procédures, en faisant ressortir les actes spécifiques de la recherche (visites, examens.</i>   |
| ACTES NECESSITANT DE LA LOGISTIQUE   | <i>Transport de prélèvements, de personnes...</i>   |
| EVALUATION DES BENEFICES ET DES RIQUES LIES A LA RECHERCHE                         | <i>Faire un exposé précis et argumenté des bénéfices éventuels pour le participant et/ou pour certains participants et des risques individuels et/ou collectifs</i>   |
| ANALYSE STATISTIQUE  | <i>Description succincte de la méthodologie utilisée, justification du nombre de sujets</i>   |
| RETOMBEES ATTENDUES  | <i>Retombées attendues de l'étude</i>   |
| FINANCEMENT  | <i>Evaluation de tous les surcoûts liés à l'étude</i>   |

## Liste des abréviations

*Tableau à compléter selon le contenu du protocole ci-après*

|        |  |
|--------|--|
| ANSM   | Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé                      |
| AMM    | Autorisation de Mise sur le Marché   |
| ARC    | Attaché de Recherche Clinique  |
| BPC    | Bonnes Pratiques Cliniques   |
| CPP    | Comité de Protection des Personnes   |
| CNIL   | Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés                                     |
| CRF    | Case Report Form (cahier d'observation)  |
| EIG    | Evènement Indésirable Grave  |
| EIGI   | Effet Indésirable Grave Inattendu  |
| ICH    | International Conference on Harmonization (Conférence internationale pour l'harmonisation) |
| IDE    | Infirmière Diplômée d'Etat   |
| INSERM | Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale                                  |
| MR     | Méthodologie de Référence  |
| SUSAR  | Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction  |
| TEC    | Technicien d'Etude Clinique  |
| RAS    | Rapport Annuel de Sécurité   |
| CSI    | Comité de Surveillance Indépendant   |
| RCP    | Résumé des Caractéristiques du Produit   |
| BI     | Brochure Investigateur   |

## 2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE DE LA RECHERCHE :

### 2.1. DENOMINATION ET DESCRIPTION SUCCINCTES DU OU DES MEDICAMENTS

- Traitement à l'étude : Propofol.

*Le propofol est un agent hypnotique utilisé pour l'induction et/ou l'entretien de l'anesthésie chez la vaste majorité des patients subissant une anesthésie générale.*

*Chaque patient sera son propre témoin. L'enregistrement EEG se fait d'abord sans propofol, puis avec 2 doses différentes de propofol.*

### 2.2. RESUME DES RESULTATS DES ESSAIS NON CLINIQUES ET DES ESSAIS CLINIQUES DISPONIBLES ET PERTINENTS AU REGARD DE LA RECHERCHE CONCERNEE

*La surveillance de la profondeur d'anesthésie se fait actuellement soit par la surveillance clinique, soit par une analyse d'une partie de l'EEG essentiellement frontale. Lors de l'utilisation des signes cliniques, l'anesthésiste se fie au rythme cardiaque, à la pression artérielle et, chez les patients non curarisés, aux mouvements éventuels du patient pour déterminer si l'anesthésie est suffisante pour la chirurgie. Il a été montré que ces signes très indirects, n'empêchent pas un certain pourcentage de patients de se réveiller (awareness) pendant l'anesthésie, sans que l'anesthésiste puisse s'en rendre compte. On estime que jusqu'à 1 % de patients souffrent de ce phénomène (Sebel et al, 2004). L'introduction d'appareil utilisant une partie de l'EEG, tel que le Bispectral Index (BIS), le Patient State Index (PSI), l'entropie essaye de palier à cette insuffisance. L'utilisation de ces appareils permet de réduire l'incidence d'« awareness » sans l'éliminer tout à fait. Certaines études n'ont pas réussi à démontrer une supériorité de ces moniteurs par rapport à une surveillance clinique simple. Mashour et Al ont fait une revue récente de l'« awareness » intraopératoire Mashour et Al, BJA 2015, Mar 3). Il existe actuellement aucun monitoring tout à fait satisfaisant pour évaluer la profondeur d'anesthésie. Les patients qui ont souffert d'un épisode d'« awareness » ont tous rapporté qu'ils ont essayé de bouger pendant leur phase de conscience (Ghoneim et al, 2009). Cependant la majorité des patients reçoivent des curares qui bloquent la transmission neuro-musculaire et rendent tout mouvement impossible.*

*Notre équipe a pu montrer chez des volontaires éveillés que la simple intention d'un mouvement peut se détecter par une analyse de l'EEG. Il n'est pas nécessaire d'effectuer réellement un mouvement, le simple fait de penser à faire le mouvement peut se voir sur l'EEG. Une légère stimulation électrique du nerf médian, telle qu'elle est pratiquée en électrophysiologie, permet également d'engendrer une signature spécifique au niveau de l'EEG. Nous voulons tester si l'intention d'un mouvement, ainsi que le rebond bêta après une stimulation électrique, reste détectable sur un EEG chez des patients sous perfusion de propofol. Si ces phénomènes restent détectables, cela pourrait conduire à un nouveau type de monitoring pour détecter des phases de conscience pendant une anesthésie.*

### 2.3. RESUME DES BENEFICES, LE CAS ECHEANT ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRÊTANT A LA RECHERCHE

#### 2.3.1 BENEFICES

- Il n'y aura aucun bénéfice immédiat pour le sujet.

- Les résultats de cette étude permettront de mieux comprendre les modifications de l'EEG pendant un mouvement volontaire, une intention d'un mouvement volontaire et lors d'une stimulation du nerf médian. Si l'analyse de l'EEG reste faisable sous perfusion de propofol, cela pourrait conduire à développer un nouveau monitoring de la profondeur d'anesthésie afin de détecter au plus tôt des niveaux d'anesthésie insuffisants. Au delà de l'amélioration de nos connaissances des modifications de l'EEG sous anesthésie, il en résulterait une amélioration de la prise en charge des patients subissant une anesthésie générale.

#### 2.3.2 RISQUES

*Le propofol est utilisé de façon courante pour l'induction et/ou le maintien de l'anesthésie. L'utilisation du propofol n'entraîne pas une augmentation du risque habituel d'utiliser le propofol.*

*Le protocole entraîne par contre un allongement non négligeable de la sédation/anesthésie. Il faudra approximativement 30 min pour effectuer les mesures sur un patient. Cela représente donc une contrainte à la fois pour le patient et pour le programme opératoire. Il n'y aura pas de consultations supplémentaires, ni examens douloureux ou invasifs.*

#### **2.4 BALANCE BENEFICE RISQUE**

*La balance bénéfique résulte de l'analyse des bénéfices et des risques attendus. Les risques et inconvénients prévisibles doivent être étudiés au regard du bénéfice attendu pour le sujet participant à l'essai et pour d'autres patients, actuels et futurs. (Un essai clinique ne peut commencer que si le comité d'éthique et/ou l'autorité compétente conclut que les bénéfices attendus sur le plan thérapeutique et en matière de santé publique justifient les risques et ne peut se poursuivre que si le respect de cette exigence est constamment surveillé.)*

*Il n'y a aucun bénéfice immédiat pour le patient, le bénéfice sera collectif, à savoir une meilleure compréhension de l'action du propofol sur l'EEG et des connaissances permettant éventuellement un monitoring plus efficace des patients. Néanmoins la balance risque-bénéfice reste positive pour le patient. Aucune drogue autre, que celle utilisée pour son anesthésie ne sera administrée, il n'aura aucun examen invasif ou douloureux, ni prise de sang. Le protocole représente surtout une contrainte pour le patient, les mesures nécessitant environ 30 min.*

#### **2.5 DECLARATION INDIQUANT QUE LA RECHERCHE SERA CONDUITE CONFORMEMENT AU PROTOCOLE, AUX BPC ET AUX DISPOSITIONS LEGISLATIVES REGLEMENTAIRES EN VIGUEUR**

*Le promoteur et tout investigateur s'engagent à réaliser cette étude selon les recommandations de la déclaration d'Helsinki et ses révisions, les dispositions de la Directive européenne 2001/20-CE telle que transposée en droit Français par les lois 2044-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et 2004-800 du 06 août 2004 relative à la bioéthique et des décrets d'application, et suivre les recommandations des Bonnes Pratiques Cliniques. Ils s'engagent à respecter toutes dispositions législatives et réglementaires dont pourrait relever la recherche.*

#### **2.6 REFERENCES A LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE ET AUX DONNEES PERTINENTES SERVANT DE REFERENCE POUR LA RECHERCHE.**

### **3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE :**

#### **3.1. OBJECTIF PRINCIPAL**

*A ce jour, aucune étude a montré quelle était l'influence des produits anesthésiques sur le signal électroencéphalographique du cortex moteur. Nous souhaitons réaliser des enregistrements EEG pariétaux de patients subissant une anesthésie au propofol, avant et après administration de plusieurs doses de propofol. Les patients réaliseront des actes moteurs simples (clic sur une souris, puis devront imaginer le même mouvement sans l'effectuer.*

*Nous souhaitons donc connaître l'influence du propofol sur le signal EEG pariétal du cortex moteur.*

#### **3.2. OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S)**

*Nous souhaitons savoir si l'intention d'un mouvement reste détectable en présence de doses croissantes de propofol et de quelle manière le propofol agit sur le signal électroencéphalographique.*

#### **3.3. OBJECTIF(S) DE TOUTE ETUDE ANCILLAIRE EVENTUELLE**

### **4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE**

#### **4.1. ENONCE PRECISE DES CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAUX ET, LE CAS ECHEANT, DES CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES**

#### 4.1.1 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

- *Le critère de jugement principal sera la détection des différents ERD/ERS pour chaque tâche motrice selon la concentration de propofol.*

#### 4.1.2 CRITERES DE JUGEMENT(S) SECONDAIRE(S)

#### 4.1.3 CRITERES DE L'ETUDE ANCILLAIRE LE CAS ECHEANT

*Le cas échéant : énoncé précis des critères de jugement de l'étude ancillaire*

### 4.2. DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE, ACCOMPAGNEE DE SA PRESENTATION SCHEMATIQUE PRECISANT NOTAMMENT LES VISITES ET LES EXAMENS PREVUS.

#### 4.2.1 PLAN EXPERIMENTAL

*Il s'agit d'une étude physiologique étudiant l'effet du propofol sur la composante motrice du signal EEG. Cette composante motrice peut être analysée au niveau du signal EEG par un traitement informatique du signal EEG. Jusqu'à présent la composante motrice de l'EEG a été étudiée chez des volontaires en l'absence d'anesthésie. L'étude sera donc aussi une étude de faisabilité de l'analyse de la composante motrice de l'EEG sous anesthésie ou sédation. Il n'aura qu'un seul groupe de patient, chaque patient servira comme son propre contrôle. Les mesures seront réalisées en l'absence de propofol, puis à deux doses théoriques de propofol, à savoir 0.5 µg/mL et 1.0 µg/mL de concentration au site effet calculé selon le modèle pharmacocinétique de Schnider. Ce modèle est utilisé de façon routinière en clinique pour l'administration du propofol. Comme nous ne disposons d'aucune donnée dans la littérature permettant de faire un calcul de puissance pour connaître le nombre de patient nécessaire, nous avons décidé de partir sur un nombre initial de 12 patients. En fonction des résultats et analyses intermédiaires (C. Baumann), le nombre de patient pourra être adapté pour arriver à des conclusions avec une signification à la fois statistique et clinique. En effet, certains patients, au cours des enregistrements, seront peut être trop anesthésiés pour effectuer la tâche correctement. Dans ce cas là, les données ne seront pas sauvegardées et nous prendrons de nouveaux sujets.*

*L'étude est ouverte pour le personnel présent en salle d'opération et qui récoltera les données (ainsi qu'un membre de l'équipe Neurosys de l'INRIA). Par contre, l'analyse de l'EEG sera réalisée de façon aveugle par un observateur. L'étude est mono-centrique et sera effectuée au CHU de Nancy en collaboration avec l'INRIA. Toutes les données récoltées, que ce soit les CRF ou les enregistrements informatiques de l'EEG, seront gardées au CHU de Nancy (les données seront enregistrées sur l'ordinateur servant aux enregistrements et gardées sur le site du CHU dans le bureau de Denis Schartz).*

#### 4.2.2 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

*L'étude consiste à enregistrer l'EEG des patients à plusieurs stades de sédation :*

- *Eveillé, sans aucune médication anesthésique ;*
- *à faible dose de propofol, (0.5 mcg/mL au site effet) ;*
- *à une dose modérée de propofol (1.0 mcg/mL au site effet).*

*A chaque stade, nous enregistrons l'EEG du patient à plusieurs phases :*

- *Au repos en l'absence de tout mouvement ;*
- *Pendant la réalisation d'un mouvement volontaire, à savoir un mouvement volontaire du fléchisseur de l'index de la main droite (clic sur une souris) ;*
- *Pendant l'imagination par le patient du même mouvement, sans réaliser un vrai mouvement ;*
- *Pendant une stimulation électrique du nerf médian.*

*Les patients susceptibles de participer à l'étude seront informés de l'étude lors de la consultation d'anesthésie. Nous leur remettons le document d'information et de consentement. Nous allons revoir les patients la veille de l'intervention en leur expliquant une 2<sup>e</sup> fois le déroulement, avec éventuellement une*

vidéo d'explication, montrant l'expérience sur des volontaires. A ce moment, les participants pourront s'entraîner à la tâche et nous répondrons à toutes leurs questions. Le consentement écrit du patient sera recueilli la veille de l'intervention.

*Déroulement de l'expérience :*

Après l'arrivée au bloc opératoire, le patient est installé sur la table d'opération en décubitus dorsal et monitorisé de façon classique avec un ECG, pression artérielle non invasive (PNI), saturation en oxygène (SpO2) et mise en place d'une voie veineuse périphérique. La normothermie est assurée par un matelas à air pulsé (Bair Hugger). Un supplément d'oxygène est administré par un masque facial.

#### Enregistrement de l'EEG

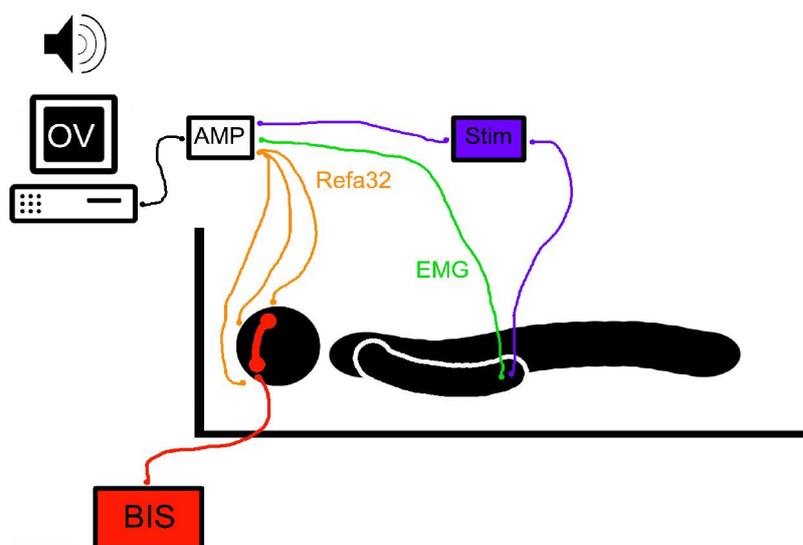
Les patients seront équipés avec un casque EEG comprenant une 9 électrodes positionnées sur le cuir chevelu selon un montage classique (montage 10-20). L'enregistrement des données de l'EEG est fait par un ordinateur muni d'une carte d'acquisition. Les signaux sont traités avec le logiciel OpenViBE.

#### Enregistrement de la contraction musculaire

Elle se fera grâce à la détection du clic de souris et non avec un transducteur de force.

#### Stimulation du nerf médian

Le nerf médian est stimulé comme pour la mesure d'une vitesse de conduction ou la réalisation d'un potentiel évoqué. Il s'agit d'une stimulation transcutanée non douloureuse. Nous utilisons un appareil classique Micromed SD LTM STIM. L'intensité de stimulation est comprise entre 3 et 9 mA, la durée de la stimulation est de 0.3 ms et la fréquence de stimulation est de 5 Hz.



**Figure 1 : Schéma représentant les différents enregistrements et stimulations, réalisés sur le patient (OV : ordinateur sur lequel est installé le logiciel OpenVibe ; AMP : amplificateur ; Refa32 : électrodes ; Stim : Stimulateur du nerf médian ; EMG : électrode permettant d'enregistrer la réponse comportementale ; BIS : Bispectral Index)**

La stimulation du nerf médian ne se fera pas obligatoirement. En effet, dans le cas où les différentes tâches à réaliser par le sujet sont trop nombreuses et que cela influe sur la bonne collecte des données, nous enlèverons cette condition. La stimulation du nerf médian n'est pas prioritaire. Si elle est chronophage, on gardera en priorité les tâches de mouvements réels et d'imaginaires motrices.

L'expérience sera composée de trois sessions pour chaque patient. Chacune des sessions correspond à un dosage en propofol. Session 1 : pas de propofol ; session 2 : 0.5 microg/ml et session 3 : 1microg/ml.

Chacune des sessions est composée de 4 parties et sera organisée de la manière suivante :

- Partie 1 : mouvement volontaire (clic sur une souris) ;

- Partie 2 : mouvement imaginé (le patient imagine un clic de souris mais sans le faire réellement) ;
- Partie 3 : stimulation du nerf médian ;
- Partie 4 : stimulation du nerf médian suivi d'un mouvement imaginé.
- 

Chaque partie sera composée de 20 essais se déroulant de la manière suivante :

- Signal sonore (bip) indiquant au patient qu'il doit réaliser l'action ;
- Action (mouvement volontaire ou mouvement imaginé) ;
- Période de repos.

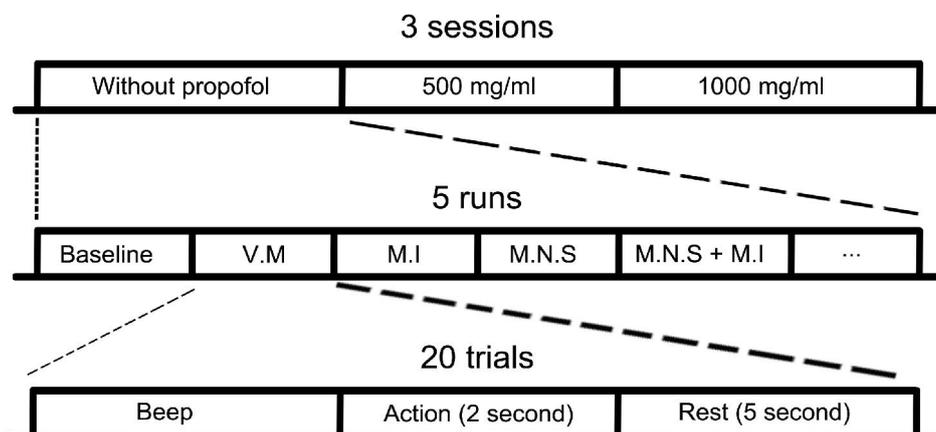


Figure 2 : Organisation des différentes sessions, runs et essais (VM : mouvement volontaire ; MI : imagination motrice ; MNS : stimulation du nerf médian ; MNS +MI : stimulation du nerf médian suivie d'une imagination motrice).

L'ensemble des sessions durera 30 à 40 minutes.

### FLOWCHART/CALENDRIER DE L'ETUDE

| Actions   | Pré inclusion<br>(consultation<br>) | Inclusion<br>(J0)<br>veille | Visite 1<br>Jour de<br>l'intervention |
|---|-------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Recueil du consentement écrit                                   | x                                   | x                           |                                       |
| Entraînement  |                                     | x                           |                                       |
| Explication du protocole, formulaire remis                      | x                                   | x                           |                                       |
| Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion       |                                     | x                           |                                       |
| Interrogatoire médical et recueil des traitements médicamenteux |                                     | x                           |                                       |
| Examen physique (taille, poids,)                                | x                                   | x                           | x                                     |
| EEG   |                                     |                             | x                                     |
| Stimulation Nerf Median : recherche des                         |                                     | x                           |                                       |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
| seuils                                     |  |  |   |
| Stimulation Nerf Median                    |  |  | x |
| Administration de propofol                 |  |  | x |
| Recueil des Evénements Indésirables Graves |  |  | x |

*L'étude se terminera la fin du jour des enregistrements*

#### 4.2.3 COLLECTION BIOLOGIQUE

Aucun échantillon biologique ne sera prélevé.

### 4.3. DESCRIPTION DES MESURES PRISES POUR REDUIRE ET EVITER LES BIAIS INCLUANT NOTAMMENT :

#### 4.3.1 LE TIRAGE AU SORT (QUAND, OU, QUI, COMMENT)

*Concernant la séquence des runs, il faudrait idéalement randomiser celle-ci mais nous pensons que la complexité de l'expérimentation ne le permettra peut-être pas, cela dépendra des premiers enregistrements effectués. Si ceux-ci sont concluants, on essaiera avec une randomisation par enveloppe, mais si c'est trop compliqué ou qu'il y a confusion, cela sera fait de façon séquentielle pour tout le monde. Dans tous les cas la fatigue ne sera pas un biais possible.*

*Pour le reste, aucune randomisation ne sera effectuée sur les patients*

#### 4.3.2 REGLES DE LEVEE D'INSU LE CAS ECHEANT (QUAND, OU, QUI, COMMENT)

*L'expérimentation se fait de façon ouverte, et l'insu n'est que pour celui qui analyse l'EEG. Il n'y a donc pas de levée d'insu possible.*

#### 4.3.3 CRITERES D'APPARIEMENT (LE CAS ECHEANT)

### 4.4. DUREE PREVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES ET DESCRIPTION DE LA CHRONOLOGIE ET DE LA DUREE DE TOUTES LES PERIODES DE L'ESSAI, Y COMPRIS LE SUIVI, LE CAS ECHEANT.

- *La durée de la période d'inclusion – 1 jour, signature du consentement la veille de l'expérimentation*
- *La durée de participation de chaque patient – de la signature réalisée la veille, jusqu'à la fin de l'enregistrement EEG.*
- *La durée de suivi de chaque patient – 1 jour, durant l'enregistrement EEG*
- *La durée totale prévisionnelle de la recherche en incluant le temps nécessaire à l'analyse des données. 2 ans*
- *La fin de l'essai s'appliquera à partir de la fin des enregistrements EEG.*

### 4.5. DESCRIPTION DES REGLES DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE

#### 4.5.1 PERIODE D'INTERDICTION ET PERIODE D'EXCLUSION

*Il n'y a pas de période d'exclusion mais une interdiction allant du J-1 jusqu'à la fin des enregistrements.*

#### 4.5.2 CRITERES D'ARRET PREMATURE DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE A LA RECHERCHE

*Si une violation est réalisée, alors il y aura un arrêt du protocole en cours.*

#### 4.5.3 PROCEDURES D'ARRET PREMATURE DE LA PARTICIPATION D'UNE PERSONNE A LA RECHERCHE

*Pas de prise en charge particulière*

#### 4.5.4 MODALITES DE REMPLACEMENT DE CES PERSONNES LE CAS ECHEANT

#### INCLUSION DE X PATIENTS SUPPLEMENTAIRES

#### 4.5.5 MODALITES DE SUIVI DES PERSONNES A L'ISSUE DE LA RECHERCHE

*Pas de suivi*

#### 4.6 IDENTIFICATION DE TOUTES LES DONNEES SOURCES NE FIGURANT PAS DANS LE DOSSIER MEDICAL

Ces données ne feront pas l'objet de notification dans le dossier source.

Retour perceptif et subjectif des patients lors de l'expérimentation.

### 5. POPULATION ETUDIEE

#### 5.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER

*Population relativement standardisée, avec écart d'âge limité (aussi homogène que possible) afin de diminuer le nombre d'inclusions nécessaires. C'est une étude quasi préliminaire sans données dans la littérature sur laquelle nous reposer, sachant que la généralisation à une population plus large nécessitera d'autres investigations. L'effet du propofol sur des jeunes de 20 ans est différent de celle d'un patient plus âgé. Age se situant entre 60-80, tous droitiers, souffrant d'une pathologie nécessitant une AG.*

#### 5.2 MODALITE DE RECRUTEMENT

#### 5.3. CRITERES D'INCLUSION

- 60-80 ans
- Homme et Femme
- IMC : 22-30
- Droitier
- Patient ayant donné son consentement...
- **Affiliation obligatoire à un régime de sécurité sociale**

#### 5.4. CRITERES DE NON-INCLUSION

- Contre- indications aux explorations prévues par le protocole : toute pathologie neurologique pouvant perturber l'enregistrement EEG, diabétique avec poly-neuropathie
- Traitements antidépresseurs
- Insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à 40ml/min
- Insuffisance hépatique
- Patients épileptiques ou sous traitements épileptiques

### 6. TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE

*Joindre le RCP du médicament ou BI du médicament*

#### 6.1. DESCRIPTION DU OU DES TRAITEMENTS NECESSAIRES A LA REALISATION DE LA RECHERCHE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

**6.1.1 MEDICAMENT EXPERIMENTAL**

## 6.1.1.1 Identification des traitements

*Pour chaque traitement étudié et/ou produit de référence, rédiger un paragraphe qui doit présenter le résumé caractéristique du produit :*

- Nom de la molécule, (diprivan)
- Fabricant de la molécule et/ou détenteur de l'AMM FreseniusPropofol
- Composition qualitative et quantitative (excipient, principe actif...) du produit PA propofol, huile de soja 50 mg par ampoule de 20 ml et sodium 0.03 mg par ampoule de 20 ml.
- Forme galénique et conditionnement utilisés ; indiquer si le produit à l'AMM et préciser s'il des génériques seront utilisés. Oui à l'AMM et oui pour génériques

## 6.1.1.2 Administration/reconstitution du traitement

*- description du schéma d'administration suivant l'étude, administration par voie intraveineuse avec un pousse seringue fresenius base primea utilisé de façon standard en anesthésie selon le modèle pharmacocinétique de Schnider .*

**6.1.2 COMPARATEUR LE CAS ECHEANT**

Joindre le RCP du comparateur dans le cas d'un médicament

**6.1.3 DESCRIPTION DE TOUT MEDICAMENT NON EXPERIMENTAL UTILISE POUR LES BESOINS DE LA RECHERCHE**

**Les traitements non expérimentaux correspondent à tout médicament dont l'usage est inclus dans le protocole et ne répond pas à la définition du médicament expérimental, tel que**

- **Le traitement de fond** : Aucune question spécifique n'est posée chez le patient comme corticothérapie de base.
- **Le traitement de secours** : (Si EI ou antidote)
- **Le médicament à visée diagnostique** : Si on doit déclencher une crise d'asthme pour expérimenter un nouveau médicament
- **Les traitements associés** : peuvent ou non être ME, situation plus complexe et qui nécessite une analyse au cas par cas

Non applicable

**6.1.4 TABLEAU RECAPITULATIF DE TOUS LES TRAITEMENTS IMPLIQUES DANS L'ETUDE**

| TYPE DE TRAITEMENT   | MEDICAMENT<br><i>DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE</i> | <i>DENOMINATION COMMERCIALE</i> | FORME PHARMACEUTIQUE    | POSOLOGIE                                  | DUREE DE TRAITEMENT     | PATIENTS CONCERNES | FOURNISSEUR DU MEDICAMENT |
|----------------------|--|---------------------------------|-------------------------|--|-------------------------|--------------------|---------------------------|
| Traitement à l'étude | Ex : propofol  | Ex : Diprivan                   | Ex/ solution injectable | Ex : 3 posologies différents (0 ; 0.5 et 1 | Ex : environ 30 minutes | Ex : Patients      | Pharmacie du CHU Brabois  |

|  |  |  |  |            |  |  |  |
|--|--|--|--|------------|--|--|--|
|  |  |  |  | microg/ml) |  |  |  |
|  |  |  |  |            |  |  |  |

## 6.2 MEDICAMENTS ET TRAITEMENTS NON AUTORISES

Lister quels sont les traitements non autorisés Non applicable

## 6.3 CIRCUIT DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Ce paragraphe doit répondre aux questions pour chaque traitement du protocole :

- qui fournit (pharmacie à usage interne, industriel, prestataire de service...),
- qui distribue,
- qui prend en charge le ré-étiquetage le cas échéant,
- qui dispense,
- qui détruit (le cas échéant)

*Expliquer comment sera faite la traçabilité et par qui.*

*On utilise le propofol fourni par la pharmacie du CHU de façon standard et qui sera utilisé pour continuer l'anesthésie après l'expérimentation.*

## 6.4. CONDITION DE STOCKAGE DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

### 6.4.1 DESCRIPTION DES CONDITIONS DE STOCKAGE A LA PHARMACIE

Pour chaque traitement étudié et/ou produit de référence, rédiger un paragraphe qui doit décrire le stockage dans le cadre du protocole.

(Lieu/température...) et de l'étiquetage et/ou du ré-étiquetage  
Description de l'étiquette/ ordonnance nominative/condition de stockage

### 6.4.2 DESCRIPTION DU STOCKAGE DANS LE SERVICE SI APPLICABLE

- Lieu/température.....
- 

*Chaque pharmacie assure la permanence d'un stock de traitement disponible dans les services cliniques.....*

### 6.4.3 DESCRIPTION DU STOCKAGE CHEZ LE PATIENT SI APPLICABLE

non

## 7. EVALUATION DE L'EFFICACITE

### 7.1. DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE

*Evaluation de l'efficacité : exposer précisément la ou les mesures du critère d'évaluation principale et des critères d'évaluation secondaires au cours de la recherche  
Ici l'évaluation de l'efficacité sera dépendante des enregistrements EEG, et de la présence ou non de certains patterns spécifiques liés aux actes moteurs réalisés au cours de l'expérimentation. Si ces composantes cérébrales motrices sont toujours présentes lors des différents dosages d'anesthésie, alors nous pourrons évaluer l'influence du propofol sur ce qu'on mesure.*

## 7.2. METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE L'EFFICACITE.

*Décrire et justifier le calendrier des paramètres utilisés pour juger de l'efficacité du traitement à l'étude. Analyse de l'EEG offline, post expérimentation*

## 8. EVALUATION DE LA SECURITE

### 8.1. DESCRIPTION DES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE

*L'investigateur doit ici préciser si des données cliniques, biologiques, d'imagerie ou d'autre type seront spécifiquement recueillies dans le cadre de la surveillance du patient.*

*Surveillance standard effectuée lors d'une AG*

*L'investigateur doit justifier que les patients seront suivis de façon adéquate pour juger de la sécurité de l'étude en cas de risque identifié (exemple NF, suivi d'imagerie, échographie...) et fournir au promoteur des données récentes de la littérature concernant la sécurité de l'étude.*

### 8.2. METHODES ET CALENDRIER PREVUS POUR MESURER, RECUEILLIR ET ANALYSER LES PARAMETRES D'EVALUATION DE LA SECURITE

*L'investigateur doit ici préciser si le recueil des informations sur la sécurité du patient sera effectué :*

- de manière systématique (n° de la visite) ou non systématique (à préciser)
- par téléphone, par consultation ou par un autre moyen (à préciser)

*L'investigateur doit proposer la durée de suivi des patients dans l'éventualité de la survenue retardée de certains effets indésirables. Cette durée doit être justifiée par des données telles que des données pharmacocinétiques, de toxicité retardée attendue, de tératogénicité...*

### 8.3 PROCEDURES MISES EN PLACE EN VUE DE L'ENREGISTREMENT ET DE LA NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

#### 8-3-1 DEFINITIONS

Un événement indésirable est une manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Un **effet indésirable** est une réaction nocive et non voulue, liée à un médicament expérimental, se produisant à la posologie normalement utilisée chez l'homme.

Un **événement indésirable grave ou effet indésirable grave (EIG)** est un événement ou un effet ayant pu contribuer au décès du patient, à la mise en jeu de son pronostic vital, à son hospitalisation ou à la prolongation de son hospitalisation, à une incapacité ou à un handicap important ou durable, ou se traduire par une anomalie ou une malformation congénitale

**La liste des effets indésirables attendus** liée à l'étude ,est établie à partir du document de référence. Lié à l'anesthésie générale au propofol: dépression respiratoire, perte de conscience complète

Un EIG est inattendu (EIGI) lorsqu'il ne figure pas sur cette liste.

**Un fait nouveau** peut être : fréquence inattendue d'un EIG attendu, événement indésirable grave lié à la procédure de l'essai, efficacité insuffisante dans les maladies à pronostic vital, données non cliniques.

### 8-3-2 DOCUMENT DE REFERENCE PERMETTANT DE DEFINIR LE CARACTERE ATTENDU D'UN EIG

*Le document de référence est soit la brochure « investigateur » soit le RCP du produit (s'il dispose d'une AMM). Ce document doit être daté et remis à jour régulièrement. Préciser son origine. RCP propofol*

### 8-3-3 LISTE DES EFFETS INDESIRABLES ATTENDUS AVEC LE TRAITEMENT A L'ETUDE ET LE CAS ECHEANT AVEC LE COMPARATEUR

*Elle est établie à partir du document de référence.*

*Si la sévérité des effets fait référence à une classification, celle-ci doit être précisée en clair (ex CTC...)*

*En cas de comparateur, la liste des effets attendus avec le comparateur doit figurer également.*

*Si des évènements sont attendus en raison du contexte de la pathologie étudiée et ne font pas l'objet d'une déclaration systématique, ils doivent être précisés en clair et justifiés.*

*Rajouter 4.9 du RCP*

### 8-3-4 TRANSMISSION DES EIG ET FAITS NOUVEAUX

Dès qu'un investigateur prend connaissance d'un EIG ou d'un fait nouveau, il le déclare sans délai au promoteur en faxant la fiche de déclaration d'EIG (voir annexe) au **03 83 32 33 44**.

- S'il s'agit d'un effet indésirable grave inattendu (EIGI) ou si c'est un fait nouveau, le promoteur entre en contact avec l'investigateur pour rédiger un rapport initial qui sera transmis à l'ANSM, au CPP, à l'investigateur coordonnateur et à l'ANSM dans les 7 jours en cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital, sinon dans les 15 jours.

Lorsque l'évènement n'est pas résolu à la date d'envoi du fax, l'investigateur est tenu d'envoyer un rapport complémentaire afin de documenter l'évolution ou de réactualiser les données manquantes.

- S'il s'agit d'un effet indésirable grave attendu, il sera colligé par le promoteur en vue de la rédaction des rapports annuels de sécurité.

### 8-3-5 TRANSMISSION DES EFFETS INDESIRABLES NON GRAVES

Ils feront l'objet d'un recueil systématique dans le CRF et seront à disposition du responsable de la vigilance pour toute évaluation de la sécurité en cours d'étude et lors de la rédaction du rapport final. Leur description indiquera la date de survenue et de résolution ainsi que le grade établi selon *une classification définie* le cas échéant.

## 8.4. MODALITES ET DUREE DE SUIVI DES PERSONNES SUITE A LA SURVENUE D'EVENEMENTS INDESIRABLES

Lorsque un évènement indésirable grave persiste, y compris après la fin de l'étude, l'investigateur suivra le patient jusqu'à ce que l'évènement soit considéré comme résolu et transmettra les données de suivi au promoteur.

## **8.5. COMITES SPECIFIQUES DE LA RECHERCHE (VARIABLE SELON LES PROTOCOLES)**

### **8.5.1 COMITE DE PILOTAGE**

*Si l'étude prévoit un comité de pilotage, le décrire suivant les consignes ci-dessous :*

Il sera constitué des initiateurs cliniciens du projet, du biostatisticien en charge du projet, des représentants du promoteur.

Il définira l'organisation générale et le déroulement de la recherche et coordonnera les informations. Il déterminera initialement la méthodologie et décidera en cours de recherche des conduites à tenir dans les cas imprévus, surveillera le déroulement de la recherche en particulier sur le plan de la tolérance et des évènements indésirables.

NA

### **8.5.2 COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT (CSI)**

*Si l'étude porte sur un produit de santé, décrire le CSI suivant les consignes ci-dessous :*

Toute recherche portant sur un produit de santé doit prévoir la mise en place d'un Comité de surveillance indépendant. S'il est décidé de ne pas créer un tel comité, le protocole doit en donner la justification en vue de la demande d'autorisation à l'Autorité Compétente.

Le CSI a une fonction consultative et décisionnelle lorsque le promoteur fait appel à lui sur des points médicaux tels que la tolérance et les évènements indésirables. Il est constitué de personnes extérieures à la recherche dont nécessairement un clinicien spécialiste de la pathologie étudiée et un pharmacologue/ pharmacovigilant et selon le protocole un méthodologiste/biostatisticien. Les modalités de fonctionnement devront être précisées dans le protocole.

Nombre de membres, rythme des réunions, modalités (réunions téléphoniques ou physiques).

NA

### **8.5.3 COMITE INDEPENDANT D'EVALUATION DES EVENEMENTS CRITIQUES**

*Si un comité indépendant d'évaluation des évènements critiques est constitué, le décrire en suivant les consignes ci-dessous :*

Dans certaines recherches, il pourra être institué un Comité Indépendant d'Evaluation des Evènements Critiques. Ce comité sera constitué d'experts extérieurs à la recherche dont au moins un méthodologiste ou un biostatisticien.

Celui-ci sera chargé de valider de manière indépendante des investigateurs et de manière homogène, en insu des traitements administrés ou procédure suivie, les critères d'évaluation cliniques, biologiques, endoscopiques, échographiques, anatomopathologiques, etc..., nécessaires pour valider les critères d'évaluation principaux.

NA

## **8.6 RAPPORTS DE SECURITE**

- **Rapports annuels de sécurité :** le promoteur rédige les rapports annuels de sécurité et les transmet à l'ANSM, au CPP et à l'investigateur coordonnateur. L'investigateur coordonnateur transmettra au promoteur toutes les données nécessaires à la rédaction de ce rapport.
- **Rapport final :** il est rédigé par le promoteur et l'investigateur coordonnateur dans un délai d'un an après la fin de l'étude. Tous les investigateurs sont informés des résultats de l'étude. Un résumé est adressé à l'ANSM par le promoteur.

## 9. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

### 9.1 RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE

#### 9.1.1 RECUEIL DES DONNEES

Un cahier d'observation (CRF) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le CRF. Il doit comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole et toutes les données nécessaires aux analyses statistiques, et déceler les écarts majeurs au protocole.

La/les personne(s) responsable(s) du remplissage des CRF (investigateur, ARC...) devra /devront être définie(s) et est/sont identifiée(s) dans le tableau de délégations des responsabilités de chaque centre (conservé dans le classeur investigateur).

Préciser sur quel support se fera la collecte des données : cahiers d'observation papier ou électronique.

Si cahier d'observation papier, rappeler les règles de remplissage : papier

Les données devront être copiées de façon nette et lisible.

Les données manquantes seront notifiées.

Les données erronées seront clairement barrées et les nouvelles données copiées à coté avec la date et les initiales du correcteur.

#### 9.1.2 CODAGE DES DONNEES

En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude.

#### **IMPORTANT – Règle de codage des patients :**

Nous appliquerons les recommandations de la CNIL pour l'identification des patients : aussi, nous nous limiterons aux seules initiales, c'est à dire la première lettre du nom et du prénom, complétées par un numéro attribué à l'inclusion du patient. Si le recours à la date de naissance est justifié, nous nous limiterons aux mois et année de naissance (le jour est trop identifiant).

Ce code sera la seule information qui figurera sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettra de rattacher à posteriori le CRF au patient. L'identité des patients sera maintenue confidentielle par ces mêmes règles de codage sur tout autre document relatif au patient (fiche EIG, questionnaire patient, fiche de dispensation de traitement...)

## 9.2 STATISTIQUES

### 9.2.1. DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES, Y COMPRIS DU CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIAIRES PREVUES

MOYENNAGE DE TOUS LES ESSAIS PAR PATIENT ET GRAND MOYENNAGE DE TOUS LES PATIENTS  
ANALYSE INTERMEDIAIRE TOUS LES 5 PATIENTS SI BESOIN D'AUTRES PATIENTS EN PLUS (ETUDE PRELIMINAIRE)

### 9.2.2 NOMBRE PREVU DE PERSONNES A INCLURE DANS LA RECHERCHE, AVEC SA JUSTIFICATION STATISTIQUE (ETUDE PRELIMINAIRE)

### 9.2.3. DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU QUANTITATIF ET QUALITATIF, PRESENCE NON PRESENCE, TEST DE FRIEDMAN NON PARAMETRIQUE SUR LES VALEURS QUANTITATIVES

### 9.2.4. CRITERES STATISTIQUES D'ARRET DE LA RECHERCHE ETUDE PRELIMINAIRE, ON ARRETERA PAS AVANT D'AVOIR ASSEZ DE SUJET POUR CONCLURE SUR NOTRE HYPOTHESE

#### 9.2.5. METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDES

- Perdus de vue
- Arrêts prématurés
- Données manquantes
- ...

On évince les essais mal fait

On remplace par un autre patient en cas d'arrêt ou de signaux étranges

#### 9.2.6. GESTION DES MODIFICATIONS APORTEES AU PLAN D'ANALYSE DE LA STRATEGIE INITIALE REEXPLIQUER CE QU'ON CHANGE DANS LE PROTOCOLE

#### 9.2.7. CHOIX DES PERSONNES A INCLURE DANS LES ANALYSES. TOUS LES SUJETS QUI ONT REUSSI LA TACHE ET QUI ONT UN EEG EXPLOITABLE

## 10. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci, et, le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le promoteur et les autorités de tutelle pourront demander un accès direct au dossier médical ou autre document source pour vérification des procédures et/ou des données de l'essai clinique, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

Les données recueillies lors de l'essai pourront faire l'objet d'un traitement informatique, en conformité avec les exigences de la CNIL (conformité à la méthodologie de référence MR001).

*En fonction de chaque protocole*

## 11. CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

### 11.1 MONITORING DE L'ESSAI

*Ce paragraphe doit être adapté au protocole par les Chefs de Projet*

Le monitoring sera assuré par la cellule promotion de la DRI de Nancy

Un attaché de recherche Clinique (ARC) se rendra régulièrement sur chaque site afin de procéder au contrôle qualité des données rapportées dans les cahiers d'observations (CRFs).

L'ARC vérifie que la recherche se déroule selon le protocole prévu en accord avec la réglementation en vigueur et s'assure également que les CRFs contiennent toutes les informations demandées.

Le CRF de chaque patient doit être en adéquation avec les documents sources (=dossier patient). A cette occasion l'ARC devra avoir accès aux cahiers d'observations, aux dossiers médicaux et à tous les documents de l'étude. L'ARC est tenu à la confidentialité quant aux informations auxquelles il accède.

La fréquence des visites dépendra du nombre de patients inclus, du rythme d'inclusion et des difficultés constatées lors de la réalisation de l'étude et sera définie par le promoteur de l'étude selon un plan de monitoring.

Une première visite sera systématiquement programmée après la 1<sup>ère</sup> ou la 5<sup>ème</sup> inclusion dans un centre investigateur. *(Doit être adapté au protocole par les Chefs de Projet)*

Les visites de monitoring sur sites seront organisées après rendez vous avec un investigateur référent, et tout autre acteur impliqué (pharmacien, TEC, IRC...) le cas échéant.

Le protocole a été classé\* en risque [ ] par le promoteur impliquant un niveau\*\* [ ] de monitoring. Par conséquent les ARCs réaliseront le monitoring \_\_\_% des dossiers

Le monitoring sera effectué sur les points de base suivant :

- Le respect des critères d'éligibilité
- Le critère d'évaluation principal
- Le respect du calendrier (examens et visites majeurs)
- Les données de sécurités (EIG/EI)

Certains items seront néanmoins vérifiés pour la totalité des patients, notamment :

- La présence des consentements éclairés signés,
- L'existence du patient et la mention dans le dossier médical de sa participation à la recherche

*\*Risque A : risque prévisible faible ou négligeable  
Risque B : risque prévisible proche de celui des soins usuels  
Risque C : risque prévisible élevé  
Risque D : risque prévisible très élevé*

*\*\* Niveau minimal  
Niveau intermédiaire  
Niveau élevé*

En fonction des rapports de monitoring le chef de projet se réserve le droit de modifier le plan de monitoring prévu au départ.

L'investigateur sera alors informé par mail de cette modification.

## **12. ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**

### **12.1 DOCUMENT D'INFORMATION ET CONSENTEMENT ECLAIRE**

*Décrire en détail les modalités de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche et la justification de l'inclusion de personnes mentionnées aux articles L. 1121-5 à L. 1121-8 du code de la santé publique (personnes vulnérables), notamment lorsque la recherche est mise en œuvre dans des situations d'urgence mentionnées à l'article L. 1122-1-2 du même code*  
*On n'inclut que des patients adultes, majeures, pleinement consentantes et à l'exclusion des patients vulnérables ou mineurs.*

Pour les mineurs, le consentement des 2 parents est requis sauf cas particuliers décrits dans les textes de loi. NA

**Ce paragraphe doit être adapté au protocole par l'investigateur**

### **Le document d'information**

Les patients pourront participer à cette étude seulement s'ils ont donné leur consentement par écrit. Au préalable ils auront reçu une information orale et écrite de la part du médecin investigateur sur : le but de cette étude, la durée de leur participation, les procédures qui seront suivies, les bénéfices, les risques prévisibles, la confidentialité des données, la couverture par une assurance, la prise en charge des frais liés à cet essai.

L'ensemble de ces informations sera résumé sur un document d'information remis à chaque patient.

### **Le consentement éclairé :**

Le formulaire de consentement sera signé en deux exemplaires par le sujet et le médecin investigateur.

Ce document sera remis au patient.

L'investigateur conservera le deuxième exemplaire pendant un minimum de 15 ans. RAJOUTER

## **12.2 SOUMISSION DU PROTOCOLE AU CPP ET A L'AUTORITE COMPETENTE**

Le promoteur de l'étude s'engage à soumettre ce protocole au CPP concerné en accord avec la législation en vigueur. Le promoteur demandera également l'autorisation de l'étude à l'ANSM avant le démarrage du projet

## **12.3 MODIFICATION DU PROTOCOLE**

Le DRI doit être informé de tout projet de modification du protocole par l'investigateur coordonnateur avant sa mise en œuvre.

Les demandes de modifications substantielles seront adressées par le promoteur pour autorisation ou information auprès de l'ANSM et/ou CPP concerné conformément à la loi 2004-806 du 9 août 2004 et cela avant la mise en œuvre de la modification.

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée

Les formulaires d'information et recueil du consentement patient devront faire l'objet des modifications nécessaires.

## **12.4 FICHER DES PERSONNES SE PRETANT AUX RECHERCHES BIOMEDICALES (SI APPLICABLE)**

Les personnes participant à cette étude seront inscrites dans le fichier national des personnes se prêtant aux recherches biomédicales par les investigateurs.

Les personnes de cette étude bénéficieront d'une indemnisation à hauteur de \_\_\_\_€.

## **12.5 CLASSEMENT ET ARCHIVAGE**

Les documents d'une recherche entrant dans le cadre de la loi sur les recherches biomédicales doivent être archivés par toutes les parties pendant une durée de 15 ans après la fin de la recherche **(Doit être adapté au protocole par les Chefs de Projet)**

## 12.6 INSPECTION / AUDIT

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu par les autorités de tutelle

Note : Une inspection est un contrôle officiel assuré par les autorités de Tutelles dans le but est d'évaluer la recevabilité des données cliniques, de vérifier le respect de la législation et l'absence de fraude.

Les inspecteurs vérifient les documents, les moyens logistiques, les enregistrements et toute autre ressource que les autorités considèrent comme associés à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur les lieux même de l'essai, chez le promoteur et/ou dans les locaux de l'organisme prestataire de service (CRO) ou dans d'autres établissements jugés pertinents.

## 13. FINANCEMENT ET ASSURANCE

### 13.1 ASSURANCE

Le promoteur assure le financement de l'étude et souscrit une police d'assurance garantissant les conséquences pécuniaires de sa responsabilité civile, conformément à la réglementation.

### 14.2 BUDGET DE L'ETUDE

*Détailler les surcoûts du projet et les modalités de prise en charge financière*

### **JOINDRE IMPERATIVEMENT LA GRILLE BUDGETAIRE (fichier excel)**

Détailler les financements et cofinancement du projet – joindre toutes les attestations (fourniture des unités de traitement, du DM...)

## 14. REGLE RELATIVE A LA PUBLICATION

### *RAPPORT D'ETUDE ET PUBLICATIONS*

Le rapport final de la recherche sera écrit en collaboration par le coordonnateur et la personne responsable de l'analyse des données.

Ce rapport sera soumis à chacun des investigateurs pour avis. Une fois qu'un consensus aura été obtenu, la version finale devra être avalisée par la signature de chacun des investigateurs et adressée au promoteur dans les meilleurs délais après la fin effective de la recherche.

Le CHU de Nancy est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

Le CHU de NANCY doit être mentionnée comme étant le promoteur de la recherche biomédicale et comme soutien financier le cas échéant.

Modèle d'écriture de l'adresse du CHU de Nancy dans les publications :

**CHU Nancy, département /service, Nancy, F-54000, France.**

## 15. LISTE DES ANNEXES, LE CAS ECHEANT.

Le protocole doit contenir en annexe toutes les informations concernant les circuits spécifiques prévus pour la recherche selon sa nature : annexe pharmaceutique pour une recherche biomédicale, annexe biologique, virologique....

Si des échelles d'évaluation ou des questionnaires (qualité de vie...) sont utilisés, ils doivent également y être présentés.

- *les formulaires de déclaration d'EIGs + Grille des EIG établie par le service de pharmacovigilance*
- *RCP*
- *Questionnaires, scores.....*

**NE PAS METTRE LES FORMULAIRES D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENTS EN ANNEXES**

**E**

**Consentement éclairé**



Identifiant du participant : .....

Contact : Sébastien Rimbert – LORIA Nancy – [sebastien.rimbert@inria.fr](mailto:sebastien.rimbert@inria.fr)

## Consentement éclairé

Cher participant,

Vous vous êtes porté(e) volontaire pour participer à cette étude. Vous trouverez ci-dessous des informations concernant vos droits ainsi que le déroulement de l'expérience qui va suivre. S'il vous plaît, veuillez lire attentivement les paragraphes suivants.

### **Mesure de l'activité cérébrale durant l'exécution et l'imagination d'un mouvement volontaire**

#### 1. Objectif de l'étude

Les Interfaces Homme Machine (BCI, *Brain Computer Interface*), dont le but est de pouvoir interagir avec un équipement informatique uniquement à l'aide de l'activité cérébrale, sans utilisation de l'activité musculaire, est un champ de recherche émergent. Bien qu'étant extrêmement prometteuses (en particulier dans le domaine de la médecine), les BCI demeurent, à ce jour, très peu utilisées hors des laboratoires. Pourtant, elles offrent de nouvelles possibilités d'interactions avec une interface numérique, basées sur l'utilisation de l'activité cérébrale captée, par exemple, via la technique d'électroencéphalographie (EEG).

Cette technologie demande alors à son utilisateur de contrôler sa propre activité cérébrale pour envisager de contrôler certaines actions. Cependant, le fonctionnement cérébral durant l'exécution d'un mouvement ou l'imagination de celui-ci est encore mal compris.

L'objectif de cette étude est donc de comprendre quelles sont les processus physiologiques qui sous-tendent une activité motrice volontaire, ainsi que l'imagination de celle-ci.

## 2. Déroulement de l'étude

Cette étude se déroulera en plusieurs sessions au cours desquelles vous devrez réaliser un mouvement puis l'imager. De plus, il vous sera demandé de remplir différents questionnaires qui nous permettront de faire évoluer le dispositif testé. Pour ces tests, il n'existe pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ainsi, il vous sera demandé de les remplir le plus sincèrement possible.

Au début de la session, on vous équipera d'un casque composé d'électrodes qui nous permettra d'enregistrer votre activité cérébrale afin que nous puissions la corrélérer avec vos intentions de mouvement. Cette installation durera environ 20 à 30 min. L'expérience en elle-même durera environ 1h. L'expérimentateur sera à vos côtés dans la salle d'expérimentation tout au long de l'expérience, et sera donc à votre disposition si vous avez des questions, et ce à n'importe quel moment.

## 3. Les risques et effets secondaires

Cette étude est basée sur la connaissance de l'expérimentateur en charge de l'étude. De plus, elle est indolore et sans danger pour le participant. La participation à cette expérience ne vous fait courir aucun risque spécifique, et aucun effet secondaire n'a été rapporté.

**Important:** Veuillez informer l'expérimentateur aussi tôt que possible si vous êtes malade ou sous traitement. De plus, si vous avez déjà fait une crise d'épilepsie, veuillez le signaler à l'expérimentateur dès le début de l'expérience. Si vous avez des questions à ce sujet, veuillez contacter l'expérimentateur.

#### 4. Cessation de l'expérience

Vous êtes en droit d'annuler n'importe quand, sans en indiquer la raison. La participation est entièrement volontaire et sans obligation. Suspendre l'expérience ne pose pas d'inconvénient.

Pendant l'expérience, vous avez de multiples moments pendant lesquels vous pouvez faire une pause. Cependant, dans la mesure du possible, vous ne pourrez pas aller aux toilettes tant que vous serez porteur du casque. Si, à n'importe quel moment pendant l'expérience, vous ressentez un inconfort, veuillez en informer immédiatement l'expérimentateur.

#### 5. Enregistrements

Dans le cadre de cette étude, afin d'en contrôler le bon déroulement et de collecter au mieux les données, il est possible que soit effectué un enregistrement vidéo et audio de la séance. De plus, une trace de l'activité EEG pourra être archivée. Nous aimerions pouvoir utiliser ces enregistrements, avec votre permission, à des fins de formation et/ou de présentations scientifiques. Il n'est cependant pas nécessaire de consentir à ce volet pour participer au présent projet. Si vous refusez, les enregistrements vous concernant seront détruits à la fin du projet dans le respect de la confidentialité.

Nous autorisez-vous à utiliser ces enregistrements à des fins de formations ou de présentations scientifiques et à les conserver avec vos données de recherche?

Oui

Non

#### 6. Confidentialité

Les dispositions prises concernant la protection des données seront respectées. Vos données personnelles ne seront pas divulguées à une tierce personne. Nous rendons anonymes les données collectées, et ne les traitons et les publions que dans cette condition.

## 7. Déclaration

Veillez approuver, grâce à votre signature, la déclaration suivante :

«Je soussigné(e) ....., certifie que l'expérimentateur de cette étude m'a informé(e) des points décrits ci-dessus. J'ai lu et compris ce communiqué. Je suis d'accord avec chacun des points. J'autorise que les données acquises pendant cette expérience soient analysées dans un but scientifique et publiées. J'ai été informé(e) de mes droits en tant que sujet de l'expérience et sur la participation volontaire à cette étude. »

Fait à ....., le .....

Signature :



# F

## La boîte OpenViBe *Anesthesia* *simulator*

---

data.txt

---

```
dofile"F:/openvibe-beta/openvibe/dist/share/openvibe/plugins/stimulation/luastimulator-stim-codes.lua"
```

```
function initializebox
```

```
    number_of_trials = box:get_setting2
    baseline_duration = box:get_setting3
    wait_for_beep_duration = box:get_setting4
    end_of_trial_min_duration = box:get_setting5
```

```
--    box:log"Info", "Classes : ".. tostringfirst_class ..", ".. tostringsecond_class
```

```
end
```

```
function processbox
```

```
    local t=0
```

```
    -- manages baseline
```

```
    box:send_stimulation1, OVTk_StimulationId_ExperimentStart, t, 0
    t = t + 5
```

```
    box:send_stimulation1, OVTk_StimulationId_BaselineStart, t, 0
    box:send_stimulation1, OVTk_StimulationId_Beep, t, 0
    t = t + baseline_duration
```

```
    box:send_stimulation1, OVTk_StimulationId_BaselineStop, t, 0
    box:send_stimulation1, OVTk_StimulationId_Beep, t, 0
    t = t + 5
```

```
    -- manages trials
```

```
    for i = 1, number_of_trials do
```

```
-- first display cross on screen

box:send_stimulation1, OVTK_GDF_Start_Of_Trial, t, 0
box:send_stimulation1, OVTK_GDF_Cross_On_Screen, t, 0
t = t + wait_for_beep_duration

-- ends trial

box:send_stimulation1, OVTK_GDF_End_Of_Trial, t, 0
t = t + end_of_trial_min_duration

end

-- send end for completeness
box:send_stimulation1, OVTK_GDF_End_Of_Session, t, 0
t = t + 5

box:send_stimulation1, OVTK_StimulationId_Train, t, 0
t = t + 1

-- used to cause the acquisition scenario to stop
box:send_stimulation1, OVTK_StimulationId_ExperimentStop, t, 0

end
```

---

G

Article soumis à la conférence System  
Man and Cybernetics

# Modulation of beta power in EEG during discrete and continuous motor imageries

Sébastien Rimbart<sup>\*,†,‡</sup>

Laurent Bougrain<sup>†,\*,‡</sup>

Cecilia Lindig-León<sup>\*,†,‡</sup>

Guillaume Serrière<sup>\*,†,‡</sup>

<sup>\*</sup>Neurosys team

Inria

Villers-lès-Nancy, F-54600, France

<sup>†</sup>Artificial Intelligence and Complex Systems

Université de Lorraine, LORIA, UMR 7503,

Vandœuvre-lès-Nancy, F-54506

<sup>‡</sup>Neurosys team

CNRS, LORIA, UMR 7503,

Vandœuvre-lès-Nancy, F-54506

**Abstract**—Motor imagery modifies the neural activity within the primary sensorimotor areas of the cortex in a similar way as a real movement. More precisely, beta oscillations (18-25 Hz), which are often considered as a sensorimotor rhythm, show that the amplitude of brain oscillations is modulated before, during, and after a motor imagery. A large number of *Brain-Computer Interfaces* (BCIs) are based on the detection of motor imagery related features in the electroencephalographic signal. In most BCI experimental paradigms, subjects realize continuous motor imagery, i.e. a prolonged intention of movement, during a time window of a few seconds. Then, the system detects the movement based on the *event-related desynchronization* (ERD) and the *event-related synchronization* (ERS) principles. This study shows that a discrete motor imagery, corresponding to a single short motor imagery, would allow a better detection of ERD and ERS patterns than a continuous motor imagery. Indeed, the results of experiments involving 11 healthy subjects suggest that a continuous motor imagery generates a later ERS as well as a more variable and less detectable ERD than discrete motor imagery. This finding suggests an improved experimental paradigm.

**Index Terms**—Motor imagery, beta band, event-related synchronization, event-related desynchronization, Brain-computer interfaces

## I. INTRODUCTION

Electroencephalography (EEG) is a powerful brain imaging technique to detect neuronal activity with millisecond precision by measuring on the scalp the electric potential of the activity of neural populations. According to Hans Berger's observations, EEG signals can be described in terms of neural oscillations i.e. brain rhythms [1]. Oscillatory brain activity is usually divided into several rhythms associated to specific frequency bands: delta (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) and gamma (30-70 Hz) [2]. Based on external or internal events, the power of the different rates can vary over time. Hence, it is useful to obtain information on the power of each frequency band in a given time window.

In 1949, Jasper and Penfield showed that the power of brain oscillations in the beta band is modulated during a real movement [3]. Since then, numerous studies have been dealing with the changes arising before, during and after a movement. Indeed, before a movement, compared to a state of rest, firstly there is a gradual decrease of power in the beta band of the electroencephalographic signal, called *event-related desynchronization* (ERD). Secondly a minimal power level is maintained while the effector is present in the

movement. Finally, from 300 to 500 milliseconds after the end of the movement there is an increase of power called *event-related-synchronization* (ERS) or post-movement beta rebound [4] with a duration of about one second. The beta band is not the only one to be modulated during a movement. Indeed, the alpha and gamma rhythms vary as well.

ERD and ERS patterns were not only observed during a voluntary movement. During a passive movement [5], an observation of a movement by a third person [6], a kinesthetic illusion [7], a stimulation of the median nerve [8] or an imagination of movement [9]–[11], also referred as a MI, ERD and ERS patterns are also present. According to Jeannerod [12], MI represents the result of conscious access to the content of the intention of a movement, which is usually performed unconsciously during movement preparation [13]. MI is the ability to imagine performing a movement without executing it [14]. The claim that MI has particularity to access the motor programming processes without the actual movement execution based on the assumption that MI includes the covert stimulation of the movement. MI can be subdivided into two different modes, namely the visual-motor mode and the kinesthetic mode of imagery [15]. Indeed, the imagination of the realization of a movement generates an ERD in contralateral sensorimotor area, which is similar to the one observed during the preparation of a real movement. Although several studies showed an activity uniquely in the contralateral area [16], other studies do not support this hypothesis [17]. After the end of a MI, the activity in beta band recovers faster and the post-movement beta rebound appears.

Emergence of ERD and ERS patterns before, after and during a MI is extensively studied in the *Brain-Computer Interface* (BCI) domain [18] to define detectable commands for the system. Hence a better understanding of these processes can allow to design better interfaces between a brain and a computer system, and can also play an important role in the recovery of the motor capacity after neurological damage. For example MI training is a promising approach in facilitating paretic limb recovery [19]. Another example of disease is amyotrophic lateral sclerosis which involves a steady progressive degeneration of motor neurons leading to an inability of the brain to control movements. In the final stage of this disease, patients become totally paralyzed and are hence unable to

communicate. BCIs can be designed to partially recover the lost motor functions. Today, most of the paradigms based on MIs require the subject to perform the movement several times within the predefined time interval. In this study, such a task is commonly referred to as a continuous motor imagery (CMI). However, when the subject realizes the same movement several times, the ERD and ERS patterns are modified. In fact, a simple short MI, referred to this article as a discrete motor imagery (DMI), can be more relevant to detect the ERD and the ERS. Thus, the goal of this study is to analyze and compare the ERD and ERS power of a continuous motor imagery with a discrete one.

In the next section, we present the experimental paradigm. We recorded EEG signals from 11 healthy volunteers who carried out discrete and continuous motor imageries of an isometric flexion movement of the index finger of the right hand. Next, in section III, we present the grand average and individual dynamics of ERDs and ERSs, and perform statistical tests on latency and amplitude of our three conditions: (i) real movement, (ii) imagination of a discrete movement and (iii) imagination of a continuous movement.

## II. MATERIAL AND METHODS

Our first objective is to show the differences in terms of latency and amplitude of ERD and ERS between a real movement, a CMI, and a DMI. Our hypothesis is that a DMI could be more visible in EEG signals than the CMI usually used in BCI interaction.

### A. Participants

11 right-handed healthy volunteer subjects took part in this experiment (4 men and 6 women, from 19 to 43 years old). They had no medical history which could have influenced the task such as diabetes, peripheral neuropathology, renal insufficiency, anti-depressant treatment or motor problem). This experiment follows the statements of the WMA declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects [20]. All subjects gave their agreement and signed the information consent before participating.

### B. Experimental tasks

Three tasks were proposed to the subjects and all of them concerning an isometric flexion of the right hand index. In the first task, the subjects have performed a real movement. For the second task, they have imagined a single movement. For the third task, they have imagined several continuous movements. The subjects were comfortably resting lying on a thin individual mat with a pillow under their head. Their eyes were closed and their arms lying on sides. Their right index fingers were resting on a computer mouse (Fig. 1).

1) *Real movement*: The first task consisted of an isometric flexion of the right index finger on a computer mouse. A low frequency beep indicated when the subject has to execute the task. The left-click is recorded as a trigger and has allowed to know exactly when the participant executes the real movement.

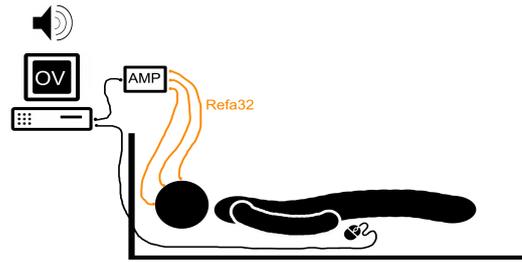


Fig. 1. Schematic representation of the experiment. A low frequency beep indicates the start of the (real or imagined) movement. A high frequency beep indicates the end of the continuous imagined movement. Depending on the experimental setup, the subject presses or imagines to press the button of the mouse. Nine electrodes collect electrical potentials. A Refa EEG acquisition system (AMP) amplifies the signals. The OpenViBE software (OV) records the digitalized potentials.

2) *Discrete imagined movement*: The second task was a DMI of the previous real movement. A low frequency beep indicated when the subject has to execute the task.

3) *Continuous imagined movement*: The third task was a CMI during four seconds of the real movement of the first task. More precisely, the subject imagined several (around four) flexions and extensions of the right index finger. This way, the DMI differed from the CMI by the repetition of the imagined movement. For this task, two beeps, respectively with low and high frequencies and separated by a four seconds delay, indicated the beginning and the end of the CMI.

### C. Protocol

Each of the three tasks introduced in section II-B corresponds to a session. The subjects completed three sessions the same day. All sessions were split into several runs to avoid fatigue and allow movements. Breaks of a few minutes were planned between sessions and between runs. Before each session, the task was described, and the subject practiced the tasks. At the beginning of each run, the subject remained relaxed for 30 seconds. The data recorded in this period was used as a baseline to compute the percentage of ERD or ERS.

Session 1 corresponding to real movements was split into 4 runs of 25 trials. Sessions 2 and 3 corresponding to discrete and continuous imagined movements, respectively, were split into 4 runs of 25 trials. Thus, 100 trials were realized by subjects for each task.

For sessions 1 and 2, the timing scheme of a trial was the same: one low frequency beep indicating the start followed by a rest period of 12-13 seconds. For session 3, a low frequency beep indicating the start during 4 seconds, followed by a rest period of 10 seconds. The end of the MI is announced by a high frequency beep (Fig. 2).

### D. Behavioral data

A custom-written scenario for OpenViBE [21] was designed to automate the generation of beeps, and to record triggers and EEG signals. The triggers corresponding to the left-click allowed us to detect potential behavioral errors. All non

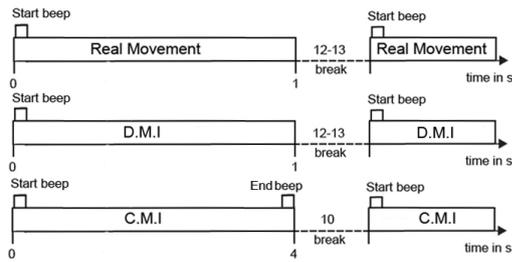


Fig. 2. Timing schemes of a trial for each task: Real Movement (top); Discrete Motor Imagery (middle); Continuous Motor Imagery (bottom).

realized movement were removed from the analysis. For all three tasks, we used a fixed preparatory period duration in which the subjects could anticipate the GO signal. To avoid this, we asked subjects to not anticipate the beep and informed them that their reaction time will not be studied. Nevertheless, all trials in which the reaction time was below to 200 ms were also removed. For each run, we eliminated the first trial because the first time the subjects hear the sound of the beep after the baseline they can be surprised.

### E. Electrophysiological data

EEG signals were recorded through the OpenViBE platform with a commercial REFA amplifier developed by TMS International. The EEG cap was fitted with 9 electrodes re-referenced with respect to the common average reference across all channels over the extended international 10-20 system positions. The selected electrodes are FC3, C3, CP3, FCz, Fz, CPz, FC4, C4, CP4. Skin-electrode impedances were kept below 5 k $\Omega$ . A matlab code computed the ERD/ERS using the “band power method” [4]. First, the EEG signal is filtered between 18-25 Hz (beta band) for all subjects using a 4th-order Butterworth band-pass filter. Then, the signal is squared for each trial and averaged over trials. Then it is smoothed using a 250-millisecond sliding window with a 100 ms shifting step. We have chosen a specific sliding window because the nature of the real and imagined movement, as well as the components ERD/ERS that underline them, require a short window. Finally, the averaged power computed for each window was subtracted and then divided by the power of the baseline (20 seconds before each run). This transformation is multiplied by 100 to obtain percentages. This process can be summarized by the following equation:

$$ERD/ERS\% = \frac{\overline{x^2} - \overline{BL^2}}{\overline{BL^2}} \times 100 \quad (1)$$

where  $\overline{x^2}$  is the average of the squared signal,  $\overline{BL^2}$  is the mean of a baseline segment taken at the beginning of the corresponding run, and ERD/ERS% is the percentage of the oscillatory power estimated for each step of the sliding window. It is done for all channels separately.

ERD and ERS are difficult to extract from the EEG signal. Indeed, the EEG signal expresses the combination of activity from a many neuronal sources. One of the most effective

and accurate technique used to extract events is the average technique [22]. This is the technique that we decided to use to represent the modulation of power of the beta rhythm during all three sessions (see Fig. 3).

In addition, we computed the topographic maps of the ERD/ERS% modulations for all subjects (see Fig. 4) and for a specific subject (see Fig. 5).

## III. RESULTS

### A. Behavioral results

As previously described, we remove from the analysis all the trials where the registered movements occur faster than 20ms, measured from the start sound signal. However, less than 5% of the total amount of trials were removed because the subjects anticipated the starting beep. For sessions 2 and 3, there is no mean to determine the quality of the imagery movement. To tackle this issue, the subjects had to globally evaluate this quality. If the subjective assessment of the session quality was poor the session was performed over again.

### B. Electrophysiological results

Once the behavioral answers were treated, ERD and ERS in beta band were computed for each subject. Then, a grand average was done over the 11 subjects. In our analysis we study the following two features: (i) the relative beta power averaged over the time window (is this true) for the electrode C3 and (ii) the topographic map built from the 9 selected electrodes. We compute the beta power for the electrode C3, since it is suitable for monitoring the right hand motor activity. We used a Friedman’s test to check that ERD and ERS were significantly and respectively different during the three conditions.

1) *Real movement*: Fig. 3 (top) illustrates appearance of a small ERD (around 10%) appearing before the end of the movement (i.e. the left-click). After the click, the power in the beta band increases around 80% during 700 ms. The evolution from ERD to ERS is fast (800 ms), and should be linked to the type of movement realized by the subjects. The ERD reaches its maximum one second after the starting beep and returns to the baseline 4 seconds after.

Subject 4 is a subject with an important beta rebound across all three sessions. The subject’s topographic map (Fig. 5) shows that in the case of a real movement, the ERS appears in the second after the Start beep. The desynchronization is not visible on the figure. First, because as seen previously, the ERD has a small power, and because it is very short. Then, 2 seconds after the Start beep, the ERS reaches its maximum (80%) and decreases. Finally, the ERS is more important on the area of the electrode C3. The topographic map of the grand average (Fig. 4) shows similar results than for subject 4. It shows that the ERS reaches the maximum 2 seconds after the Start beep. However, the ERS is also there around other electrodes, such as the ipsilateral one.

2) *Discrete motor imagery*: During a DMI, the desynchronization occurs later (Fig. 3, in the middle). The ERD appears 300 ms after the Start beep. The power is greater than 15%. The synchronization starts 900 ms after the Start beep and

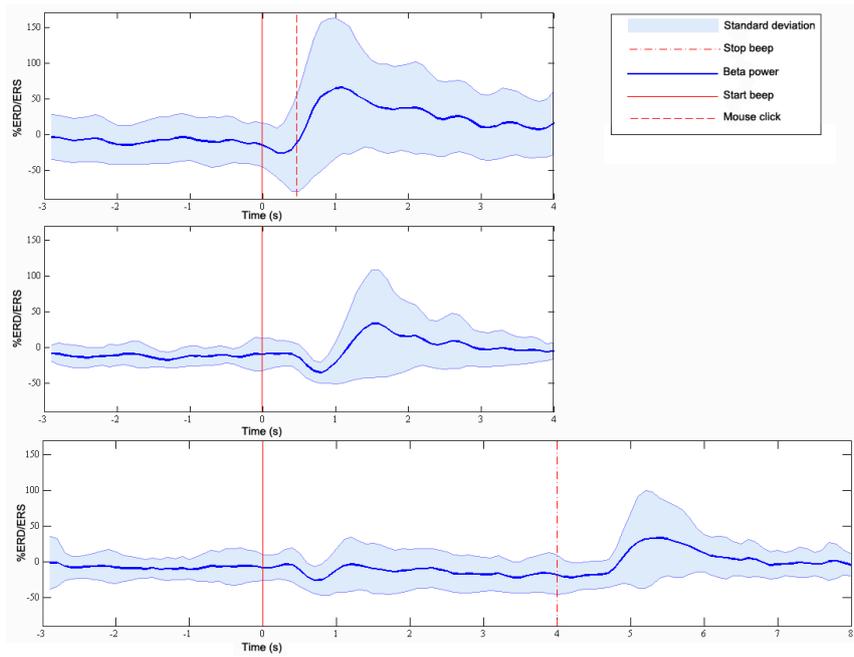


Fig. 3. Grand average ( $n = 11$ ) ERD/ERS% curves estimated for the real movement (top), the discrete motor imagery (middle) and the continuous motor imagery (bottom) within the beta band for electrode  $C_3$ .

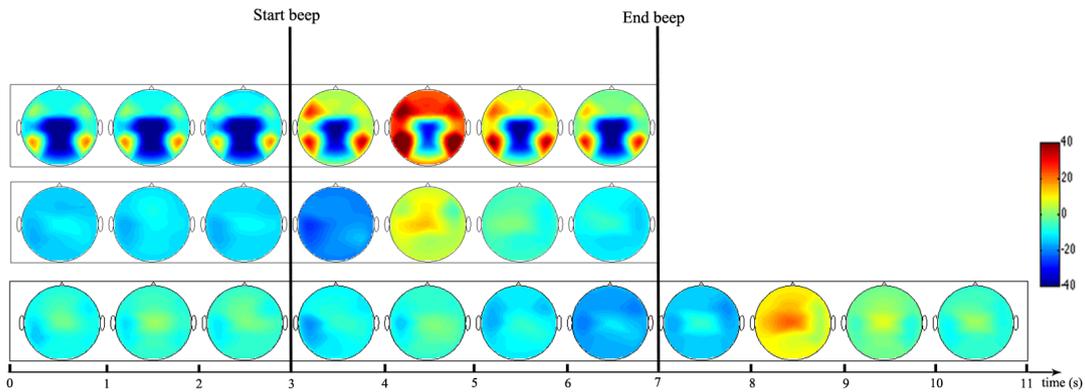


Fig. 4. Topographic map of ERD/ERS% (grand average,  $n=11$ ) in the beta band during real movement, (top) DMI (middle) and CMI (bottom). Red corresponds to a strong ERS (+40%) and blue to a strong ERD (-40%).

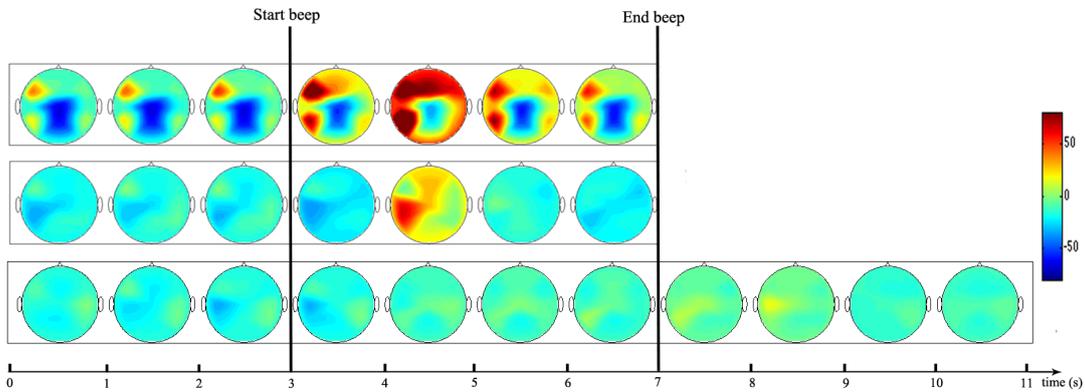


Fig. 5. Topographic map of ERD/ERS% of subject 4 in the beta band during real movement, (top) DMI (middle) and CMI (bottom). Red corresponds to a very strong ERS (+70%) and blue to a very strong ERD (-70%).

the beta rebound is reached 700 ms later. The ERS post-MI reaches 40%, which represents an increase of 65% compared to the desynchronization.

The topographic map of subject 4 (Fig. 5) shows a desynchronization around 20% over the C3 area. One second later, the beta rebound appears, and is more present around the C3 area. The beta rebound is shorter since 2 seconds after the Start beep, the brain oscillations return to the baseline level for all electrodes. The grand average (Fig. 4) shows substantially the same thing. Indeed, the ERD appears one second after the Start beep, then the beta rebound appears one second later. Nevertheless, the rebound is more spread around the central electrodes.

3) *Continuous motor imagery*: During the CMI, the subjects realized several movements in a time window of 4 seconds. The results of the grand average (Fig. 4) shows a global desynchronization during this time window. However, this ERD can be considered as the concatenation of several ERDs. Indeed, the first ERD (23%) is reached during the first second after the MI. Then the power increases and decreases again, being modulated during 3 seconds. Finally, the ERD lasts during the entire duration of the CMI i.e. 4 seconds. 800 ms after the Stop beep, there is an ERS until the appearance of the beta rebound (36%), around 1300 ms after the end of the CMI.

The topographic map shows that during the first second after the Start beep, an ERD is lightly visible, but then it is difficult to identify a synchronization or a desynchronization. This is particularly true for subject 4 (Fig. 5). It is hard to perceive a continuous desynchronization. Looking at the grand average (Fig. 4), the ERD is stronger but not continuous. In both cases, it is important to notice that the ERD is still there one second after the Stop beep. Then, one second later, the beta rebound appears, still with a stronger presence around the C3 area.

4) *Comparison between real movement, discrete motor imagery and continuous motor imagery*: If we compare the RM, the DMI and the CMI, we observe that the ERS is stronger for a real movement. Indeed, the beta rebound is 20% larger for a RM than for a MI. Although the ERS is stronger during a DMI than a CMI for some subjects. This result is not statistically significant according to the Friedman test. The ERD of a real movement is not strong compared to the one of a MI. For both DMI or CMI, the ERD is stronger and lasts longer. If we compare the ERD of a DMI and a CMI, the results show that the power of the ERD is greater for a DMI, even if it lasts less. However, this is predictable because during the CMI, the MI lasts during 4 seconds. Finally, the ERD of the DMI is stronger and less variable than the ERD of a CMI.

#### IV. DISCUSSION

The subjects carried out voluntary movements, DMI and CMI of an isometric flexion of the right hand index finger. Results show that the power of the beta rhythm is modulated during the three tasks. More particularly, the ERD produced by a DMI should be more easily detectable by a brain-computer

interface system than the ERD produced during a CMI. However, the comparison between ERSs is not significant, although some subjects have a stronger ERS during a DMI than a CMI.

##### A. Common average reference

There are several alternatives in the choice of the reference but none is completed. For our study, we used the average voltage of all electrodes. It's well known that a large number of electrodes allows to have a good estimation of the global average potential of the whole head [23]. Although we have no many electrodes, first our results are similar by using the method of the derivation and second the observations correspond to the literature. The choice of studying C3 without derivation is justified by the fact that we are interested to design a minimal system to detect ERD and ERS.

##### B. ERD/ERS modulation during real movements

The results are coherent with previous studies describing ERD/ERS% modulations during motor actions. First, we have a quick ERD in C3, starting before the beginning of the movement. Indeed, in most cases, the beta power is modulated one to two seconds before the movement [24]. The weakness of the ERD can be explained because the instruction was to be focused more on the precision than the speed of the movement [25]. However, although some subjects were making efforts to do a voluntary movement, we must consider that an isometric flexion movement on a mouse is a movement setting in the subject's memory. This can have an impact on the low ERD amplitude. We also showed that the beta rebound starts before the click. Since a mouse click, is a really fast movement, we expect that the beta rebound will appear fast as well [26]. However, some studies showed that performing faster movements would not influence the post-movement rebound period.

##### C. ERS modulation during motor imageries

The results show that the beta rebound is lower after a DMI or a CMI than after a real movement, what has been already demonstrated previously [27]. Although the beta rebound is stronger after a CMI than DMI for a few subjects. None plausible hypothesis confirm these first results.

##### D. ERD modulation during discrete motor imageries

When the subjects realized the CMI, the ERD was highly variable during the first 4 seconds. For some subjects, there are some intern-ERD and intern-ERS into this period. Normally, for continuous real movement, the ERD was sustained during the execution of this movement [28]. But, in our data it is possible to detect 3 or 4 ERD during the 4 seconds of CMI where the subject realized 3 or 4 motor imageries. This assumes that the ERD and ERS components overlap in time when we realize a CMI. Several studies already illustrate the concept of overlap of various functional processes constituting the beta components during real movements [29], [30]. Moreover, the beta rebound generated by a median nerve stimulation is reduced when the stimulation is made during different types of real or imagined hand movements [8], [27],

[31]. However, even if the components cancel each other out in the signal, it does not mean that the operation of the underlying processes are similarly affected. This interpretation assumes implicitly that the components are combining each other, which means that the temporal superposition of an ERD and an ERS would result in an intermediate amplitude signal. This could explain why the ERD during a CMI is less detectable and more variable than the ERD during a DMI. To validate this hypothesis, we are planning to realize a new study, to see how two fast-successive movements (or MIs) can affect the signal in the beta frequency band.

## V. CONCLUSION

This article studied the modulation of beta power in EEG during a real movement, a DMI and a CMI. We showed that during a real voluntary movement (e.g. isometric flexion of the right hand index finger) a low ERD appears before the end of the movement, and is followed by a rapid and powerful ERS. Subsequently, we showed that the ERD and ERS components are modulated by both a DMI and a CMI. The ERS is very similar in both cases but the ERD generated by a DMI is easier detectable. The ERD observed during a CMI seems to correspond to a succession of aborted ERDs and ERSs induced by several imagined movements. Thus, in future work, we suggest to ask the subject to perform a DMI. The ERD should be detected easier and faster by a BCI system.

## REFERENCES

- [1] H. Berger, "Über das elektroencephalogramm des menschen." *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 87, pp. 527–570, 1929.
- [2] R. Salmelin and R. Hari, "Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement," *Neuroscience*, vol. 60, no. 2, pp. 537–50, May 1994.
- [3] H. Jasper and W. Penfield, "Electrocorticograms in man: effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus." *Arch. Psychiatry Zeitschr. Neurol.*, vol. 83, pp. 163–174, 1949.
- [4] G. Pfurtscheller and F. H. Lopes da Silva, "Event-related eeg/meg synchronization and desynchronization: basic principles," *Clin Neurophysiol*, vol. 110, no. 11, pp. 1842–57, Nov 1999.
- [5] G. R. Müller, C. Neuper, R. Rupp, C. Keinrath, H. J. Gerner, and G. Pfurtscheller, "Event-related beta eeg changes during wrist movements induced by functional electrical stimulation of forearm muscles in man," *Neurosci Lett*, vol. 340, no. 2, pp. 143–7, Apr 2003.
- [6] P. Avanzini, M. Fabbri-Destro, R. Dalla Volta, E. Daprati, G. Rizzolatti, and G. Cantalupo, "The dynamics of sensorimotor cortical oscillations during the observation of hand movements: an eeg study," *PLoS One*, vol. 7, no. 5, p. e37534, 2012.
- [7] C. Keinrath, S. Wriessnegger, G. R. Müller-Putz, and G. Pfurtscheller, "Post-movement beta synchronization after kinesthetic illusion, active and passive movements." *Int J Psychophysiol*, vol. 62, no. 2, pp. 321–327, Nov 2006.
- [8] S. Salenius, A. Schnitzler, R. Salmelin, V. Jousmäki, and R. Hari, "Modulation of human cortical rolandic rhythms during natural sensorimotor tasks," *NeuroImage*, vol. 5, no. 3, pp. 221 – 228, 1997. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811997902615>
- [9] C. Neuper and G. Pfurtscheller, *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Event-related desynchronization*. Elsevier, 1999, ch. Motor imagery and ERD, pp. 303–325.
- [10] G. Pfurtscheller and T. Solis-Escalante, "Could the beta rebound in the eeg be suitable to realize a "brain switch"?" *Clin Neurophysiol*, vol. 120, no. 1, pp. 24–9, Jan 2009.
- [11] K. Nakagawa, Y. Aokage, T. Fukuri, Y. Kawahara, A. Hashizume, K. Kurisu, and L. Yuge, "Neuromagnetic beta oscillation changes during motor imagery and motor execution of skilled movements," *Neuroreport*, vol. 22, no. 5, pp. 217–22, Mar 2011.
- [12] M. Jeannerod, "Mental imagery in the motor context," *Neuropsychologia*, vol. 33, no. 11, pp. 1419–32, Nov 1995.
- [13] M. Lotze and U. Halsband, "Motor imagery," *J Physiol Paris*, vol. 99, no. 4–6, pp. 386–95, Jun 2006.
- [14] L. Avanzino, A. Giannini, A. Tacchino, E. Pelosin, P. Ruggeri, and M. Bove, "Motor imagery influences the execution of repetitive finger opposition movements," *Neuroscience Letters*, vol. 466, no. 1, pp. 11 – 15, 2009. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030439400901252X>
- [15] C. Neuper, R. Scherer, M. Reiner, and G. Pfurtscheller, "Imagery of motor actions: Differential effects of kinesthetic and visual-motor mode of imagery in single-trial {EEG};" *Cognitive Brain Research*, vol. 25, no. 3, pp. 668 – 677, 2005. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0926641005002533>
- [16] G. Pfurtscheller and C. Neuper, "Motor imagery and direct brain-computer communication," *Proceedings of the IEEE*, vol. 89, no. 7, pp. 1123–1134, Jul. 2001.
- [17] S. Fok, R. Schwartz, M. Wronkiewicz, C. Holmes, J. Zhang, T. Somers, D. Bundy, and E. Leuthardt, "An eeg-based brain computer interface for rehabilitation and restoration of hand control following stroke using ipsilateral cortical physiology." *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2011, pp. 6277–6280, 2011.
- [18] E. W. W. Jonathan Wolpaw, Ed., *Brain-Computer Interfaces: Principles and Practice*. Oxford university press, 2012.
- [19] A. J. Butler and S. J. Page, "Mental practice with motor imagery: evidence for motor recovery and cortical reorganization after stroke." *Arch Phys Med Rehabil.*, vol. 87, pp. S2–11, dec. 2006.
- [20] A. World Medical, "World medical association declaration of helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects." *J Postgrad Med*, vol. 48, no. 3, pp. 206–208, Jul-Sep 2002, KIE: KIE Bib: human experimentation.
- [21] Y. Renard, F. Lotte, G. Gibert, M. Congedo, E. Maby, V. Delannoy, O. Bertrand, and A. Lécuyer, "Openvibe: An open-source software platform to design, test and use brain-computer interfaces in real and virtual environments," *Presence : teleoperators and virtual environments*, vol. 10, no. 1, 2010.
- [22] R. Quiroga and H. Garcia, "Single-trial event-related potentials with wavelet denoising," *Clinical Neurophysiology*, vol. 114, no. 2, pp. 376–390, 2003.
- [23] J. Dien, "Issues in the application of the average reference: review, critiques, and recommendations," *Behavior Research Methods*, vol. 30, p. 34, 1998.
- [24] M. van Elk, H. T. van Schie, R. van den Heuvel, and H. Bekkering, "Semantics in the motor system: motor-cortical beta oscillations reflect semantic knowledge of end-postures for object use," *Front Hum Neurosci*, vol. 4, p. 8, 2010.
- [25] B. Pastötter, F. Berchtold, and K.-H. T. Bäuml, "Oscillatory correlates of controlled speed-accuracy tradeoff in a response-conflict task," *Hum Brain Mapp*, vol. 33, no. 8, pp. 1834–49, Aug 2012.
- [26] L. M. Parkes, M. C. M. Bastiaansen, and D. G. Norris, "Combining eeg and fmri to investigate the post-movement beta rebound," *Neuroimage*, vol. 29, no. 3, pp. 685–96, Feb 2006.
- [27] A. Schnitzler, S. Salenius, R. Salmelin, V. Jousmaki, and R. Hari, "Involvement of primary motor cortex in motor imagery: a neuromagnetic study." *Neuroimage*, vol. 6, no. 3, pp. 201–208, Oct 1997.
- [28] N. Erbil and P. Ugan, "Changes in the alpha and beta amplitudes of the central eeg during the onset, continuation, and offset of long-duration repetitive hand movements." *Brain Res*, vol. 1169, pp. 44–56, Sep 2007.
- [29] B. E. Kilavik, M. Zaepffel, A. Brovelli, W. A. MacKay, and A. Riehle, "The ups and downs of beta oscillations in sensorimotor cortex." *Exp Neurol*, vol. 245, pp. 15–26, Jul 2013.
- [30] M. U. Trenner, H. R. Heekeren, M. Bauer, K. Rossner, R. Wenzel, A. Villringer, and M. Fahlke, "What happens in between? human oscillatory brain activity related to crossmodal spatial cueing." *PLoS One*, vol. 3, no. 1, p. e1467, 2008.
- [31] G. Pfurtscheller, M. Woertz, G. Müller, S. Wriessnegger, and K. Pfurtscheller, "Contrasting behavior of beta event-related synchronization and somatosensory evoked potential after median nerve stimulation during finger manipulation in man." *Neurosci Lett*, vol. 323, no. 2, pp. 113–116, Apr 2002.



# H

## Modulation de la puissance dans la bande de fréquence bêta

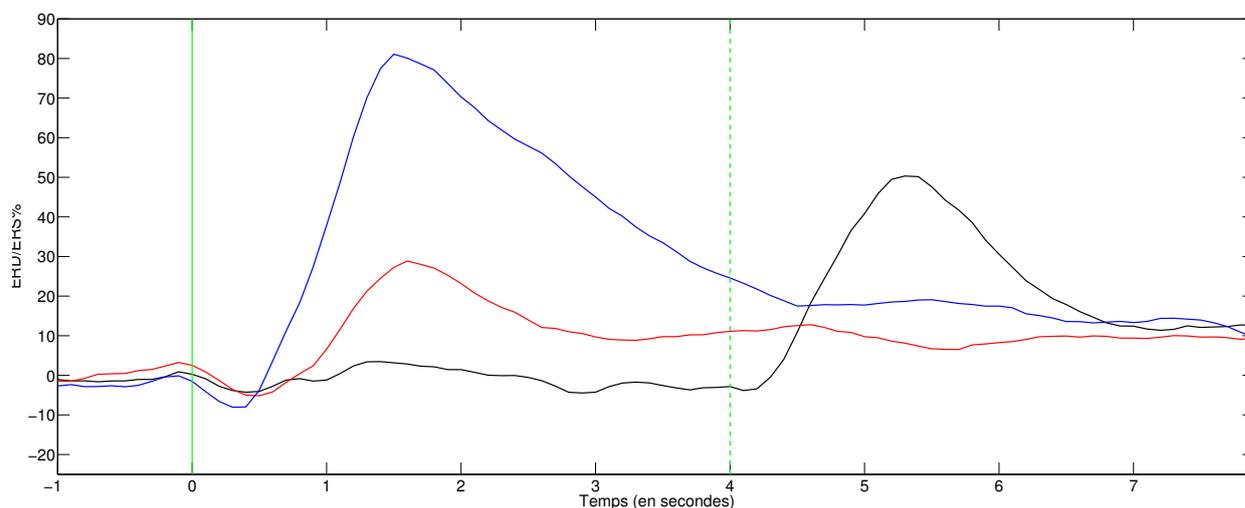


FIGURE H.1 – Grand moyennage à travers 14 sujets des modulations de puissance dans la bande de fréquence bêta pour chacune des trois sessions. Mouvement réel (en bleu) ; Imagination motrice discrète (en rouge) ; Imagination motrice continue (en noire).  $t = 0$  seconde indique le début de la tâche et  $t = 4$  secondes indique la fin de l'imagination motrice continue.

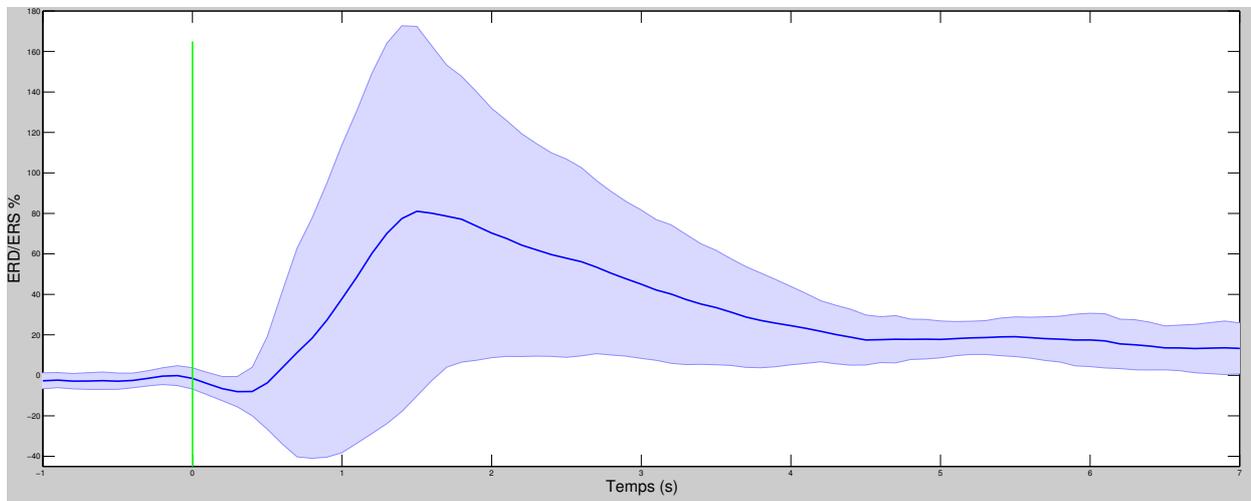


FIGURE H.2 – Affichage du grand moyennage des modulations de puissance dans la bande de fréquence bêta et de sa variabilité à travers 14 sujets pour le mouvement réel.  $t = 0$  seconde indique le début du clic de souris.

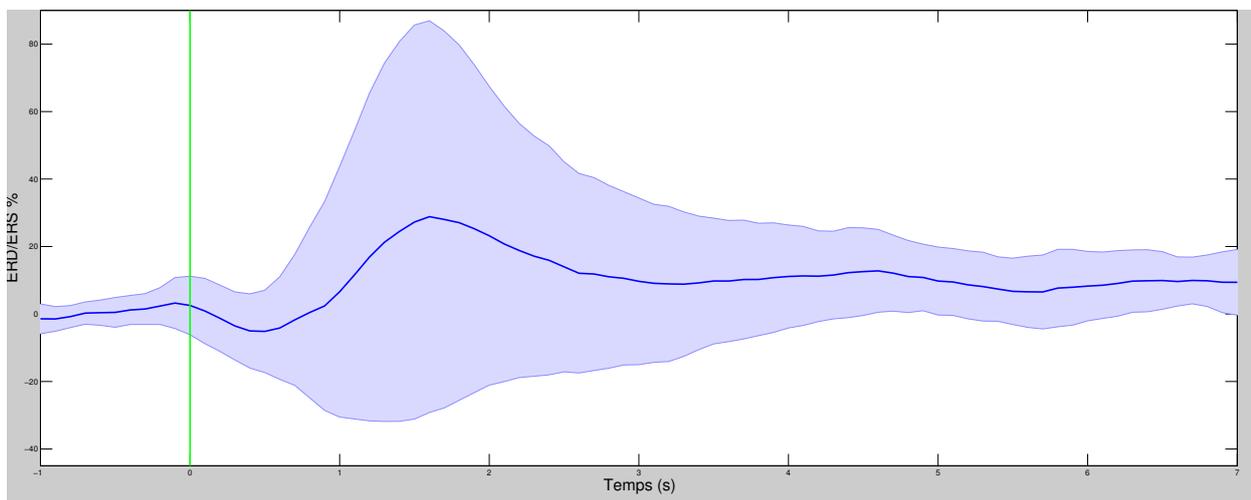


FIGURE H.3 – Affichage du grand moyennage des modulations de puissance dans la bande de fréquence bêta et de sa variabilité à travers 14 sujets pour le mouvement imaginé discret.  $t = 0$  seconde indique le début de l'imagination motrice discrète.

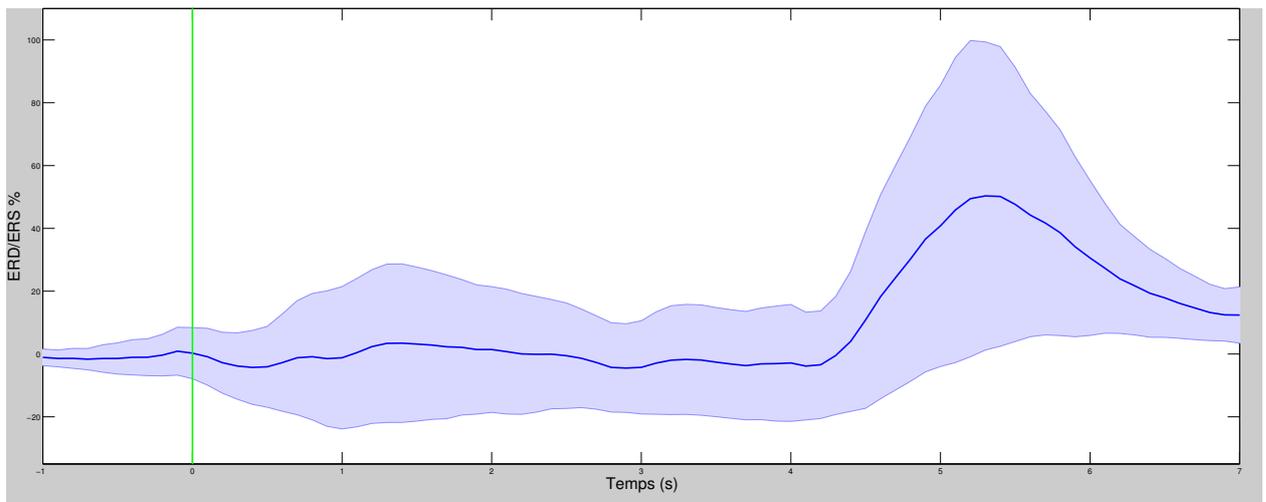


FIGURE H.4 – Affichage du grand moyennage des modulations de puissance dans la bande de fréquence bêta et de sa variabilité à travers 14 sujets pour le mouvement imaginé continu.  $t = 0$  seconde indique le début de l'imagination motrice continue tandis que  $t = 4$ s indique la fin de l'imagination motrice continue

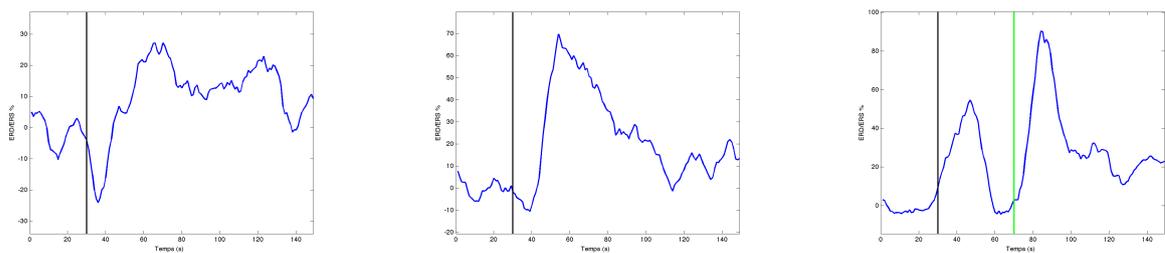


FIGURE H.5 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 2 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

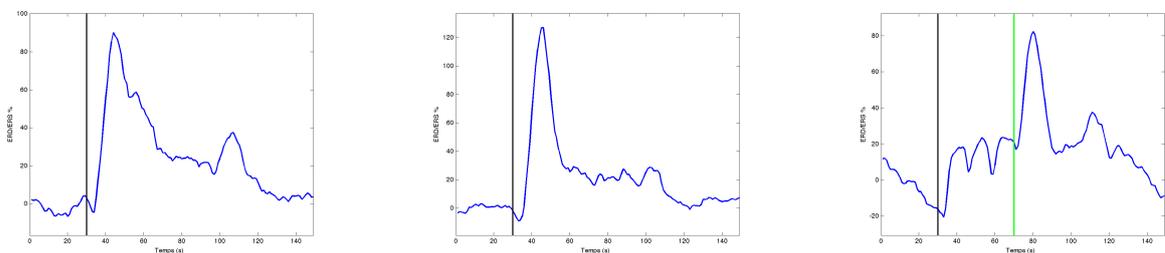


FIGURE H.6 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 4 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

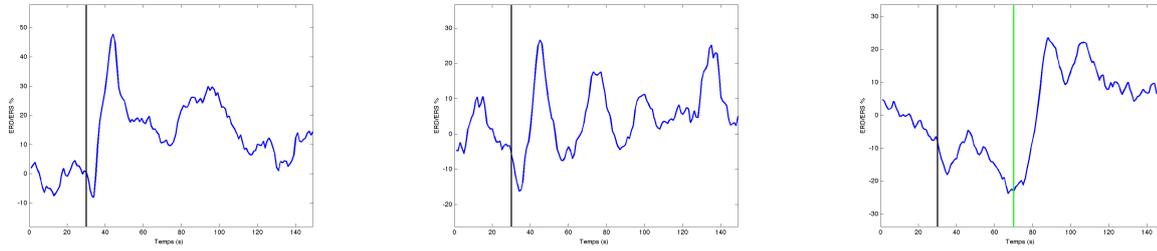


FIGURE H.7 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 5 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

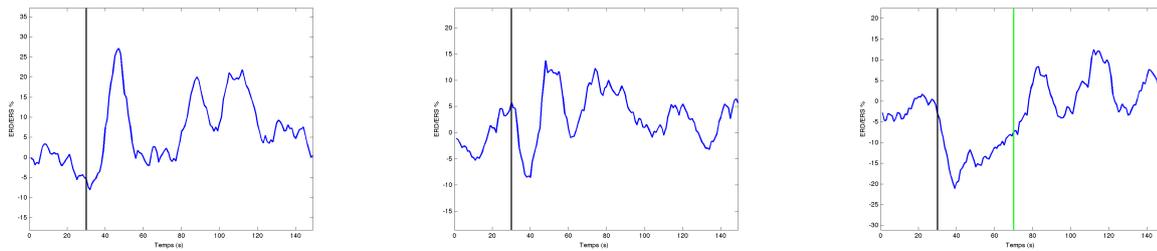


FIGURE H.8 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 6 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

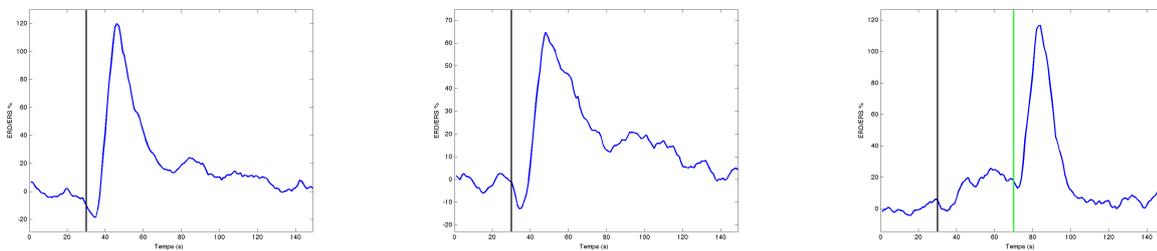


FIGURE H.9 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 7 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

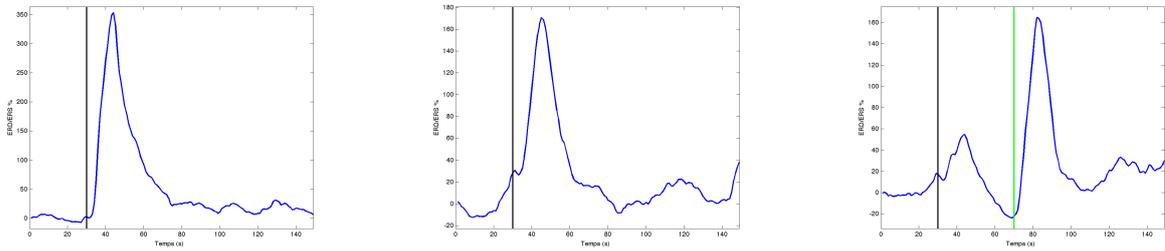


FIGURE H.10 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 8 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

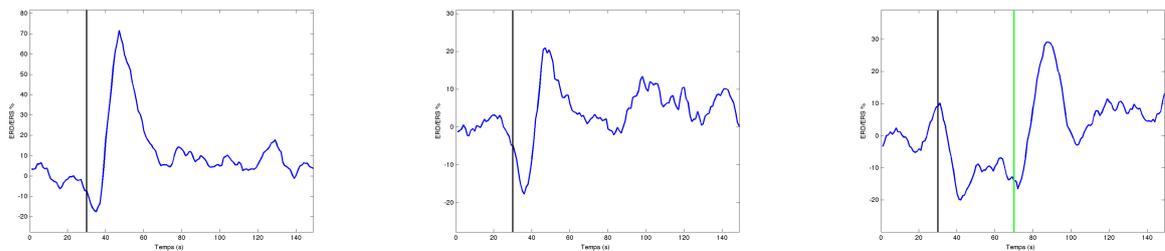


FIGURE H.11 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 11 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

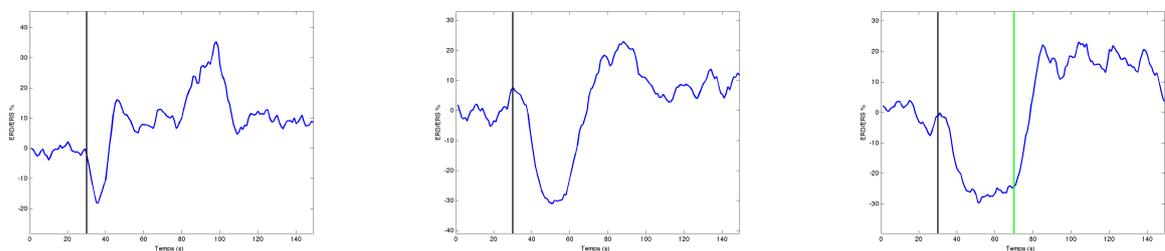


FIGURE H.12 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 13 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

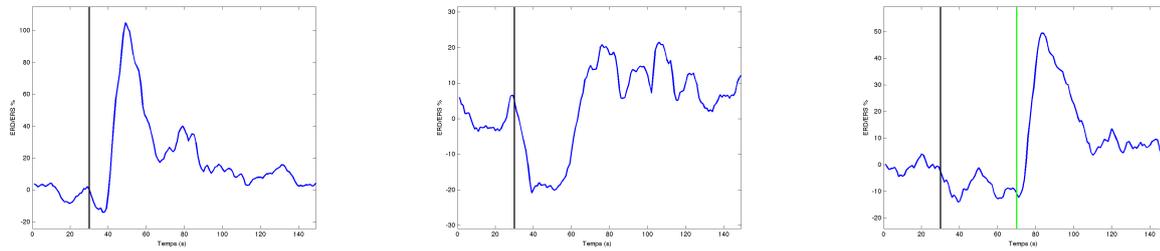


FIGURE H.13 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 15 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

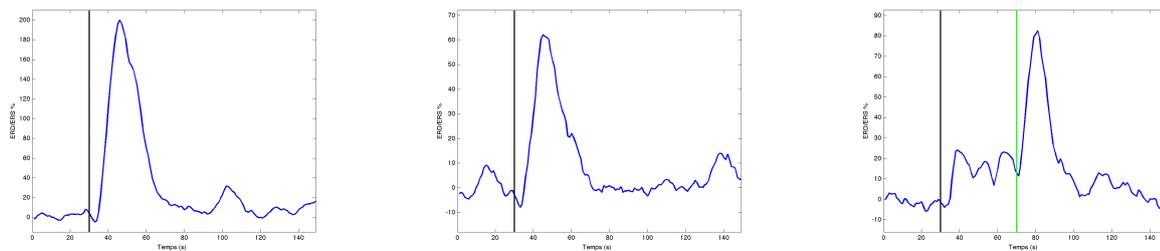


FIGURE H.14 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 17 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

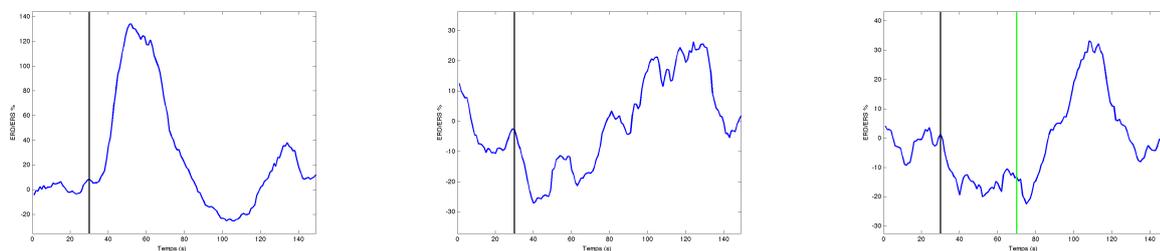


FIGURE H.15 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 18 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

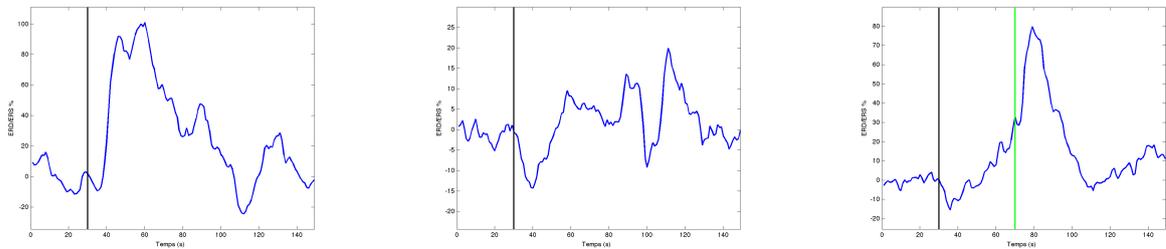


FIGURE H.16 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 20 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.

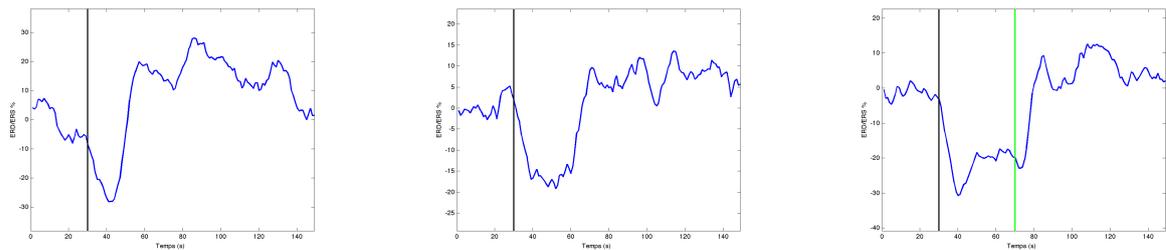


FIGURE H.17 – Représentation de la modulation de puissance dans la bande de fréquence bêta du sujet 21 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite). La barre noire indique le premier bip signifiant le début de la tâche. la barre noire indique le deuxième bip signifiant la fin de l'imagination motrice continue.



# I

## Représentation temps fréquence

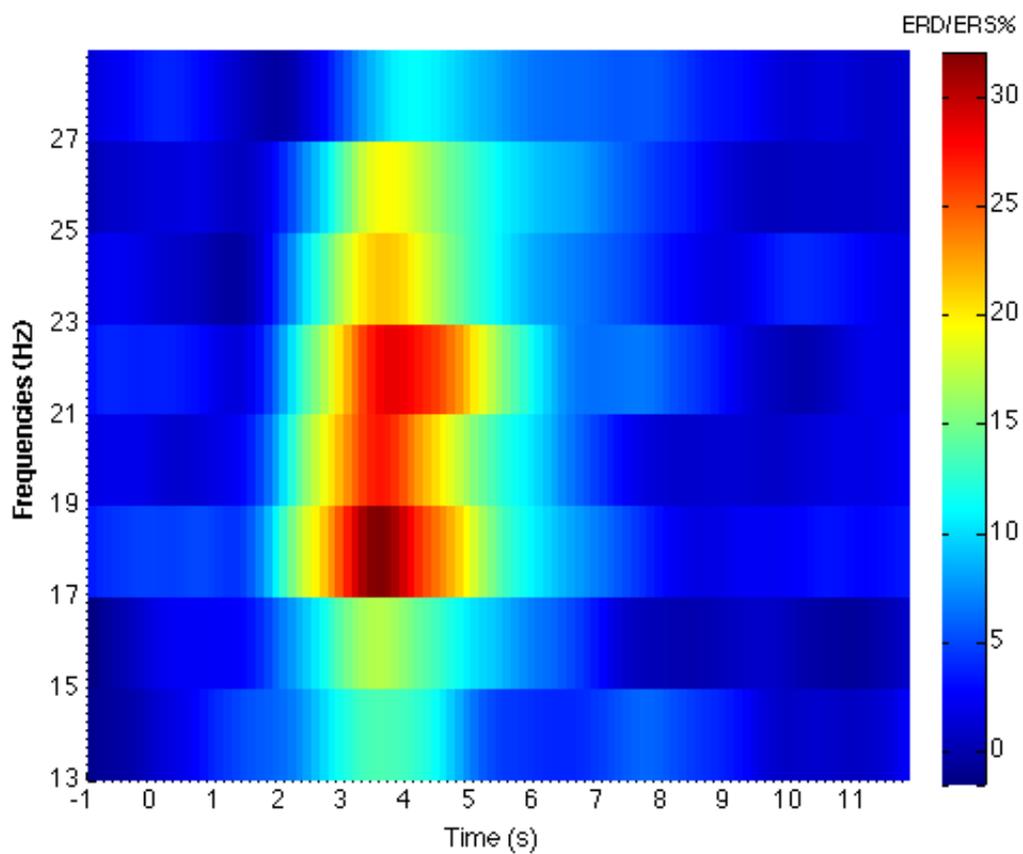


FIGURE I.1 – Représentation temps fréquence du grand moyennage à travers 14 sujets en mouvement réel. A  $t = 3$  secondes le sujet entend le premier bip sonore et réalise le mouvement.

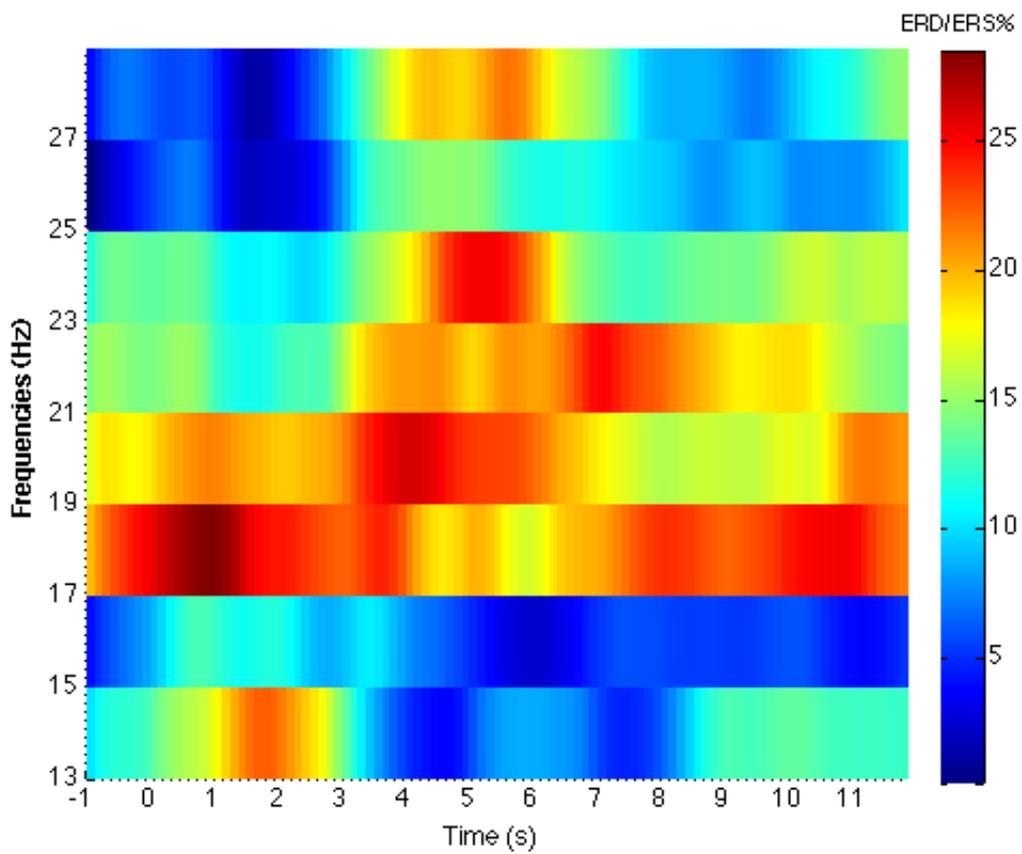


FIGURE I.2 – Représentation temps fréquence du grand moyennage à travers 14 sujets en imagination motrice discrète. A  $t = 3$  secondes le sujet entend le premier bip sonore et imagine qu’il réalise un mouvement discret.

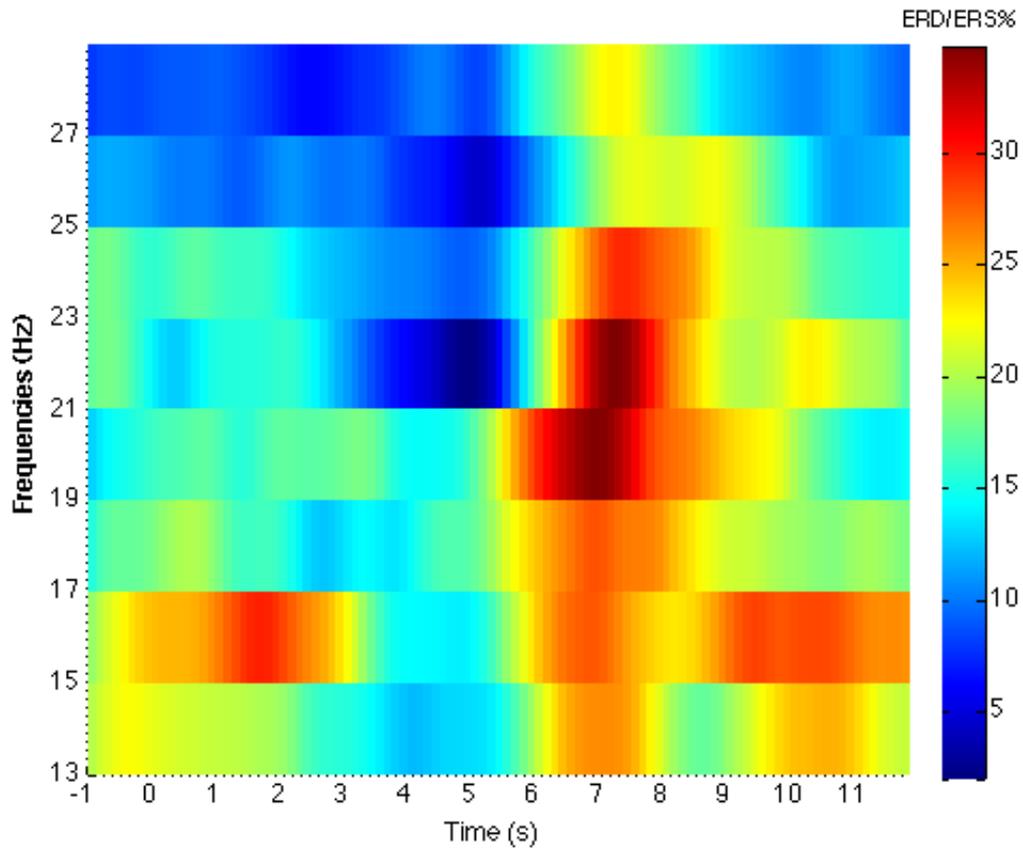


FIGURE I.3 – Représentation temps fréquence du grand moyennage à travers 14 sujets en imagination motrice continue. A  $t = 3$  secondes le sujet entend le premier bip sonore et imagine qu’il réalise un mouvement continue jusqu’à  $t = 7$  secondes ou il entend le second bip sonore.

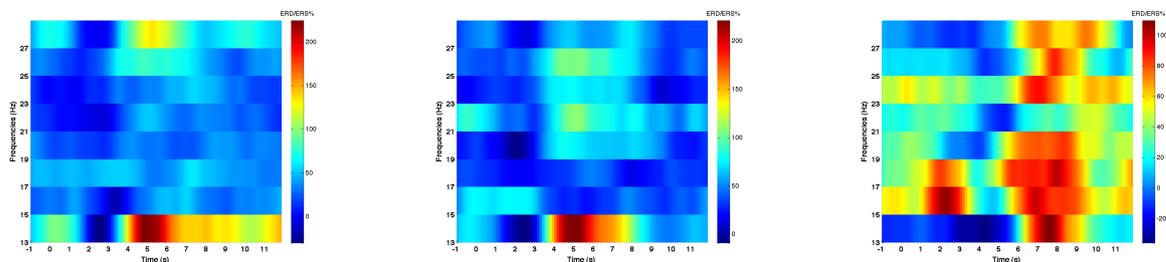


FIGURE I.4 – Représentation temps-fréquence du sujet 2 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

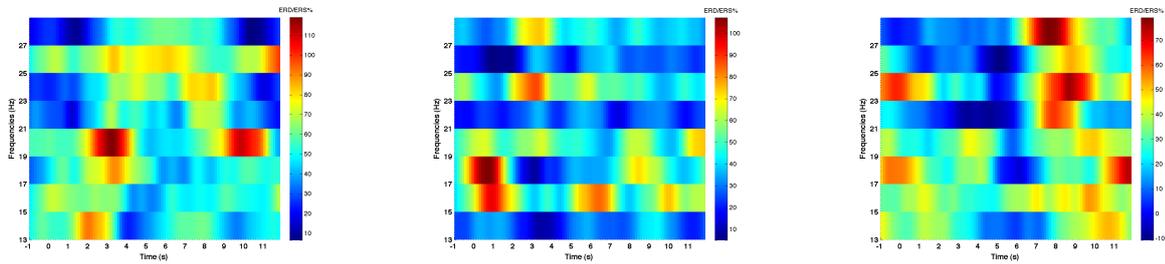


FIGURE I.5 – Représentation temps-fréquence du sujet 5 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

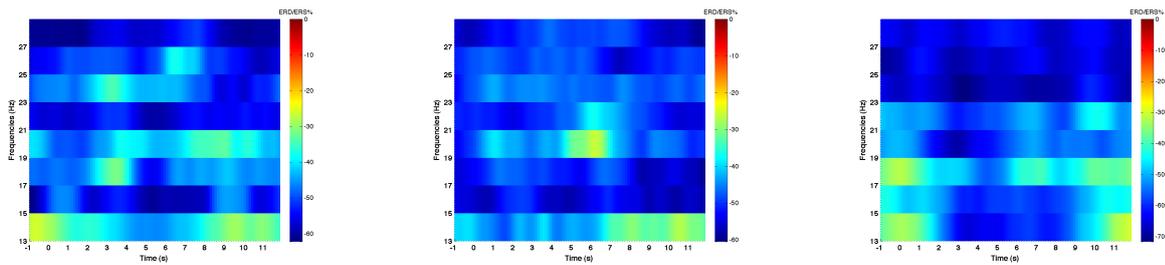


FIGURE I.6 – Représentation temps-fréquence du sujet 6 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

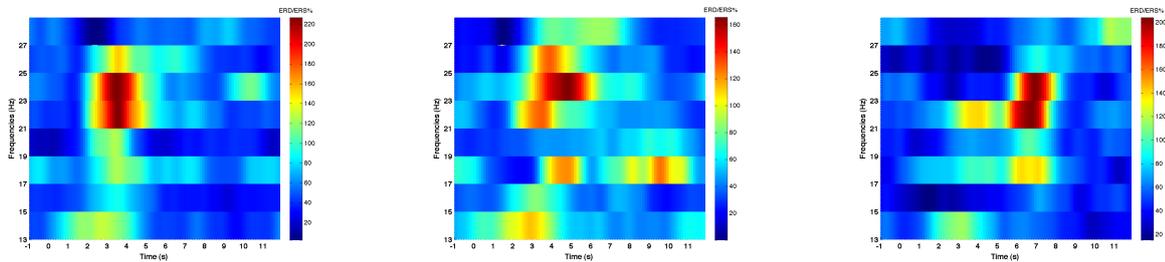


FIGURE I.7 – Représentation temps-fréquence du sujet 7 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

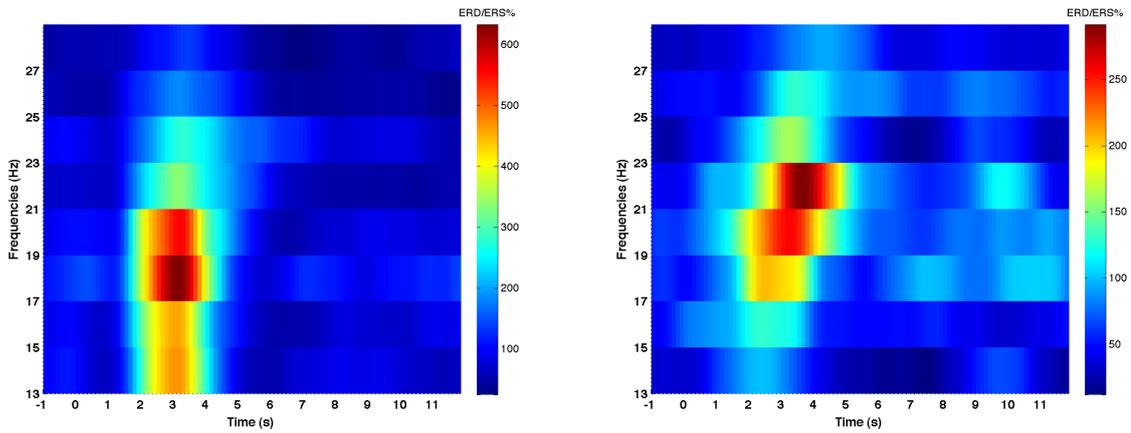


FIGURE I.8 – Représentation temps-fréquence du sujet 8 pour les deux premières tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (à droite). L'imagination motrice continue n' a pu être étudiée ici.

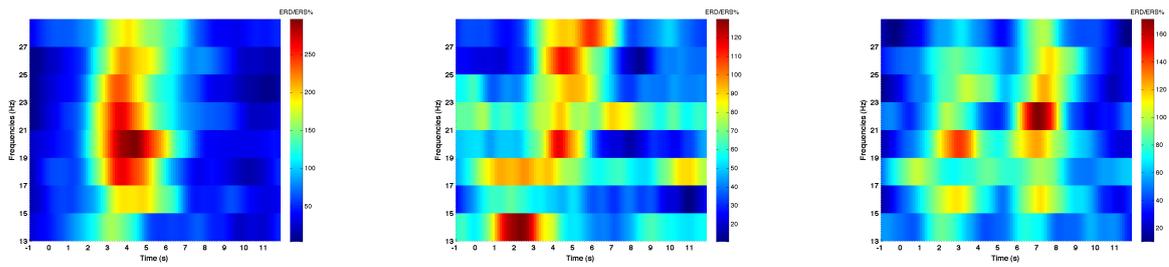


FIGURE I.9 – Représentation temps-fréquence du sujet 10 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

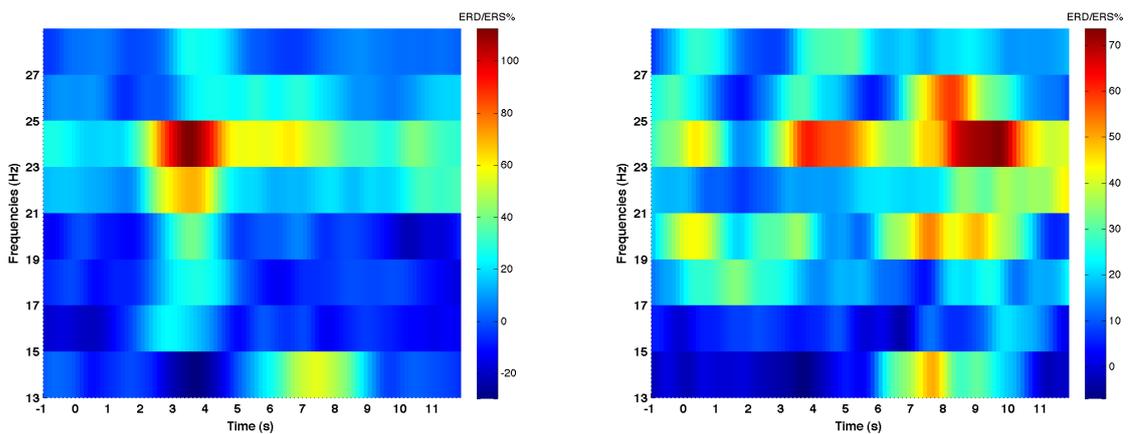


FIGURE I.10 – Représentation temps-fréquence du sujet 11 pour les deux premières tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (à droite). L'imagination motrice continue n' a pu être étudiée ici.

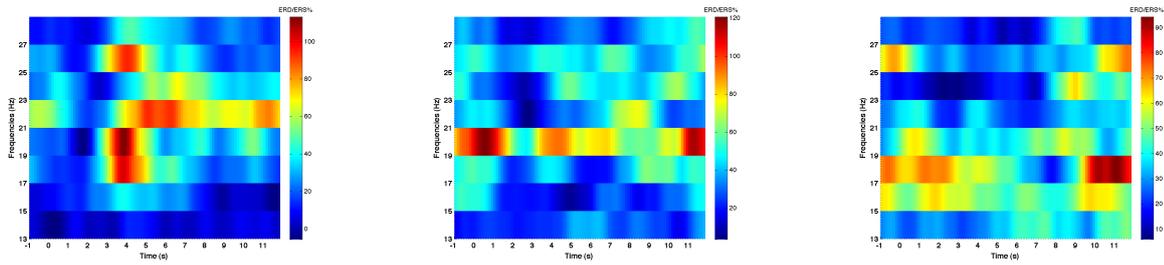


FIGURE I.11 – Représentation temps-fréquence du sujet 12 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

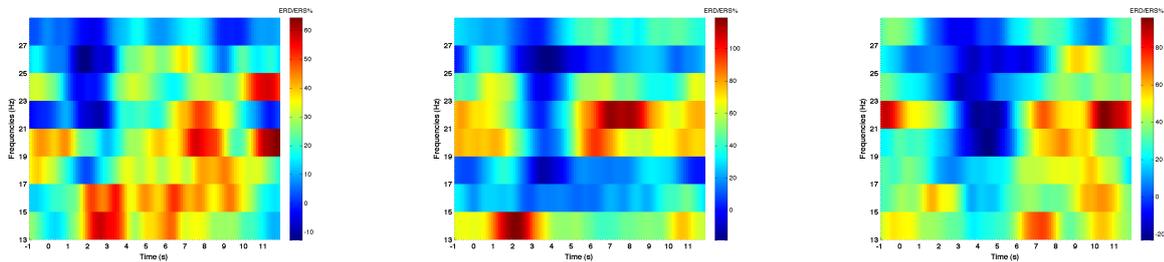


FIGURE I.12 – Représentation temps-fréquence du sujet 13 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

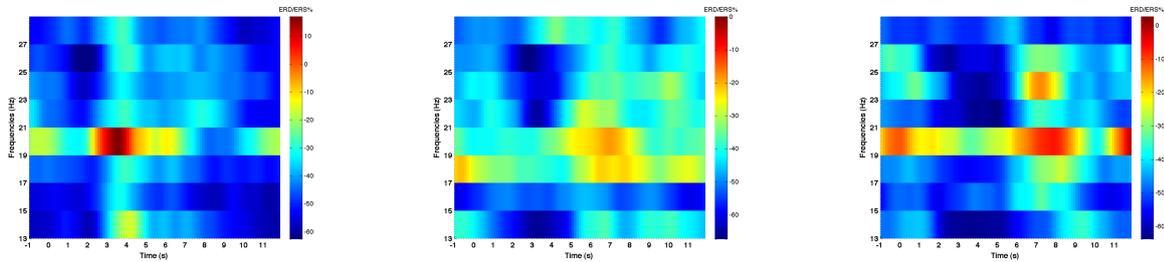


FIGURE I.13 – Représentation temps-fréquence du sujet 15 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

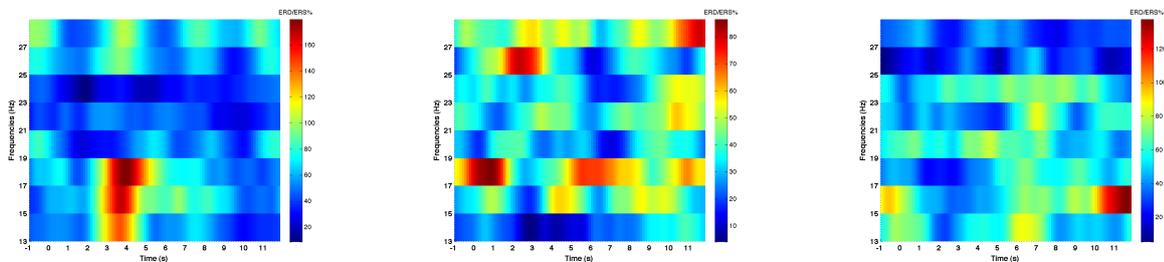


FIGURE I.14 – Représentation temps-fréquence du sujet 16 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

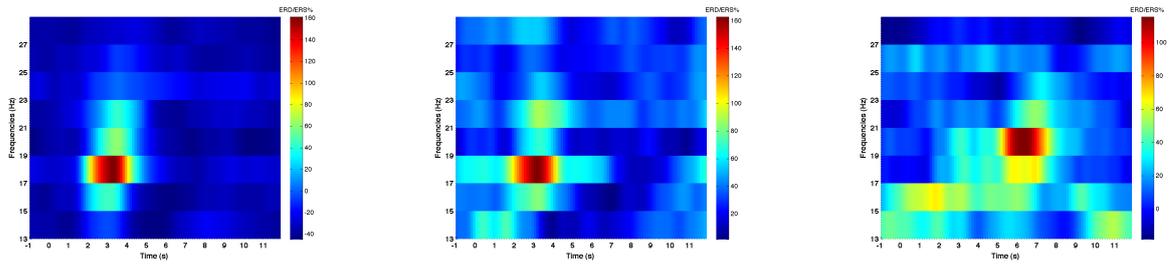


FIGURE I.15 – Représentation temps-fréquence du sujet 17 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

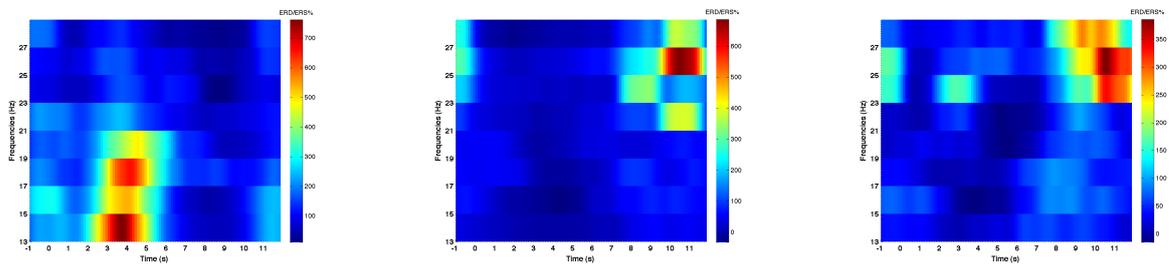


FIGURE I.16 – Représentation temps-fréquence du sujet 18 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

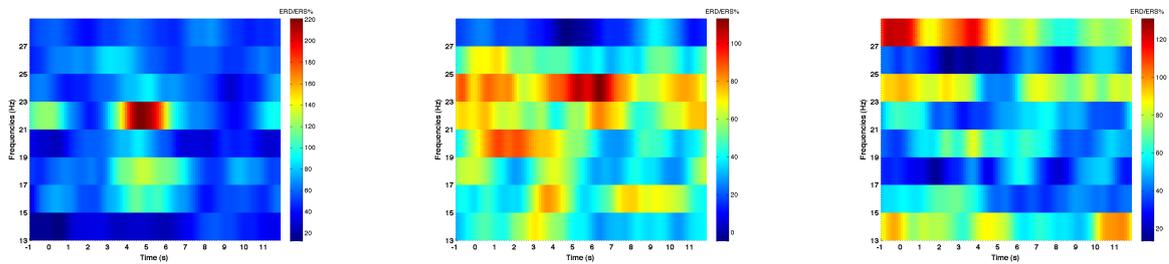


FIGURE I.17 – Représentation temps-fréquence du sujet 19 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)

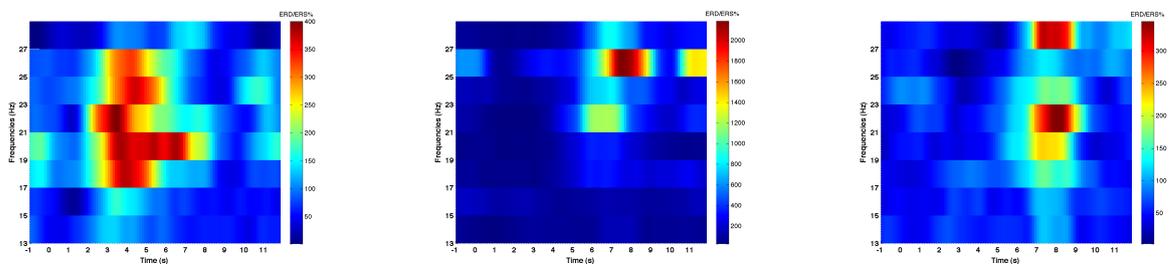


FIGURE I.18 – Représentation temps-fréquence du sujet 20 pour les trois tâches : Mouvement réel (à gauche) ; Imagination motrice discrète (au milieu) ; Imagination motrice continue (à droite)



# J

## Représentation topographique

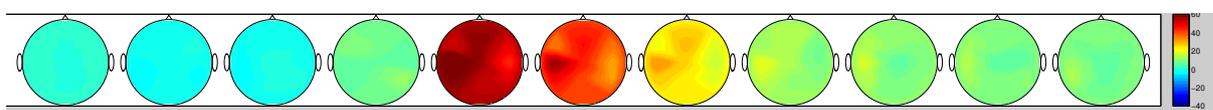


FIGURE J.1 – Représentation topographique du grand moyennage réalisé à travers 14 sujets lors de la réalisation d'un mouvement réel.

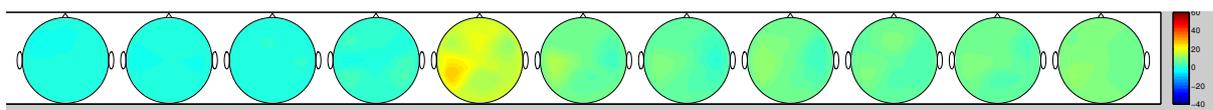


FIGURE J.2 – Représentation topographique du grand moyennage réalisé à travers 14 sujets lors de la réalisation d'une imagination motrice discrète.

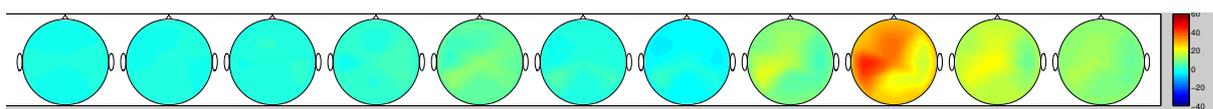


FIGURE J.3 – Représentation topographique du grand moyennage réalisé à travers 14 sujets lors de la réalisation d'une imagination motrice continue