



HAL
open science

**Détection et modélisation biomathématique
d'évènements transitoires dans les signaux EEG
intracérébraux : application au suivi de l'épileptogenèse
dans un modèle murin**

Clément Huneau

► **To cite this version:**

Clément Huneau. Détection et modélisation biomathématique d'évènements transitoires dans les signaux EEG intracérébraux : application au suivi de l'épileptogenèse dans un modèle murin. Autre. Université de Rennes, 2013. Français. NNT : 2013REN1S043 . tel-00869599

HAL Id: tel-00869599

<https://theses.hal.science/tel-00869599v1>

Submitted on 3 Oct 2013

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

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



THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Traitement du Signal

École doctorale Matisse

présentée par

Clément Huneau

préparée à l'unité de recherche INSERM U 1099
Laboratoire de Traitement du Signal et de l'Image
UFR ISTIC : Informatique et Électronique

**Détection et
modélisation
biomathématique
d'événements
transitoires dans les
signaux EEG
intracérébraux :
application au suivi de
l'épileptogenèse dans
un modèle murin**

**Thèse soutenue à l'Université de
Rennes 1 le 11 juin 2013**

devant le jury composé de :

Habib BENALI

Directeur de Recherche à l'INSERM
Université Pierre et Marie Curie / président et
rapporteur

Astrid NEHLIG

Directeur de Recherche à l'INSERM
Université de Strasbourg / *rapporteur*

Fabrice BARTOLOMEI

Professeur Hospitalier
Hôpital de la Timone / *examineur*

Fabrice WENDLING

Directeur de Recherche à l'INSERM
Université de Rennes 1 / *co-directeur de thèse*

Benoît MARTIN

Chargé de Recherche au CNRS
Université de Rennes 1 / *co-directeur de thèse*

Résumé

Les épilepsies acquises se déclarent après un processus graduel appelé épileptogénèse. Bien que cliniquement silencieux, ce processus implique des modifications fonctionnelles observables notamment par électroencéphalographie. Cette thèse vise i) à identifier des marqueurs électrophysiologiques apparaissant au cours de l'épileptogénèse, et ii) à comprendre les modifications physiopathologiques sous-jacentes responsables de ces marqueurs et de leur évolution temporelle.

Dans un premier temps, nous avons, dans un modèle d'épilepsie partielle chez la souris, monitoré des signaux électrophysiologiques intracérébraux pendant la mise en place de la maladie. Nous avons observé dans ces signaux expérimentaux, l'émergence d'événements transitoires pathologiques appelés pointes épileptiques.

Nous avons développé des méthodes de traitement du signal pour détecter et caractériser automatiquement ces événements. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence certains changements dans la forme des pointes épileptiques au cours de l'épileptogénèse ; en particulier l'apparition et l'augmentation d'une onde qui suit la pointe épileptique. Une hypothèse défendue dans ces travaux est que ces changements morphologiques peuvent constituer des marqueurs de l'épileptogénèse dans ce modèle animal.

Dans un second temps, afin d'interpréter ces modifications électrophysiologiques en termes de processus physiopathologiques sous-jacents, nous avons implémenté un modèle biomathématique, physiologiquement argumenté, capable de simuler des pointes épileptiques. Formellement, ce modèle est un système dynamique non linéaire qui reproduit les interactions synaptiques (excitatrices et inhibitrices) dans une population de neurones. Une analyse de sensibilité de ce modèle a permis de mettre en évidence le rôle critique de certains paramètres de connectivité dans la morphologie des pointes. Nos résultats montrent en effet, qu'une diminution de l'inhibition GABAergique entraîne un accroissement de l'onde dans les pointes épileptiques. À partir du modèle théorique, nous avons pu ainsi émettre des hypothèses sur les modifications opérant au cours du processus d'épileptogénèse. Ces hypothèses ont pu être en partie vérifiées expérimentalement en bloquant artificiellement l'inhibition GABAergique, dans le modèle *in vivo* chez la souris, et dans un modèle *in vitro* chez le rat.

En conclusion, ce travail de thèse fournit, dans un modèle animal, un biomarqueur électrophysiologique de l'épileptogenèse et tente d'expliquer, grâce à une modélisation biomathématique, les processus physiopathologiques sous-jacents qu'il reflète.

Abstract

Acquired epilepsies occur after a process called epileptogenesis. Although clinically silent, this process involves some functional modifications which can be observed by electroencephalography. The objectives of this thesis are i) to identify electrophysiological markers occurring during epileptogenesis, and ii) to understand which underlying pathophysiological modifications are responsible for these markers and their evolution.

Firstly, using an in vivo experimental mouse model of partial epilepsy, we have monitored intracranial electrophysiological signals during epileptogenesis. We observed the emergence of pathological transient events called epileptic spikes.

We have developed signal processing methods in order to automatically detect and characterize these events. Hence, we observed and quantified morphological changes of epileptic spikes during epileptogenesis. In particular, we noticed the emergence and the increase of a wave which directly follows the spike component. In this work, we defend the hypothesis that these morphological modifications can constitute markers of the epileptogenesis process in this animal model of epilepsy.

Secondly, in order to interpret these electrophysiological modifications in terms of underlying pathophysiological processes, we have implemented a computational model able to simulate epileptic spikes. This neural mass model is a neurophysiologically-plausible mesoscopic representation of synaptic interactions (excitation and inhibition) in the hippocampus. Based on a sensitivity analysis of model parameters, we were able to determine some connectivity parameters that play a key role in the morphology of simulated epileptic spikes. In particular, our results show that a diminution of GABAergic inhibition leads to an increase of the aforementioned wave. Thus, using this theoretical model, we defined some hypotheses about pathophysiological modifications occurring during the epileptogenesis process. One of these hypotheses has been confirmed in blocking GABA_A receptors in the in vivo mouse model, as well as in an in vitro model (rat, organotypic slices).

In summary, based on the shape features of epileptic spikes, we devised an electrophysiological biomarker of epileptogenesis observed in a mouse model but useful in Human studies as well. Moreover, a computational modeling approach has permitted to suggest which pathophysiological processes might underlie this biomarker.

Remerciements

Alors que deux têtes valent sûrement mieux qu'une, on admet moins souvent que deux chefs valent mieux qu'un. Et pourtant, je suis très content de ces années de thèse sous la codirection de Fabrice et de Benoît. Je remercie ces deux personnalités, fortes mais différentes, de s'être accordées pour m'aider à construire le profil atypique que j'ai aujourd'hui, entre le traitement du signal et la biologie.

Je remercie Gabriel qui m'a aidé à faire mes premiers pas, et les suivants, en biologie et particulièrement en expérimentation. J'ai apprécié son entrain et appris de son efficacité (le mieux est l'ennemi du bien, hein).

Pas un de mes problèmes de mathématiques n'a résisté à une visite chez Jean-Jacques. Je le remercie d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions, même s'il fallait pour cela redémontrer les équations jusqu'à $2+2=4$.

Je remercie également tout le reste de l'équipe et plus généralement les gens avec qui j'ai travaillé : Sophie, qui m'a aidé à mon arrivée ; Doha, avec qui j'ai partagé mon bureau pendant quatre ans ; Pascal, pour sa motivation contagieuse et ses connaissances en neurophysiologie ; Delphine, qui m'a donné des conseils et des rappels pour que je rédige cette thèse ; et Faten, à qui je souhaite de bientôt finir la sienne. Je remercie aussi Arnaud et Anca de nous avoir accueillis au staff de l'unité d'épileptologie du CHU le vendredi matin.

Plus généralement, merci au LTSI et à tous ceux qui en font partie pour l'ambiance très chaleureuse qui a accompagné ces années.

Enfin, merci à ma famille, pour beaucoup de chose, et notamment pour le courage qu'ils ont de commencer la lecture de cette thèse (allez, plus que 140 pages).

Et... je n'oublierai pas la plus importante, ma chérie. Merci Morgane.

Sommaire

RÉSUMÉ	1
<i>ABSTRACT</i>	3
REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
INTRODUCTION GÉNÉRALE	9
CHAPITRE 1 CONTEXTE : L'ÉPILEPSIE	11
CHAPITRE 2 OBJECTIF ET FORMALISATION DU PROBLÈME	29
CHAPITRE 3 MODÈLE ANIMAL D'ÉPILEPSIE MÉSIALE DU LOBE TEMPORAL	33
CHAPITRE 4 DÉTECTION DES POINTES ÉPILEPTIQUES SPORADIQUES (PES) DANS LES SIGNAUX EEG INTRACÉRÉBRAUX ET CARACTÉRISATION DES CHANGEMENTS À LONG TERME	51
CHAPITRE 5 INTERPRÉTATION DES CHANGEMENTS MORPHOLOGIQUES DES POINTES ÉPILEPTIQUES BASÉE SUR UN MODÈLE BIOMATHÉMATIQUE	81
CONCLUSION & PERSPECTIVES	107
BIBLIOGRAPHIE	109
TABLE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES	121
TABLE DE FIGURES	123
TABLE DES MATIÈRES	125
PUBLICATIONS ASSOCIÉES	129
ANNEXES	131

Introduction générale

Cette thèse a pour objectif d'apporter des outils et des connaissances pour la compréhension de l'épileptogénèse, nom donné au processus de développement de l'épilepsie. Cette maladie neurologique chronique qui touche quasiment 1 % de la population mondiale pose, encore aujourd'hui, des problèmes de traitements (médicaments) (Löschner & Schmidt 2011), et la médecine moderne ne parvient que dans de rares cas à la guérir complètement (chirurgie) (Sagher 2012). Afin de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques, les communautés scientifiques et médicales explorent, depuis une quinzaine d'années, la façon dont cette maladie se met en place, un axe de recherche qui avait été peu étudié auparavant (Pitkänen 2010). Ce manque de connaissance sur l'épileptogénèse a une raison simple : il est très difficile de l'étudier cliniquement. En effet, les patients épileptiques ne sont diagnostiqués qu'une fois la maladie installée.

L'étude de l'épileptogénèse nécessite donc l'élaboration de modèles capables de mimer, au moins en partie, la maladie en dehors du cerveau humain. L'expérimentation animale, très utile aux neurosciences, constitue un outil de choix pour ce type d'étude, en particulier parce que l'épilepsie n'est pas limitée à l'homme mais peut toucher naturellement de nombreux mammifères. Il existe une grande quantité de modèles animaux d'épilepsie (Pitkänen *et al.* 2005), qui peuvent être très proches de certaines formes d'épilepsie. En outre, l'expérimentation animale permet la mesure de phénomènes très variés, par l'électrophysiologie, l'imagerie, etc. Ces expériences permettent aussi d'agir sur les phénomènes que l'on mesure, ou sur des phénomènes qui leurs sont liés. Néanmoins, le cerveau de l'animal est un système complexe et, bien que la technique progresse, beaucoup d'éléments restent cachés à l'expérimentateur. Par conséquent, l'acquisition de quantités toujours croissantes de données ne permet pas, à elle seule, de comprendre le fonctionnement des systèmes cérébraux observés. Pour tirer parti au maximum des mesures expérimentales, celles-ci doivent s'accompagner d'une interprétation des mécanismes qu'elles reflètent. Dans cette optique, la modélisation, dite « biomathématique » ou « computationnelle », se révèle un outil très pertinent. Elle consiste à décrire mathématiquement, de façon simplificatrice, la structure et le fonctionnement de systèmes biologiques tels que le cerveau. Cette description mathématique est ensuite implémentée sur ordinateur pour simuler une activité réelle. L'avantage indéniable de cette approche est d'avoir accès en permanence à l'état de tous les processus modélisés. Les modèles biomathématiques sont devenus un atout important pour l'interprétation de phénomènes réels par la génération d'hypothèses, qui peuvent à leur tour être vérifiées expérimentalement (Wendling 2008). Ils ont connu, depuis les années quatre-vingt et l'avènement de l'informatique, un essor considérable

en neurosciences (*Suffczynski et al.* 2006). Nous proposons pour cette thèse de travailler avec deux modèles, l'un expérimental chez l'animal vivant, l'autre biomathématique.

Les modèles, quels qu'ils soient, génèrent des données qu'il faut analyser. Les données les plus utilisées pour l'étude de l'épilepsie, chez l'homme ou chez l'animal, sont les signaux électroencéphalographiques (EEG). En effet les dysfonctionnements cérébraux induits par l'épilepsie se répercutent sur l'aspect des signaux EEG. Même si l'analyse visuelle est très pratiquée, elle devient difficile lorsque la quantité de données devient trop importante. C'est pourquoi des méthodes automatiques de traitement du signal sont très souvent utilisées. Outre leur rapidité, ces méthodes offrent une précision et une rigueur intéressantes pour identifier des phénomènes fins ou noyés dans un bruit trop important. Nous allons observer les modèles, animal et biomathématique, principalement au travers de leur activité EEG, réelle ou simulée. Ainsi nous projetons de développer des algorithmes de traitement du signal qui soient appliqués dans les deux cas.

Les travaux de thèse présentés ici ont été réalisés au sein de l'équipe SÉSAME (Systèmes Épileptogènes : Signal et Modèles) du Laboratoire de Traitement du Signal et de l'Image à Rennes. Cette équipe, dirigée par Fabrice Wendling, développe d'une part, des méthodes de traitement du signal principalement pour l'épileptologie clinique, et d'autre part, des modèles biomathématiques permettant de mieux comprendre les dysfonctionnements du cerveau épileptique. L'arrivée, en 2008, de Benoît Martin, spécialisé dans la génétique de l'épilepsie chez la souris, a permis d'ouvrir un volet expérimental dans l'équipe. Cette thèse, intitulée « DÉTECTION ET MODÉLISATION BIOMATHÉMATIQUE D'ÉVÉNEMENTS TRANSITOIRES DANS LES SIGNAUX EEG INTRACÉRÉBRAUX : APPLICATION AU SUIVI DE L'ÉPILEPTOGENÈSE DANS UN MODÈLE MURIN », résulte de la collaboration et du croisement des compétences de ces deux chercheurs.

Chapitre 1

Contexte : l'épilepsie

Ce premier chapitre a pour rôle d'expliquer ce qu'est l'épilepsie, une maladie neurologique dont beaucoup de gens ont entendu parler, mais qui restent pourtant très mal connue et qui donne souvent lieu à des fausses idées, en particulier sur les manifestations des crises d'épilepsie. Nous avons choisi de partir d'une définition populaire de cette maladie pour, après avoir fourni quelques repères historiques, la décrire de façon plus scientifique, notamment pour ce qui est de la forme d'épilepsie qui nous intéresse : l'épilepsie mésiale du lobe temporal (EMLT). Ensuite, nous exposerons différentes méthodes d'observations de la structure ou de l'activité du cerveau, notamment l'électroencéphalographie (EEG), technique sur laquelle s'appuie ce travail de thèse. Nous ferons l'état des progrès médicaux passés et à venir en épileptologie. Dans ce contexte, nous présenterons la problématique générale dans laquelle s'inscrit ce travail de thèse, à savoir, comment s'installe l'épilepsie, ce qui nous amènera à définir la notion d'épileptogenèse.

1 L'épilepsie

1.1 Définition et généralités

« Épilepsie (n.f.) (bas latin epilepsia, du grec epilêpsia, attaque) : affection caractérisée par la répétition chronique de décharges (activations brutales) des cellules nerveuses du cortex cérébral. » (Larousse 2012).

En d'autres termes, l'épilepsie est une maladie neurologique qui rend le cerveau capable de générer spontanément et de manière récurrente des crises, qu'on appelle alors crises d'épilepsie.

Dans le sens commun, une crise d'épilepsie est un épisode de quelques minutes pendant lesquelles la personne perd le contact, se raidie, tombe et se met à faire des mouvements répétitifs et incontrôlés. Ces deux phases de raidissement et de mouvements sont respectivement appelées phase tonique et phase clonique. Elles constituent des signes très marquants de cette maladie mais elles n'interviennent pas dans toutes les crises et sont loin d'en être les seules composantes. Pendant une crise d'épilepsie, l'ensemble ou une partie du cerveau se met à fonctionner anormalement, présentant une activité excessive ou hypersynchrone. Suivant les fonctions cérébrales touchées par l'activité anormale, les symptômes et signes extérieurs de la crise d'épilepsie vont varier. Durant la crise, l'activité anormale peut aussi se propager à d'autres régions du cerveau qui n'étaient pas

touchées initialement, ainsi les symptômes et signes extérieurs changent au cours de la crise. Par exemple, une aphasie (trouble du langage) peut apparaître si une crise démarre dans l'aire de Broca (région impliquée dans le langage), puis se prolonger par des clonies si la région motrice primaire est ensuite atteinte par la crise.

L'apparition d'une seule crise n'implique pas nécessairement d'épilepsie. C'est la survenue spontanée et récurrente de plusieurs crises qui définit l'épilepsie. La fréquence d'occurrence des crises est extrêmement variable, elles peuvent arriver moins d'une fois par an, ou bien plusieurs fois par jour. Cette variabilité s'exprime parfois chez un patient donné, dont les crises sont alternativement très rares ou très fréquentes, sans qu'il y ait d'explication connue. Les crises durent en général de quelques secondes à quelques minutes et s'arrêtent d'elles-mêmes, sans intervention extérieure. Cependant, et bien que cela reste rare, certaines crises peuvent se prolonger pendant plusieurs dizaines de minutes ou plusieurs heures, on parle alors d'état de mal épileptique (*status epilepticus*). Cet état, s'il se prolonge, peut avoir des conséquences graves et irréversibles comme des lésions neuronales. En général, les crises ne sont pas directement dangereuses pour la santé, mais même rares, leur caractère imprévisible et les accidents qu'elles peuvent provoquer constituent un handicap constant pour les personnes atteintes. Enfin, on sait, sans pouvoir encore entièrement l'expliquer, qu'il y a une surmortalité liée à cette maladie (Nashef & Sander 1996). En effet, le risque de décès prématuré est deux à trois fois plus élevé que dans le reste de la population.

Les causes de l'épilepsie sont variées et résultent de la conjonction de facteurs génétiques et de facteurs acquis. Ces facteurs acquis comportent les traumatismes périnataux, les tumeurs et les infections cérébrales (encéphalites), les anomalies du développement cortical (qui peuvent aussi être génétiques), les traumatismes crâniens, les accidents vasculaires cérébraux, les lésions cérébrales de causes métabolique ou toxique (ex. : alcoolisme), etc. D'une manière générale, tout « dérèglement » de l'équilibre complexe du cerveau sur le long terme, est susceptible d'être épileptogène.

On sait depuis l'antiquité que des crises d'épilepsie affectent l'homme. Cependant, on les rencontre aussi chez de nombreux mammifères comme le cheval et le chien, ou plus primitifs comme la souris. On peut donc penser que, dans l'espèce humaine, l'épilepsie a toujours existé. Les premières descriptions de crises d'épilepsie ont été trouvées sur une tablette babylonienne datant d'environ quatre mille ans. À cette époque les crises étaient attribuées à des facteurs surnaturels ou divins. C'est au premier millénaire avant notre ère que l'épilepsie a été décrite comme une maladie cérébrale : en Inde dans le traité de médecine ayurvédique Caraka Samhitâ, et en Grèce dans le traité d'Hippocrate intitulé « La maladie sacrée ». L'explication de l'épilepsie, comme un dérèglement cérébral, donnée à cette époque était relativement proche de la vision contemporaine, mais elle a été étouffée pendant deux mille ans par des approches mystiques, notamment dans l'Europe du Moyen-âge où la médecine était très influencée par la religion. Ce n'est qu'au XIX^{ème} siècle, notamment lorsque la neurologie est devenue une discipline distincte de la psychiatrie, que des avancées ont pu être faites sur cette maladie. Plus récemment, l'invention de nouvelles techniques, comme l'électroencéphalographie (EEG, Berger 1929) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM,

Lauterbur 1973 ; Garroway et al. 1974), ont permis de grandes avancées dans la compréhension de l'épilepsie. Cependant, les nouvelles connaissances n'ont pas encore totalement remplacé les vieilles croyances, du moins dans la population non-médecin ou non-scientifique.

Aujourd'hui on sait que l'épilepsie touche un peu moins de 1 % de la population dans le monde, soit plus de 50 millions de personnes. En France, cela représente plus de 500 000 personnes épileptiques, ce qui en fait la deuxième maladie neurologique la plus fréquente après la migraine. Il existe une grande variété d'épilepsies et une épilepsie n'est pas forcément associée qu'à un seul type de crise. Les moyens actuels permettent un traitement efficace dans près de 70 % des cas (*Cross 2011*). Cependant, on estime que seulement 10 % des personnes épileptiques dans le monde en bénéficient. Deux organismes mondiaux sont dédiés à cette maladie, la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (ILAE), une organisation de professionnels – médecine et recherche – créée en 1909, et le Bureau International pour l'Épilepsie (IBE), créé en 1961, qui est un organisme regroupant des personnes atteintes d'épilepsies. En 1997, ces deux organismes ont lancé avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une campagne mondiale dont l'objectif premier est de mieux faire connaître cette maladie. En effet dans de nombreuses régions du monde, elle est encore crainte et associée à des interprétations surnaturelles. Dans certains pays d'Europe, elle n'est pas reconnue comme une maladie neurologique laissant 40 % des personnes épileptiques dans ces pays sans traitements. Pour enrayer ce phénomène, l'ILAE et l'IBE ont déposé une déclaration écrite au Parlement Européen sur l'épilepsie ; elle a été signée en 2011. Au niveau de la France, le Comité National pour l'Épilepsie (CNE) regroupe des associations de patients comme Épilepsie-France, et des sociétés savantes comme la Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE) et la Fédération Française pour la Recherche sur l'Épilepsie (FFRE).

1.2 Classification des épilepsies

L'épilepsie est une maladie difficile à cerner. On ne peut pas l'enfermer dans un seul syndrome ; ainsi on parle plutôt des épilepsies au pluriel. Elles peuvent différer sur plusieurs aspects : l'âge d'apparition des crises, les types de crises, les causes, la résistance aux traitements, l'évolution naturelle de la maladie, etc. Le seul point commun à toutes les épilepsies, et qui les définit, est la récurrence de crises ; on peut cependant observer plusieurs types de crises, et parfois même plusieurs types d'épilepsies, chez un même patient. Néanmoins, des classifications ont été proposées. Il faut bien dissocier classification des épilepsies et classification des crises, car, une personne épileptique peut avoir des crises très différentes, à l'inverse des crises assez similaires peuvent être associées à des syndromes épileptiques différents.

Il y a de nombreuses façons de classer les crises. La Figure 1.1, issue du rapport de l'ILAE paru en 2010 (*Berg et al. 2010*), présente les différents types de crises tels qu'ils sont classés actuellement par l'ILAE. D'abord les crises généralisées sont appelées ainsi car elles démarrent quasi-simultanément dans les deux hémisphères cérébraux. Ensuite les crises focales, ou partielles, qui à l'inverse, émergent nettement dans une région relativement circonscrite d'un hémisphère. Même si elles peuvent ensuite

se propager ailleurs, leur départ reste focal. Enfin, les crises qu'on ne peut classer dans aucun des deux groupes sont dites inconnues. À l'intérieur de ces groupes, les crises sont classées en fonction des signes cliniques et des symptômes (ressenti de la personne). Parmi ces crises, on remarque les crises tonico-cloniques énoncées précédemment. Les crises d'absences, épisodes généralement assez courts durant lesquels la personne perd le contact avec l'environnement extérieur, sont très courantes notamment chez les enfants. Leur manifestation est moins impressionnante que pour d'autres types de crises. De ce fait, elles sont plus difficiles à détecter, ce qui rend le diagnostic de l'épilepsie parfois tardif.

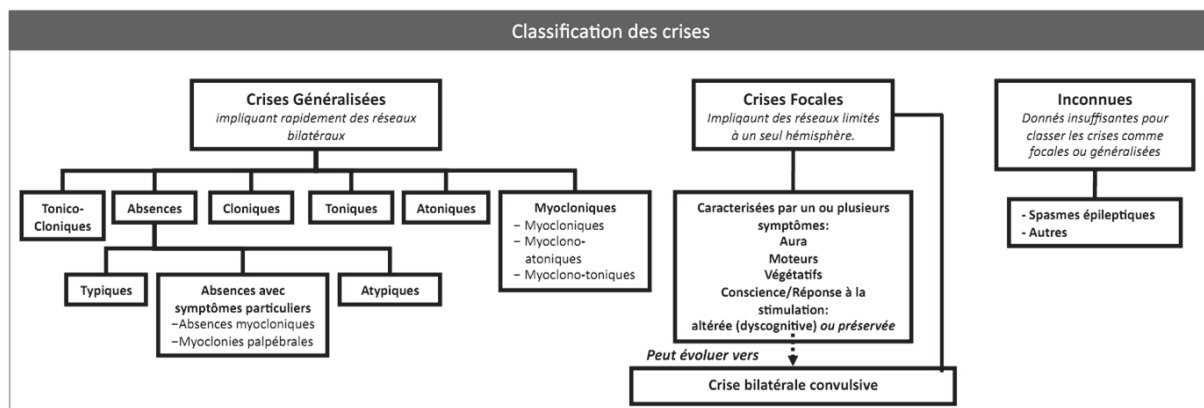


Figure 1.1 - Révision de la Terminologie et de l'Organisation des Crises 2010. D'après (Berg et al. 2010).

Concernant la classification des épilepsies, la tâche est plus difficile encore et sujette à controverse. Sans rentrer dans les détails, la Figure 1.2 présente les épilepsies catégorisées à ce jour, groupées par spécificité de diagnostic ; on constate le nombre important des différents syndromes. D'une autre manière, une distinction est souvent faite sur l'étiologie (les causes) des épilepsies. D'un côté on trouve le groupe des causes génétiques, dont la plupart des « syndromes électro-cliniques » font partie, de l'autre, le groupe des causes structurelles ou métaboliques. Dans ce deuxième groupe l'épilepsie est due à une anomalie du cerveau qui peut être acquise (traumatisme, infection, accident vasculaire cérébrale, etc.) ou innée (sclérose tubéreuse, dysplasie corticale, etc.). Ces travaux de thèse s'intéressent en particulier à l'EMLT, détaillée dans la section 3 de ce chapitre. C'est une épilepsie acquise, considérée comme un syndrome électro-clinique chirurgical.

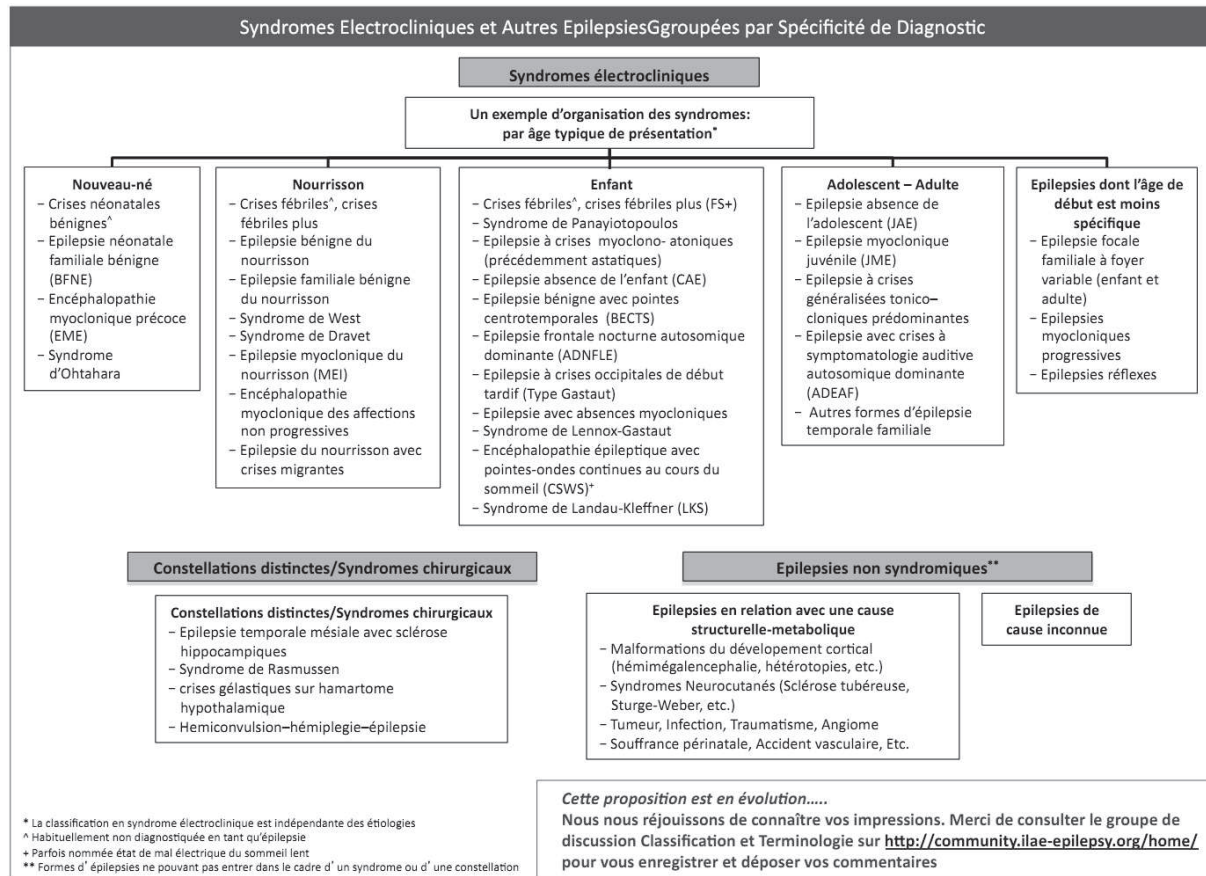


Figure 1.2 - Révision de la Terminologie et de l'Organisation des Épilepsies 2010. D'après (Berg et al. 2010).

2 Prise en charge clinique : modalités thérapeutiques et diagnostiques

L'objectif de la prise en charge clinique est d'améliorer la qualité de vie des patients. Pour l'épilepsie, cela consiste à supprimer les crises, ou à diminuer leur fréquence. Le médecin doit proposer un traitement, parmi les nombreux traitements existants, efficace contre l'épilepsie rencontrée. Ainsi le diagnostic du type d'épilepsie est primordial ; il fait appel à un large panel de moyens simples, ou plus lourds. En France, l'épilepsie peut être prise en charge par un neurologue ou par un neuropédiatre. L'épileptologue est le spécialiste de cette maladie et intervient notamment dans les cas plus compliqués. Certains de ces cas nécessitent aussi l'intervention d'un neurochirurgien.

2.1 Traitements : suppression ou réduction de la fréquence des crises

2.1.1 Médicaments antiépileptiques

Le traitement pharmacologique est la principale stratégie thérapeutique contre les épilepsies. Actuellement son action est avant tout d'empêcher la survenue des crises et non de guérir l'épilepsie. En outre, la diversité des épilepsies traduit une diversité de mécanismes neurologiques sous-jacents, ce qui rend le traitement pharmacologique compliqué. Pour cette raison, il existe un

grand nombre de molécules antiépileptiques avec différents mécanismes d'action (une vingtaine d'entre elles sont autorisées en France). Aujourd'hui, cet arsenal de molécules antiépileptiques permet, lorsqu'elles sont accessibles financièrement et culturellement, d'empêcher les crises dans 65 % des cas d'épilepsie. Historiquement, il existe quatre molécules antiépileptiques majeures (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et valproate de sodium), toutes utilisées depuis plus de trente ans, et premièrement indiquées en monothérapie après la plupart des diagnostics d'épilepsie. À cela s'ajoute de nombreuses nouvelles molécules apparues depuis 1990. Elles ont eu surtout un apport dans des syndromes spécifiques et dans la réduction des effets secondaires. Néanmoins, en terme de suppression des crises, le traitement pharmacologique a peu progressé depuis 2000 (*Kwan & Brodie 2000 ; Brodie et al. 2012*). De plus, les mécanismes d'action de beaucoup d'antiépileptiques ne sont pas complètement connus. Pour ces raisons, les chercheurs et médecins essaient aujourd'hui de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la maladie, afin d'élaborer de nouvelles approches thérapeutiques.

2.1.2 Chirurgie de l'épilepsie

La seule approche thérapeutique permettant aujourd'hui de véritablement guérir les épilepsies partielles est la résection chirurgicale de la zone cérébrale responsable des crises, appelée zone épileptogène. Cette option thérapeutique connaît aujourd'hui un important développement mais s'adresse exclusivement aux épilepsies partielles pharmacorésistantes. En 1974, l'efficacité de la chirurgie, toutes épilepsies partielles confondues, étaient de 80,9 % contre 94 % en 2012 (*Talairach et al. 1974 ; Sagher 2012*). Bien que cette efficacité ne se traduise pas toujours par une guérison, elle permet au moins une amélioration en réduisant la fréquence ou l'intensité des crises. La chirurgie de l'épilepsie a aussi bénéficié des progrès sur les techniques chirurgicales en général. Aujourd'hui il n'y a plus aucun décès suite à des complications dues à ce type de chirurgie, contre 4 % des patients en 1975. Cela reste néanmoins une solution lourde à mettre en œuvre et nécessitant des moyens importants. En France, environ quatre cent chirurgies sont effectuées chaque année. C'est peu au regard du nombre de patients atteints d'épilepsies pharmacorésistantes qui pourraient en bénéficier (*Cross 2011*). L'ablation d'une partie du cerveau peut diminuer certaines fonctions cérébrales, comme, par exemple, la mémoire après une résection de l'hippocampe. Pour cette raison, la chirurgie est contre-indiquée lorsque la zone épileptogène est localisée dans des régions éloquentes du point de vue fonctionnel et dont la perte serait inacceptable car engendrant des déficits jugés trop importants par rapport au bénéfice clinique apporté.

2.1.3 Approches thérapeutiques alternatives

D'autres approches thérapeutiques, certaines récentes, d'autres plus anciennes, existent et sont efficaces dans des cas spécifiques. Une des plus anciennes est le régime cétogène (*Wheless 2008*), qui consiste en une diète riche en matières grasses et pauvres en glucides qui fait entrer le patient dans un état de cétose. Ce régime alimentaire strict et contraignant est efficace pour certaines épilepsies réfractaires, bien qu'on ne comprenne pas bien son mécanisme antiépileptique. Il est intéressant de noter que des approches basées sur des régimes pauvres en sucres étaient déjà mentionnées dans

l'antiquité, par Hippocrate ou dans les Évangiles, alors qu'ils n'ont été introduits dans l'épileptologie moderne qu'au début du XX^{ème} siècle (Guelpa & Marie 1911).

Plus récemment, d'autres méthodes basées sur la stimulation électrique ont été explorées. La plus connue en épileptologie est la stimulation du nerf vague (un nerf crânien allant du bulbe rachidien jusqu'à l'estomac). Cette technique est notamment indiquée dans certains syndromes comme le syndrome de Lennox-Gastaut. Cependant, en règles générales, son utilisation reste marginale et pas toujours efficace (Binnie 2000). Actuellement, de nombreuses recherches sont menées sur des neurostimulations, directes ou indirectes, invasives ou non-invasives, dans le domaine de la neurologie. Néanmoins l'épileptologie n'a pas encore connu les progrès thérapeutiques considérables réalisés dans le champ de la maladie de Parkinson ou des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC).

2.2 Modalités diagnostiques pour l'épilepsie

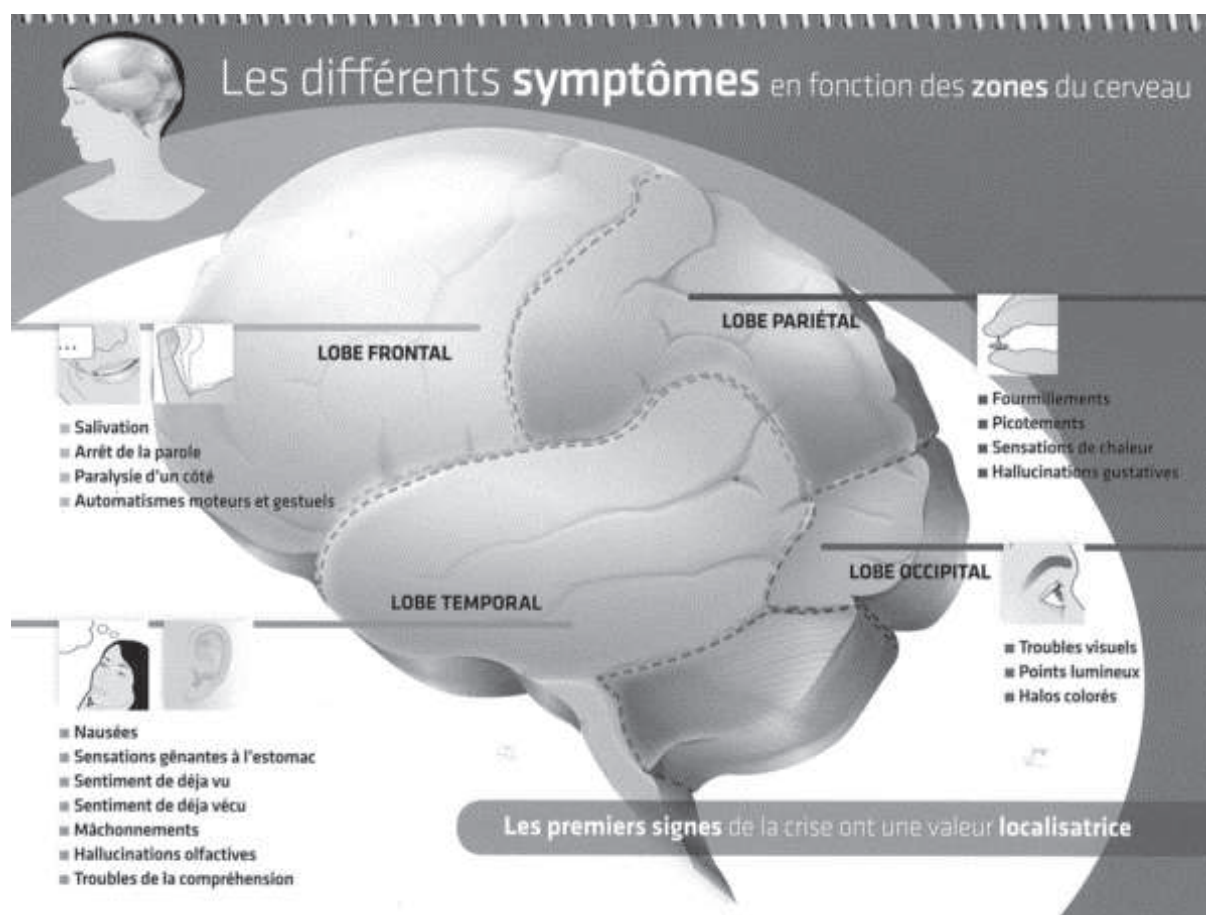


Figure 1.3 - Brochure explicative pour les patients épileptiques (Eisai 2011).

2.2.1 Historique du patient

Le premier moyen d'apprécier une épilepsie est d'établir l'historique du patient ; à la fois l'historique de sa maladie, les antécédents familiaux ainsi que d'autres aspects de sa vie pouvant être des facteurs favorisant l'apparition d'une épilepsie. L'âge d'apparition des crises et l'évolution de la maladie sont

des caractéristiques primordiales de nombreux syndromes épileptiques et permettent souvent d'orienter le diagnostic.

2.2.2 Sémiologie des crises

L'expression d'une crise est directement reliée aux régions cérébrales dans lesquelles elle se déclare et se propage. Le médecin analyse la sémiologie des crises, c'est-à-dire d'une part, les signes extérieurs présentés par le patient pendant ces crises et, d'autre part les symptômes, qui sont les sensations décrites par le patient. La Figure 1.3 résume quelques relations, souvent vérifiées, entre signes ou symptômes et régions cérébrales impliquées.

2.2.3 Électroencéphalographie (EEG)

L'EEG est une technique mise au point dans les années 1920 par Hans Berger (*Berger 1929*). Elle consiste à enregistrer l'activité électrique d'une partie des neurones du cortex. Un bonnet, qui comporte quelques dizaines d'électrodes, est placé sur la tête du patient et relié à un système d'acquisition. À chaque électrode correspond un signal qui représente, en temps réel, l'activité moyenne des neurones présents à quelques centimètres sous cette électrode (Figure 1.4). Cette méthode permet de visualiser l'activité du cerveau ; elle est utilisée pour suivre le déclenchement et la propagation des crises, apportant des informations complémentaires à celles provenant de la sémiologie.

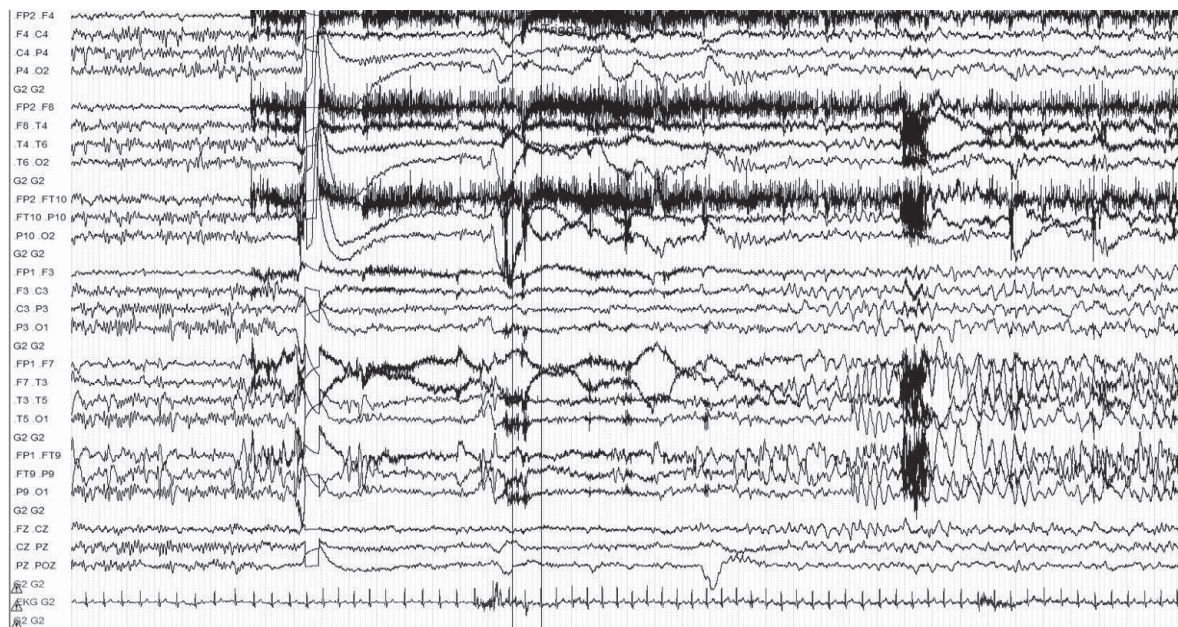


Figure 1.4 - Électroencéphalogramme de scalp enregistré dans un service hospitalier. Quarante secondes de tracé présentant de l'activité inter-critique (à gauche) suivie d'une crise.

À ses débuts, l'EEG étant directement tracé sur des bandes de papier à la manière d'un sismographe. Avec le développement des systèmes numériques à partir des années 90, on peut maintenant facilement stocker, et analyser les signaux EEG, de manière visuelle ou automatique. Les technologies actuelles permettent aussi d'augmenter la résolution spatiale en plaçant jusqu'à 256

électrodes sur le scalp, et la résolution temporelle, avec des fréquences d'échantillonnage qui montent souvent à 2 kHz.

L'EEG est très utile mais ne permet pas de visualiser l'activité de neurones situés plus en profondeur dans le cerveau. Pour pallier ce problème, Jean Bancaud et Jean Talairach ont élaboré, en 1962, une technique chirurgicale qui consiste à implanter des électrodes à l'intérieur du crâne, directement dans le cerveau (*Talairach et al.* 1962). Cette méthode appelée Stéréo-électroencéphalographie (SEEG) utilise le repérage dit stéréotaxique pour placer les électrodes précisément dans les régions souhaitées. Cette méthode permet d'augmenter la résolution spatiale de l'EEG de scalp en mesurant l'activité de neurones inaccessibles auparavant ; ce qui la rend très pratique pour certaines épilepsies, notamment pour déterminer la zone de départ des crises lorsqu'elles impliquent des régions sous-corticales. Cependant, et contrairement à l'EEG de scalp, la SEEG est invasive ; c'est pourquoi elle n'est utilisée qu'en prévision d'une chirurgie. La SEEG est effectuée pour identifier précisément les zones pathologiques et pour faire une cartographie fonctionnelle de cette zone. Cette dernière étape permet ensuite d'estimer les chances de réussite et les risques, afin de proposer une éventuelle chirurgie si ces risques sont jugés raisonnables et inférieurs aux bénéfices éventuels.

Dans les cas d'épilepsies pharmacorésistantes, les signaux EEG (scalp ou profondeur) sont souvent enregistrés sur de longues périodes de quelques heures à quelques jours. L'objectif principal de ces phases d'enregistrement est d'observer des anomalies intercritiques et des crises d'épilepsie pour déterminer la zone qui en est responsable. Ces longues périodes d'enregistrement révèlent souvent la présence d'événements particuliers dans les signaux EEG, tels que des décharges rythmiques courtes (dites infra-cliniques) ou des pointes. Bien que non-symptomatiques, ils sont utilisés par les épéptologues pour déterminer la zone à opérer lors du diagnostic pré-chirurgical.

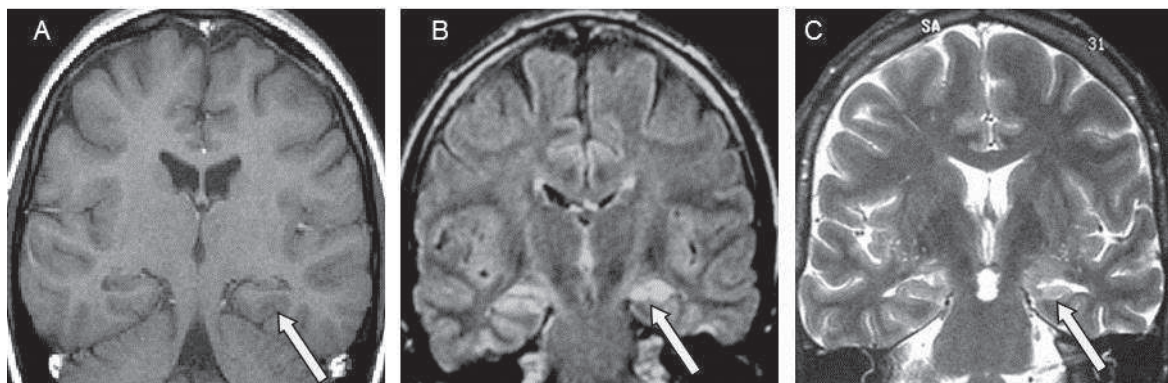


Figure 1.5 - IRM cérébrales d'un patient présentant une sclérose hippocampique. IRM suivant différentes séquences d'acquisition : T1 (A), Flair (B), T2 (C).

2.2.4 Imagerie structurale

IRM. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a été théorisée en 1946 (*Bloch & Rabi* 1945 ; *Purcell et al.* 1946) et mise en œuvre au début des années 1970 (*Lauterbur* 1973 ; *Garraway et al.* 1974). Elle permettait dans un premier temps d'obtenir des images en coupe de tissu humain. Aujourd'hui,

l'application de traitements informatiques permet de reconstruire des images d'organes, et notamment le cerveau, en trois dimensions. C'est la technique d'imagerie la plus utilisée en épilepsie.

2.2.5 Imagerie fonctionnelle

Scintigraphie ou TEMP. La tomographie par émission monophotonique, souvent appelée scintigraphie, permet de mesurer le flux sanguin au moment des crises. Un produit radioactif, qui est injecté dans le sang au début de celles-ci, va se fixer, selon le flux sanguin, dans les régions très actives pendant la crise. La résolution spatiale n'est pas très bonne, mais on peut déterminer quelles régions ont été sur- ou sous-activées pendant une crise. Cette technique est complémentaire de l'IRM, car elle apporte une information supplémentaire sur le plan fonctionnel.

TEP. Une autre technique radioscopique, appelée tomographie par émission de positons (TEP), est utilisée en imagerie fonctionnelle cérébrale, de façon complémentaire à la scintigraphie. Basée comme cette dernière, sur l'injection d'un produit de contraste radioactif, elle permet de mesurer directement l'activité métabolique. La TEP nécessite cependant un équipement beaucoup plus coûteux que la scintigraphie.

IRMf. L'IRM fonctionnelle permet d'observer indirectement l'activité du cerveau en mesurant l'évolution de la quantité d'oxygène consommée localement dans chaque zone du cerveau, cette quantité étant dépendante de l'activité des neurones. En routine clinique, elle permet de localiser des régions d'intérêt pour la chirurgie (la motricité, le langage, les voies visuelles, etc.). En recherche, l'utilisation de cette technique couplée avec l'EEG est en plein essor, notamment pour l'analyse des activités intercritiques.

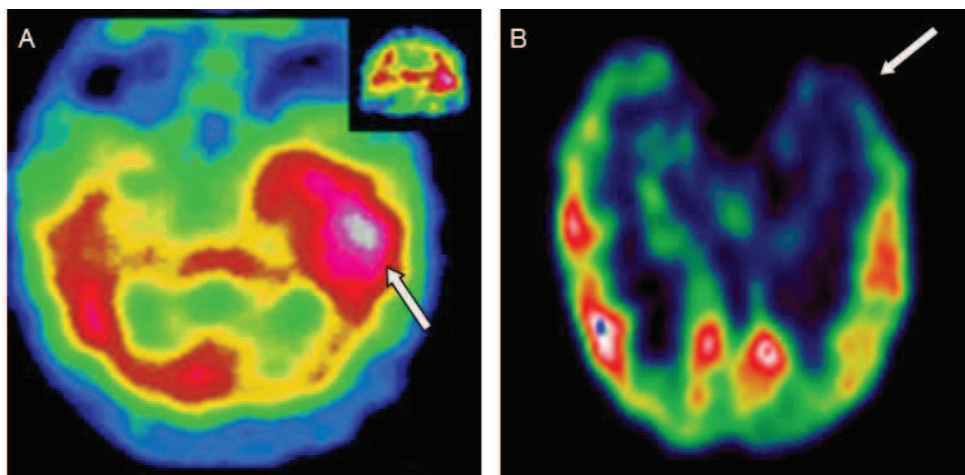


Figure 1.6 - Imageries fonctionnelles du cerveau. Patient atteint d'une épilepsie du lobe temporal. A/ Scintigraphie critique (produit de contraste injecté pendant une crise), la flèche indique une zone suractivée lors de la crise. B/ TEP inter-critique. La flèche indique une zone en sous-activité en dehors des crises d'épilepsie.

3 L'épilepsie méso-temporale (EMLT) avec sclérose hippocampique (SH)

3.1 Quelques notions anatomo-fonctionnelles sur la formation hippocampique

La formation hippocampique est une structure cérébrale très étudiée, située chez l'homme, sur la face mésiale du lobe temporal, dans le prolongement de la cinquième (et dernière) circonvolution temporale du cortex. Cette formation corticale fait partie du système limbique, le bord du cortex, et elle est présente de façon symétrique dans chaque hémisphère. Elle englobe l'hippocampe, constitué du gyrus denté (GD), de la corne d'Amon (CA) et du subiculum ; et la région parahippocampique constituée du présubiculum, du parasubiculum et du cortex entorhinal (Figure 1.7A).

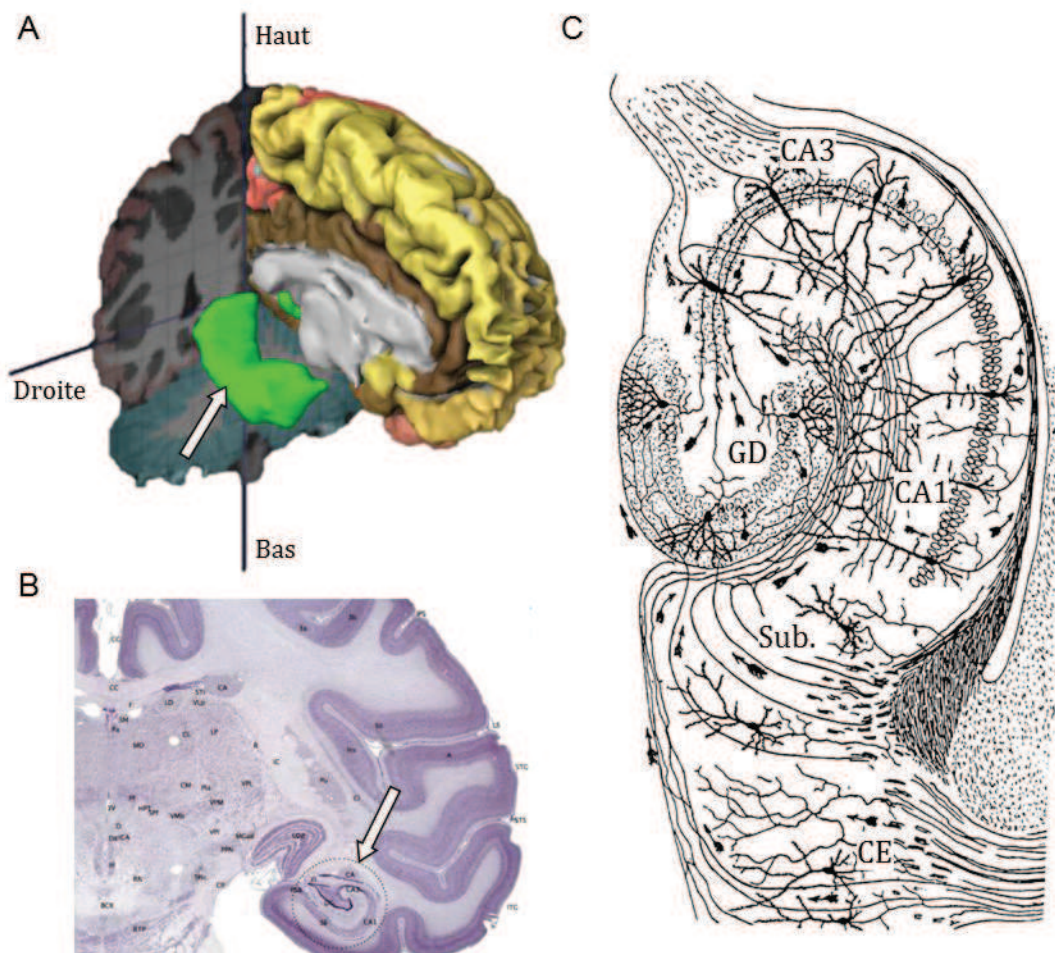


Figure 1.7 - La formation hippocampique. A/ Vue 3D du cerveau créée avec ALLEN Human Brain Atlas (Allen Institute for Brain Science). La formation hippocampique est modélisée en vert fluo. B/ Coupe coronale colorée d'un cerveau de singe (extraite du site <http://brainmaps.org>). C/ Dessin (en coupe axiale) d'un hippocampe de rat extrait de (*Ramón y Cajal* 1909).

Sur le plan fonctionnel, la formation hippocampique a une implication certaine dans les tâches de mémorisation. Beaucoup de recherches sont effectuées dans ce domaine car on connaît encore très mal les processus mis en jeu dans la mémoire. On pense aussi que cette aire joue un rôle important

pour la navigation spatiale, comme le suggère les travaux de (*O'Keefe & Dostrovsky 1971*). Quoi qu'il en soit, l'hippocampe est une structure primordiale chez les mammifères, qu'on retrouve même chez les moins évolués. Bien que son volume absolu soit faible par rapport à l'ensemble du cerveau humain, il occupe une proportion beaucoup plus importante chez les petits mammifères, et qui devient majeure dans le cerveau des rongeurs.

Le terme « hippocampe » nous vient de l'anatomiste italien Giulio Cesare Aranzio qui, au XVIème siècle, compara sa forme à celle de l'animal marin (*Andersen et al. 2007*). Plus tard, l'espagnol Santiago Ramón y Cajal (*Ramón y Cajal 1909 ; Nemri 2010*) a décrit et illustré, de façon très détaillée, une partie des neurones et leurs connexions dans les régions de la formation hippocampique (Figure 1.7B). La principale voie de projection entre les neurones excitateurs de ces différentes régions forme un système bouclé que nous allons décrire en partant de l'extrémité de la circonvolution hippocampique, c'est-à-dire le GD :

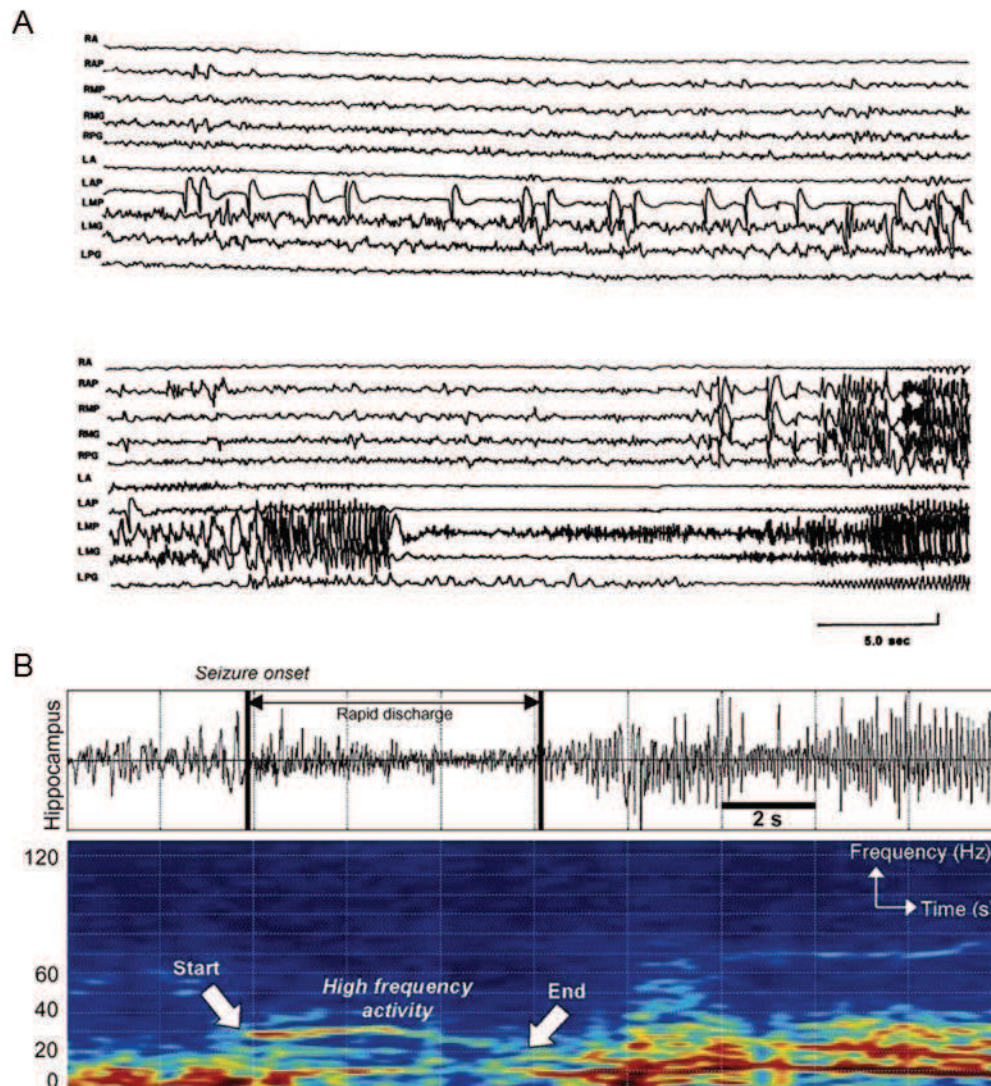
- a) Les axones des cellules granulaires du GD, qui sont appelés fibres moussues, sont projetés vers la région CA3 de la corne d'Amon.
- b) Les cellules pyramidales de CA3 se projettent vers la région CA1, à travers les collatérales de Shaffer (région CA2).
- c) Au niveau de la région CA1, les cellules pyramidales projettent leurs axones vers le cortex entorhinal, en partie directement, et en partie via les cellules du subiculum.
- d) Le système devient bouclé car les axones du cortex entorhinal se projettent, du moins en partie, vers le GD et CA3 à travers la voie perforante, et vers CA1 et le subiculum. Le cortex entorhinal possède également des connexions avec son symétrique dans l'hémisphère controlatéral. Il constitue une voie importante de communication entre les deux hippocampes.

3.2 Syndrome électro-clinique et anomalies structurelles

L'EMLT est une épilepsie partielle impliquant en premier lieu la face mésiale du lobe temporal (*Williamson et al. 1993*). Elle est d'abord caractérisée par un syndrome électro-clinique particulier ; c'est-à-dire un ensemble de symptômes et de signes cliniques et électrophysiologiques présentés par le patient au moment des crises. Ce syndrome est associé à une anomalie structurelle, appelée sclérose hippocampique et caractérisée par une atrophie unilatérale de la formation hippocampique (*Wieser et al. 2004*).

Cette épilepsie peut être provoquée, entre autres, par des convulsions fébriles (i.e. liées à une montée en température du corps), un traumatisme crânien, une infection intracrânienne ou une hypoxie (manque d'oxygène). Suite à cette agression initiale, qui a lieu avant l'âge de cinq ans dans la plupart des cas, une période de latence s'installe durant laquelle aucun événement symptomatologique n'est rapporté. C'est après cet épisode silencieux, pouvant durer plusieurs années, que les premières crises

d'épilepsie interviennent, souvent pendant l'enfance ou à l'adolescence. En outre, des facteurs génétiques semblent impliqués dans la survenue de ce syndrome, soit en favorisant les convulsions fébriles initiales, soit en causant une sclérose hippocampique, ou encore dans des cas d'EMLT familiales.



Sur le plan clinique, les crises débutent souvent par une sensation épigastrique ascendante, et parfois une peur ou une anxiété. Elles sont ensuite caractérisées par des manifestations non latéralisées, tels que des automatismes de la bouche (oro-alimentaires) et des mains, une diminution de l'état de conscience, et une rigidité générale. En dehors des crises, une diminution des facultés mnésiques est associée à la majorité des EMLT avec SH. Sur le plan électrophysiologique, les enregistrements intercritiques révèlent la présence d'événements pathologiques tels que des ondes-pointues ou des

pointes isolées se propageant bien au-delà de la formation hippocampique. Les crises, quant à elles, débutent dans la formation hippocampique où elles sont marquées par une décharge rapide (20 à 30 Hz) de faible amplitude qui peut être précédée de pointes hypersynchrones de plus forte amplitude (Velasco *et al.* 2000 ; Bartolomei *et al.* 2004).

Sur le plan structurel, la sclérose de l'hippocampe est avant tout caractérisée par une diminution du volume de l'hippocampe qui s'accompagne d'une perte neuronale et d'une gliose dans CA1. Ces modifications cellulaires sont plus ou moins étendues et atteignent parfois d'autres parties de l'hippocampe. Dans le GD, une migration des cellules granulaires qui peut être très focale est observée dans environ 50 % des cas. Une réorganisation synaptique intervient, elle est nettement observable au niveau des fibres moussues du GD, mais n'est pas localisée qu'à cet endroit. Elle est accompagnée d'une sévère diminution de récepteurs GABA_A qui a été rapportée sur des hippocampes humains extraits lors de chirurgie.

L'EMLT avec SH est une forme d'épilepsie particulièrement résistante aux traitements pharmacologique, il est rapporté que seulement 10 % à 45 % des patients sont libérés de leurs crises avec une médication adaptée (Semah *et al.* 1998 ; Stephen *et al.* 2001). Pour les cas réfractaires, le principal traitement reste une résection chirurgicale qui englobe au minimum la formation hippocampique. Des études longitudinales ont montré pour des patients traités par résection de la face temporal interne, que 57 % à 74 % d'entre eux n'avait pas fait de crises cinq ans après la chirurgie (Eliseu Paglioli *et al.* 2004 ; de Tisi *et al.* 2011).

4 De l'ictogénèae à l'épileptogénèae

Notre compréhension de l'épilepsie s'est considérablement accrue, alors qu'encore au XIXème siècle, une crise était considérée comme une démence ou un trouble psychiatrique. La recherche s'est d'abord concentrée sur les crises pour comprendre comment une ou plusieurs régions cérébrales pouvaient passer, d'un fonctionnement normal, à un fonctionnement critique. Cette question trouve sa réponse dans un ensemble de mécanismes de démarrage et de propagation d'une crise, qui peuvent être regroupés dans la notion d'ictogénèse. L'épilepsie est caractérisée par la récurrence de crises, ce qui renvoie à une autre question : pourquoi un cerveau est capable de générer spontanément des crises alors qu'un autre n'en est pas capable. Ou, pourquoi et comment un cerveau non-épileptique, devient capable de générer des crises d'épilepsie ? Cette question fait référence à l'épileptogénèse, un concept assez large, puisqu'il englobe les mécanismes qui mènent à l'épilepsie, c'est-à-dire aux premières crises, mais peut aussi faire référence à des mécanismes qui aggravent l'épilepsie en augmentant la fréquence des crises.

4.1 Approches palliatives contre préventives

De nombreuses drogues antiépileptiques ont été proposées pendant ces vingt dernières années, en offrant de nouvelles options thérapeutiques pour le traitement des crises, elles ont permis notamment d'améliorer la facilité d'utilisation et de diminuer les risques de mauvaises interactions

entre médicaments. Cependant elles n'ont réussi ni à réduire significativement le nombre d'épilepsies pharmacorésistantes ni à guérir l'épilepsie (Temkin 2009 ; Löscher & Schmidt 2011). Alors que l'ensemble des traitements pharmacologiques actuels sont essentiellement palliatifs, des stratégies préventives sont à présent envisagées (Dichter 2009 ; Pitkänen 2010), principalement dans les épilepsies se développant après une agression initiale. Ce genre d'épilepsie se déclare souvent après une période de latence qui peut durer plusieurs années. On imagine aisément dans ces cas, que stopper ces processus puisse empêcher la future survenue des crises. De plus, comme ces processus continuent probablement après la première crise, il est aussi envisageable d'empêcher la maladie de s'installer trop rapidement ou trop sévèrement.

Récemment, des tests dans des modèles expérimentaux, chez l'animal, ont montré que les antiépileptiques actuels sont inefficaces pour prévenir l'épilepsie (Löscher & Brandt 2010) ; ce constat était prévisible car ces drogues ont été conçues et testées pour empêcher l'ictogénèse, alors que la prévention de l'épilepsie nécessite d'intervenir sur l'épileptogénèse. Comme le montre la revue de (Pitkänen & Lukasiuk 2011), la recherche sur les molécules anti-épileptogénèse se développe et fournit quelques résultats expérimentaux encourageants, notamment la Rapamycine qui montre un effet préventif chez des rats développant une épileptogénèse (Van Vliet et al. 2012). La conception et l'évaluation de traitements préventifs de l'épilepsie nécessitent la découverte de biomarqueurs de l'épileptogénèse, c'est-à-dire de caractéristiques biologiques mesurables liées au développement de l'épilepsie (Engel 2011), comme développé ci-après.

4.2 Quels biomarqueurs de l'épileptogénèse ?

L'épileptogénèse passe souvent par une période de latence, qu'on dit silencieuse car elle se situe avant l'apparition des premières crises. Néanmoins, il est évident que des modifications pathologiques menant à l'épilepsie interviennent durant cette phase. L'objectif est de mesurer ces modifications. C'est pour cette raison que la recherche sur les biomarqueurs de ces processus d'épileptogénèse est très active aujourd'hui. Tout l'enjeu est de trouver les bons outils pour identifier des biomarqueurs potentiels et en mesurer l'évolution au court du temps. Ils pourraient avoir deux rôles : le plus évident est un diagnostic préventif de l'épilepsie notamment chez des patients à risque, par exemple après un traumatisme crânien ; le second rôle est de permettre l'élaboration et l'évaluation expérimentale de stratégies thérapeutiques préventives.

Les biomarqueurs peuvent être structurels, et fonctionnels ; par exemple un biomarqueur structurel de l'EMLT avec SH, serait la perte cellulaire dans la CA, qui est mesurable par histologie du tissu nerveux, alors que la survenue de crises constituerait un biomarqueur fonctionnel, mesurable uniquement si le tissu est en activité. Pour le traitement préventif, le besoin réside dans des biomarqueurs de l'épileptogénèse qui soient précoces, c'est-à-dire observables dès la période de latence, et mesurables de façon non-destructive afin de pouvoir suivre le développement d'une épilepsie.

4.2.1 Les promesses de l'imagerie cérébrale

L'IRM est une technique particulièrement adaptée à la mesure de biomarqueurs de l'épileptogenèse car elle est non invasive et permettrait donc un diagnostic rapide et sans risque chez l'homme. Quelques études cliniques sont actuellement menées pour identifier de tels biomarqueurs, en particulier après des épisodes prolongés de convulsions fébriles chez l'enfant (*Shinnar et al. 2008*). Des mesures du volume hippocampique ou de l'amplitude du signal T_2 dans cette région ressortent comme de possibles biomarqueurs du développement d'une épilepsie comme l'indique une récente revue (*Gomes & Shinnar 2011*). De nombreux travaux expérimentaux sur des modèles animaux ont été récemment publiés sur différents biomarqueurs mesurables en IRM (*Nehlig 2011*). En particulier, un article a montré qu'il était possible, après un état de mal induit chez des rats, de prédire le développement ou non d'une épilepsie grâce au signal T_2 (*Kharatishvili et al. 2009*).

Plus récemment, des biomarqueurs fonctionnels ont également été proposés, notamment par spectroscopie RMN du proton chez le rat, ou un article montre une augmentation d'une mesure l'activation gliale, entre un état de mal initial et des crises chroniques (*Filibian et al. 2012*). Dans le même type de modèles expérimentaux, d'autres outils comme la TEP montrent une diminution du métabolisme suivant l'agression initiale (*Jupp et al. 2012*), cette dernière ayant l'inconvénient d'être un peu plus invasive que l'IRM.

4.2.2 Que peut encore apporter l'électrophysiologie ?

Pour la recherche de biomarqueurs fonctionnels, la résolution temporelle élevée des signaux électrophysiologiques est un atout majeur. L'EEG est utilisée et étudiée depuis de très nombreuses années, mais recèle encore beaucoup d'information qui n'est pas exploitée, comme l'atteste l'intérêt très récent porté sur des oscillations haute fréquence pathologiques, aussi appelées *Fast Ripples* (*Jefferys et al. 2012*), mises en évidence dans l'épilepsie en 1999 (*Bragin, Engel, C. L. Wilson, Fried & Buzsáki 1999*). Les modèles animaux ont révélé que ces événements électrophysiologiques sont observables dès la période de latence, entre l'agression initiale et les premières crises. Les *Fast Ripples* sont actuellement beaucoup étudiés en tant que biomarqueurs potentiels des régions épileptogènes (*Lévesque et al. 2011 ; Staba & Bragin 2011 ; Zijlmans et al. 2012 ; Demont-Guignard et al. 2012*).

Cependant d'autres marqueurs électrophysiologiques comme les pointes épileptiques, souvent appelées pointes intercritiques, sont également observées durant la période de latence, avant les premières crises. Ces pointes sont connues depuis longtemps (*Matsumoto & Ajmone-Marsan 1964*), mais il existe très peu de données sur leur évolution durant l'épileptogenèse. Une étude expérimentale récente révèle une augmentation de leur fréquence d'occurrence dans un modèle d'épileptogenèse chez le rat (*White et al. 2010*). Au-delà des changements de leur fréquence, ces pointes sont connues pour avoir différentes morphologies.

L'une des hypothèses développées dans ces travaux de thèse est que ces changements morphologiques sont susceptibles d'avoir un lien avec l'épileptogenèse, et qu'ils peuvent être révélés grâce notamment à des méthodes automatiques de traitement du signal.

Il est clair que l'EEG a toujours un grand intérêt pour la compréhension de l'épilepsie, que ce soit en clinique ou en recherche expérimentale, même s'il est parfois délaissé au profit de l'imagerie. Grâce à l'émergence des neurosciences computationnelles, on est capable de modéliser de façon relativement précise l'activité électrophysiologique (*Wendling et al. 2012*). Cela constitue un outil supplémentaire pour extraire l'information des signaux EEG. En outre, ce couplage avec la modélisation biomathématique est aujourd'hui bien plus fort en électrophysiologie qu'en imagerie cérébrale.

4.3 De la nécessité d'utiliser des modèles expérimentaux

L'épilepsie étant diagnostiquée après l'apparition des premières crises, il est très difficile d'étudier la période de latence chez les patients. La recherche de biomarqueurs et de traitements de l'épileptogenèse nécessite de faire appel à l'expérimentation animale (*Simonato et al. 2012*). L'utilisation de modèles animaux permet de suivre le développement d'une épilepsie dans des conditions contrôlées et reproductibles (génotype, âge, environnement, etc.), et de pouvoir l'observer très tôt et avec des outils invasifs. En outre, l'expérimentation animale permet d'étudier, dans les mêmes conditions, des animaux contrôles ne développant pas d'épilepsie, ce qui aide beaucoup la recherche de biomarqueurs pertinents. Les modèles biomathématiques, bien qu'ils se situent à des niveaux d'abstraction beaucoup plus éloignés du cerveau humain, vont eux aussi dans ce sens, tout en présentant des avantages différents.

Chapitre 2

Objectif et formalisation du problème

1 Objectif : identification/interprétation de marqueurs dans les signaux électrophysiologiques liés à l'installation progressive de l'épilepsie dans un modèle animal

Du point de vue clinique, l'objectif général de ce travail de thèse est d'affiner nos connaissances sur le processus d'épileptogenèse. À long terme, ces connaissances pourraient fournir des clés pour de nouvelles thérapies préventives contre l'installation de certaines épilepsies, notamment pharmacorésistantes.

Ainsi, nous allons d'abord, dans le Chapitre 3, mettre en place un protocole d'étude de l'épileptogenèse dans un modèle expérimental chez la souris. Ce modèle, qui est une des formes du « modèle kainate », est très utilisé car il présente de nombreuses similitudes avec les EMLT diagnostiquées chez l'homme. Il consiste à créer une lésion qui entraîne une épilepsie après une période de latence de deux à trois semaines. Nous souhaitons suivre ce processus d'épileptogenèse à travers l'évolution de marqueurs électrophysiologiques observables au niveau de la lésion. Pour cela, il nous faudra définir un protocole d'enregistrement des signaux SEEG sur le long terme (30 jours). Nous restreindrons ensuite notre analyse à des événements particuliers présents pendant l'épileptogenèse : les pointes épileptiques.

Du point de vue méthodologique, l'objectif de ce travail est d'élaborer des méthodes de traitement visant à détecter/caractériser/interpréter des événements transitoires liés à l'épileptogenèse et apparaissant dans les signaux électrophysiologiques. Ainsi, la seconde partie de ce travail, présentée dans le Chapitre 4, consistera à analyser ces événements afin d'identifier des caractéristiques morphologiques de ces événements qui soient liées au développement de la maladie dans le cerveau de la souris. Nous proposerons une méthode automatique, à la fois de détection des événements et de calcul de caractéristiques morphologiques pertinentes qu'il nous faudra identifier. Nous comparerons l'évolution de ces caractéristiques avec le développement de l'épilepsie.

Le Chapitre 5 traite de la troisième et dernière partie de ce travail, dans laquelle nous proposerons une interprétation de l'évolution des caractéristiques observées en termes de mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Pour cela nous proposerons une modélisation biomathématique,

par un modèle de population neuronale, des événements précédemment analysés. De ces événements modélisés, nous pourrions tirer des hypothèses sur les processus sous-jacents responsables des modifications morphologiques des pointes épileptiques. Ainsi nous fournirons un lien entre les observations électrophysiologiques du Chapitre 4 et le modèle expérimental d'épileptogenèse généré dans le Chapitre 3. La dernière étape consistera à vérifier certaines de ces hypothèses expérimentalement.

Cette thèse permettra d'avoir une meilleure compréhension du processus d'épileptogenèse opérant dans un modèle animal d'EMLT. Elle vise à fournir des biomarqueurs de l'épileptogenèse, qui pourront servir de cibles pour d'éventuels traitements préventifs de l'épilepsie. Son objectif est aussi de développer une approche méthodologique multidisciplinaire entre l'expérimentation animale, le traitement du signal et la modélisation biomathématique.

2 Formalisation du problème

Un suivi EEG de l'épileptogenèse pendant J jours sera effectué chez M souris et fournira un ensemble de $J \times M$ signaux $s_{j,m}(t)$, $j = 1, \dots, J$ et $m = 1, \dots, M$.

L'objectif est de détecter des transitoires de type « pointes épileptiques » au sein de ces signaux $s_{j,m}(t)$. Le nombre $N_{j,m}$ de pointes et la durée $T_{j,m}$ de chaque signal permettra de suivre la fréquence d'occurrence $F_{j,m}$ des événements en fonction des jours d'épileptogenèse et des animaux enregistrés.

Chacune des $N_{j,m}$ pointes détectées dans chaque signal EEG sera extraite et analysée comme un signal indépendant $v_{j,m,n}(t)$, $n = 1, \dots, N_{j,m}$. Ces pointes seront caractérisées suivant un certain nombre de critères morphologiques a, b, c, \dots , tels que :

$$v_{j,m,n}(t) \rightarrow \begin{bmatrix} a_{j,m,n} \\ b_{j,m,n} \\ c_{j,m,n} \\ \vdots \end{bmatrix}$$

Le but recherché ici n'est pas d'étudier l'évolution des pointes sur une période de quelques heures, mais de le faire à l'échelle de l'épileptogenèse, c'est-à-dire sur quelques semaines dans notre cas. Nous nous intéresserons donc aux moyennes A, B, C, \dots des caractéristiques dans chaque signal, c'est-à-dire à chaque jour j et pour chaque souris m .

$$\begin{bmatrix} A_{j,m} \\ B_{j,m} \\ C_{j,m} \\ \vdots \end{bmatrix} = \frac{1}{N_{j,m}} \sum_{n=1}^{N_{j,m}} \begin{bmatrix} a_{j,m,n} \\ b_{j,m,n} \\ c_{j,m,n} \\ \vdots \end{bmatrix}$$

Ces valeurs A, B, C, \dots devront caractériser la morphologie typique des pointes épileptiques observables à un moment donné du processus d'épileptogenèse. Leur évolution en fonction des jours

d'observation peut être vue comme une projection de l'évolution des processus sous-jacents mis en œuvre dans la génération de ces événements. Il est possible de remonter à ces processus par identification des paramètres d'un modèle biomathématique inspiré de la neurophysiologie et capable de simuler ces pointes épileptiques. Une étude paramétrique sera nécessaire pour déterminer quelles modifications sur les paramètres $\alpha, \beta, \gamma, \dots$ du modèle sont nécessaires pour reproduire les changements mesurés sur les caractéristiques A, B, C, \dots :

$$\begin{bmatrix} \alpha_1 \\ \beta_1 \\ \gamma_1 \\ \vdots \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} \alpha_2 \\ \beta_2 \\ \gamma_2 \\ \vdots \end{bmatrix} \Leftrightarrow \begin{bmatrix} A_{j_1} \\ B_{j_1} \\ C_{j_1} \\ \vdots \end{bmatrix} \rightarrow \begin{bmatrix} A_{j_2} \\ B_{j_2} \\ C_{j_2} \\ \vdots \end{bmatrix}$$

Chapitre 3

Modèle animal d'épilepsie mésiale du lobe temporal

Comme il a été dit, l'étude de l'épileptogenèse requière l'utilisation de modèles animaux, dans lesquels on est capable de suivre le développement de la maladie à partir d'un instant initial que l'on maîtrise. Parmi les modèles expérimentaux utilisés en épilepsie aujourd'hui, une grande majorité sont des modèles chez le murin, ou murinés (*murinae*), principalement chez le rat et la souris (Pitkänen *et al.* 2005). Ces espèces ont l'avantage de pouvoir former des lignées génétiques dans lesquelles tous les individus possèdent le même génotype (aux mutations spontanées près). Cette caractéristique permet de diminuer énormément les différences interindividuelles lors d'expérimentations.

Ce chapitre présente d'abord une vue générale des modèles d'épilepsies chez le murin *in vivo*, avant de s'attarder sur le modèle que nous avons utilisé, un modèle d'EMLT chez la souris. Ensuite sont exposés les détails du protocole que nous avons élaboré pour suivre l'épileptogenèse au travers de l'activité électrophysiologique enregistrée en champs (LFP, *Local Field Potential*). La section 4 décrit des événements particuliers que nous avons relevés dans les signaux LFP acquis, notamment certains qui n'avaient pas été rapportés dans la littérature. Ces résultats sont ensuite discutés, avec quelques limitations du modèle expérimental utilisé.

1 Les modèles murins *in vivo* d'épilepsie

Comme il a été dit précédemment, l'épilepsie regroupe un ensemble de maladies toutes caractérisées par la récurrence de crises. Ces crises sont des accès paroxystiques qui touchent certaines régions cérébrales, et de ces régions dépendent les formes d'expression de la maladie. Les modèles animaux d'épilepsie humaine peuvent être évalués suivant que les crises qu'ils présentent répondent à trois critères. Du point de vue des manifestations comportementales, elles doivent présenter un isomorphisme avec les crises d'un syndrome épileptique clinique. Les crises doivent aussi présenter une homologie en termes de régions cérébrales et de réseaux neuronaux impliqués dans leur genèse. Enfin, ces crises doivent répondre aux antiépileptiques de la même façon que les crises humaines qu'elles modélisent.

Les modèles animaux d'épilepsie sont souvent classés entre modèles de crise d'épilepsie et modèles d'épilepsie chronique. Dans le premier cas, qu'on qualifie aussi de modèle de convulsion, on effectue un traitement qui provoque directement une ou plusieurs crises chez un animal. Ces crises peuvent être instantanées ou arriver plusieurs heures après le traitement, qui est souvent un traitement chimique ou dans des cas plus rare une stimulation électrique, voire une stimulation sonore. Néanmoins dans ces modèles, les crises sont induites et pas spontanées ; le tissu cérébral n'est donc pas épileptique « en soi ». À contrario, on parle de modèle d'épilepsie lorsque que l'on produit un animal capable, de manière innée ou acquise, de générer spontanément des crises récurrentes. Alors que les modèles de crises permettent d'étudier l'ictogénèse, les modèles d'épilepsies permettent d'étudier l'épileptogénèse, c'est pourquoi nous nous intéressons seulement à ces derniers.

1.1 Modèles innés

Il existe plusieurs façons d'obtenir des animaux qui développent une épilepsie de manière innée. La première se produit naturellement par le biais de mutations spontanées, dans le génome d'un animal, qui vont entraîner la survenue de crises récurrentes durant sa vie, comme cela peut se produire chez l'homme. Évidemment l'aspect aléatoire d'un tel modèle le rend difficilement utilisable pour la recherche. Une seconde approche consiste à opérer une sélection directionnelle de ce type d'animaux. Cela consiste à favoriser artificiellement un trait génétique, en l'occurrence la capacité à faire des crises, lors de la construction de couples reproducteurs. Plus le nombre de générations augmente, plus la probabilité que les animaux soit épileptiques est grande. On peut à terme aboutir à des lignées d'animaux génétiquement épileptiques. Cette méthode a été utilisée pour obtenir les lignées de rats GAERS (*Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg*) (Vergnes *et al.* 1982) ou WAG/Rij (Van Luijtelaar & Coenen 1986). Une autre solution pour la création de lignées génétiquement épileptiques est de provoquer une sélection directionnelle, non-pas sur un critère naturel, mais sur un critère induit, comme l'injection d'une drogue convulsivante. C'est de cette manière qu'ont été créées les lignées de souris BS et BS/Orl présentant elles aussi une épilepsie génétique de type absences (Chapouthier *et al.* 1998). A priori moins pertinente, cette dernière méthode a aussi permis par une sélection directionnelle opposée, c'est-à-dire qui garde les souris les moins sensibles à la drogue convulsivante, d'aboutir aux lignées les BR et BR/Orl, qui sont résistantes à l'épilepsie. Une troisième approche découle des progrès faits dans la manipulation génétique grâce auxquels on peut remplacer, ou invalider, un gène précis chez certains animaux. En ciblant certains gènes pertinents, comme ceux codant pour les canaux ioniques du système nerveux central, on peut obtenir des animaux génétiquement modifiés qui développeront une épilepsie durant leur vie (Chabrol *et al.* 2010). La notion d'épileptogénèse n'est pas évidente pour ces modèles innés, car ici l'épilepsie est 100 % génétique, ne nécessitant aucun élément déclencheur. En outre, même si on peut imaginer qu'une épileptogénèse se produise, elle commence probablement très tôt, à un stade de développement où il est difficile d'acquérir des signaux électrophysiologiques.

1.2 Modèles acquis

On parle de modèles acquis lorsque l'épilepsie est induite artificiellement chez des animaux qui n'en auraient pas développée autrement. Dans ces modèles, l'observation de l'épileptogenèse peut être faite à partir d'un instant connu et souvent sur une période courte (quelques jours à quelques semaines).

1.2.1 Modèles développementaux

Ces modèles consistent à créer une lésion à une certaine époque du développement de l'animal, afin d'induire une malformation, entraînant l'épilepsie. Certains de ces modèles, qui consistent en une agression *in utero* chez des rats, s'approchent plus ou moins de dysplasies corticales : comme le modèle MAM (acétate de méthylazoxyméthanol, un agent antimitotique) (Cattabeni & Di Luca 1997), ou un modèle par irradiation (Roper 1998). D'autres modèles développementaux, plus tardifs, ont été élaborés en reproduisant les agressions initiales responsables de nombreux cas d'épilepsies, notamment temporales. Ainsi, l'hypoxie postnatale, lorsqu'elle est provoquée chez le murin après la naissance, peut entraîner des crises qui seront suivies plus tard d'une épilepsie relativement pharmacorésistante (Jensen *et al.* 1991). Une épileptogenèse peut aussi être initiée par l'induction de convulsions fébriles, en provoquant une élévation de la température du corps quelques semaines après la naissance, chez le rat (Baram *et al.* 1997), ou chez la souris (Dubé *et al.* 2005).

1.2.2 Modèles d'embrasement

Le phénomène d'embrasement (ou « Kindling ») consiste à stimuler un tissu cérébral de façon répétitive pendant une période de plusieurs jours ou semaines, pour le forcer à produire des connexions dans le sens de cette stimulation, ce qui peut à terme lui « apprendre » à faire des crises spontanées. Il a été mis en évidence avec une stimulation électrique intracérébrale (Goddard 1967), mais il a aussi été montré qu'on pouvait induire un embrasement chimique, à l'aide de drogues proconvulsivantes (Girgis 1981).

1.2.3 Modèles d'épilepsie après un état de mal

L'état de mal est parfois une cause de déclenchement d'une épileptogenèse, ce qui est aussi observé dans certains modèles expérimentaux. La pilocarpine, un alcaloïde agoniste non-sélectif des récepteurs muscariniques, est utilisée chez les murins pour induire un état de mal qui entraîne, après une période de latence de quelques semaines, une épilepsie (W. A. Turski *et al.* 1983). Le même type de modèle peut être généré avec l'acide kaïnique (KA de l'anglais *kainic acid*) (Tremblay & Ben-Ari 1984), ces « modèles kaïnate » connaissent plusieurs variantes qui dépendent principalement du mode d'administration de la drogue (intrapéritonéal, intraveineux, intracérébral, etc.). Ces deux drogues, bien que leurs mécanismes d'action soient différents, entraînent des épilepsies pharmacorésistantes proches, par certains aspects, des épilepsies du lobe temporal décrites chez l'homme.

1.2.4 Autres modèles

Il existe bien d'autres modèles d'épilepsies. Un des plus anciens à avoir été utilisé pour l'étude expérimentale est un modèle généré par l'injection de tétaospamine, la toxine tétanique, directement dans le cerveau (*Roux & Borrel 1898*). Ce procédé permet de modéliser différents types d'épilepsies focales, dont le foyer dépend de la zone dans laquelle la toxine est injectée. D'autres modèles génèrent une épilepsie par un traumatisme crânien, qui est une des causes des épilepsies humaines. C'est notamment possible par une percussion de la surface du crâne à l'aide d'un procédé mécanique précis permettant de doser la force de l'impact (*McIntosh et al. 1989*).

1.3 Éthique animale

L'expérimentation animale est depuis longtemps, et encore aujourd'hui, un moyen essentiel pour développer notre connaissance du cerveau. Même si ça n'a pas toujours été le cas, les expériences impliquant des animaux sont aujourd'hui encadrées par des règles d'éthique. En France, la première de ces règles est une loi de 1976 qui définit l'animal comme un être sensible, pouvant donc ressentir la douleur. Elle est suivie en 1986 par un texte de la Communauté Économique Européenne (86/609/CEE) qui définit les moyens devant être mis en œuvre pour pratiquer l'expérimentation sur des animaux. À partir de 2013, ce texte sera remplacé par une nouvelle directive de l'Union Européenne (2010/63/UE). Toutes les procédures expérimentales devront alors passer par un comité d'éthique local, avant d'être approuvées par un organe national. Elle vise à mieux encadrer l'expérimentation animale afin de réduire la souffrance et le nombre d'animaux utilisés. Dans ce sens, l'utilisation de modèles biomathématiques permet de générer des hypothèses, et donc, d'augmenter la connaissance tirée de l'expérimentation animale et/ou de réduire le nombre d'animaux utilisés.

2 Le modèle « kaïnate » intra-hippocampique chez la souris

Comme il a été mentionné précédemment, il existe plusieurs modèles dits « kaïnate ». Leurs différences portent sur la méthode d'injection et la quantité de KA injectée, ainsi que sur l'espèce, dans laquelle ils sont produits. Nous appellerons « modèle KA-IH » le modèle kaïnate par injection intra-hippocampique chez la souris.

2.1 Acide kaïnique et récepteurs kaïnate

L'acide kaïnique (KA, de l'anglais *kainic acid*) est un produit naturel extrait, pour la première fois en 1953, d'une algue rouge nommée *Digenea simplex*. Cette substance a un effet excitateur sur les neurones, qui est dû à sa fixation sur des récepteurs spécifiques baptisés récepteurs kaïnate (*Simon et al. 1976*). Ces récepteurs, qui sont présents dans tout le système nerveux central, constituent, avec les récepteurs AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate) et NMDA (N-méthyl-D-aspartate), les trois types de récepteurs glutamatergiques. Les récepteurs kaïnate sont répartis dans tout le système nerveux central et sont des récepteurs ionotropes, c'est-à-dire qu'ils forment des

canaux ioniques qui vont s'ouvrir lorsque les récepteurs associés sont activés. Dans le cas des récepteurs kaïnate ce canal ionique est perméable aux ions sodium et potassium.

2.2 Description du modèle KA-IH

Ce modèle est généré par l'injection d'un très faible volume d'une solution de KA directement dans l'hippocampe d'une souris adulte (Figure 3.1). Cette injection provoque chez l'animal un état de mal qui s'arrêtera de lui-même après plusieurs heures. Dans la majorité de cas, l'animal survit et reprend une activité « normale ». Néanmoins, après deux à trois semaines, la souris présente des épisodes paroxystiques qui deviennent de plus en plus nombreux (jusqu'à plusieurs par heure), et sont assimilables à des crises d'épilepsie. Ces épisodes prennent, plus rarement (quelques fois par semaine), l'aspect de convulsions de type crises tonico-cloniques.

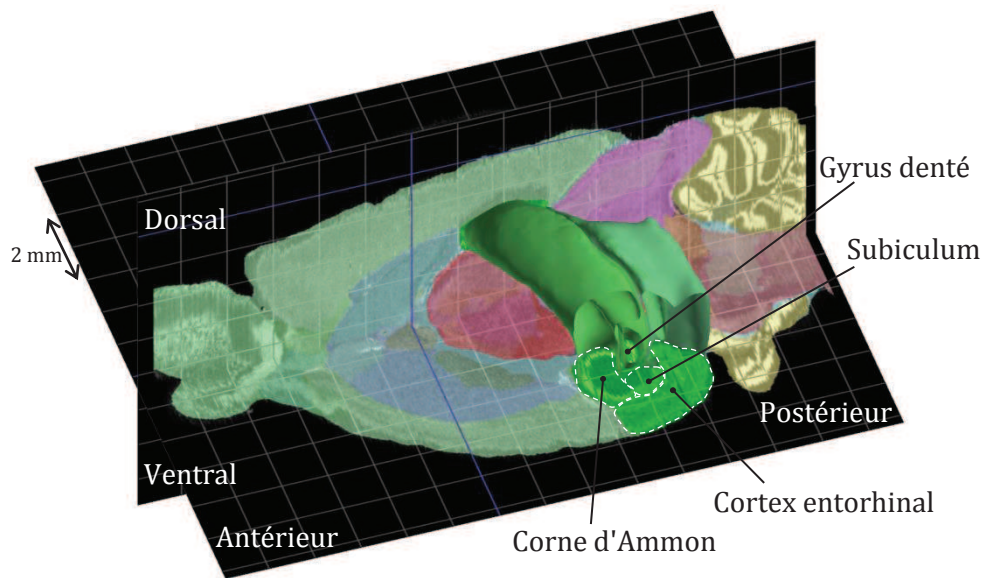


Figure 3.1 - Formation hippocampique chez la souris. Figure créée avec ALLEN Mouse Brain Atlas (Allen Institute for Brain Science).

Le modèle KA-IH a été étudié pour la première fois par (Suzuki *et al.* 1995) et découle des travaux sur les effets épileptogènes du KA sur le système limbique (Ben-ari 1985 ; Nadler 1981). Ce modèle a depuis été l'objet de nombreuses études, sur les plans structurels et fonctionnels, dont les résultats sont résumés ci-dessous. Des tests de drogues antiépileptiques ont aussi montré que ce modèle présentait une forte pharmacorésistance (Riban *et al.* 2002). Pour ces raisons, il est aujourd'hui considéré comme un bon modèle d'EMLT avec sclérose hippocampique. Bien que l'injection intra-hippocampique soit difficile à mettre en œuvre, elle présente un taux de survie plus important que dans les autres modèles (Pitkänen *et al.* 2005). De plus, les doses injectées directement dans l'hippocampe sont beaucoup plus faibles que pour les modèles nécessitant une injection systémique, l'acide kaïnique étant un produit cher (600 € pour 10 mg), cela représente un avantage en termes de coût.

2.3 Modifications structurelles

Le KA provoque une excitotoxicité, lésion de neurones par excès d'excitation, qui entraîne une perte neuronale dans l'hippocampe (Vincent & Mulle 2009). Cette mort cellulaire est principalement attribuée à influx trop important d'ions calcium, dû soit à la stimulation excessive des récepteurs glutamatergiques soit à une sur-activation des canaux calciques voltage-dépendants (Lipton & Rosenberg 1994 ; Koh *et al.* 1990). Comme le mentionne la revue de Vincent et Mulle, le stress autophagique ou la mort cellulaire programmée sont également observés suite à une administration de KA. L'intervention de l'un ou l'autre de ces mécanismes d'excitotoxicité dépend de la durée de l'état de mal initial et donc de la dose de KA injectée (Tokuhara *et al.* 2007). Une telle observation avait été faite par Suzuki et son équipe dans l'étude originale du modèle KA intra-hippocampique chez la souris (Suzuki *et al.* 1995), rapportant notamment sur l'étendue de la perte neuronale une différence importante entre des doses de 0,8 mmol à 1,5 mmol de KA. Une autre étude sur ce modèle rend compte que suite à l'injection d'1 mmol de KA, la mort des cellules pyramidales est importante après trente jours et devient quasiment totale après quatre mois (Bouilleret *et al.* 2000). Cette dégénérescence se fait d'abord dans le hilus et dans la région CA1 de la corne d'Ammon (CA) puis dans une moindre mesure dans la région CA3. En réaction à cette perte cellulaire, une importante gliose est observée dans l'hippocampe injecté (Heinrich *et al.* 2006).

Alors que la CA perd une partie de ces neurones pyramidaux, les cellules granulaires du gyrus denté (GD) opèrent une migration accompagnée d'une hypertrophie (Suzuki *et al.* 1995 ; Heinrich *et al.* 2006). Il en résulte que l'épaisseur de la couche granulaire du GD augmente dans les semaines qui suivent l'injection intra-hippocampique de KA. L'équipe de Suzuki a aussi observé que l'injection systémique de benzodiazépines ou d'antagoniste du glutamate quelques heures après l'administration de KA, peut retarder la dispersion de la couche granulaire (Suzuki *et al.* 2005). En plus de cette migration cellulaire, un bourgeonnement des fibres moussues, qui sont des axones de cellules granulaires vers CA3, a été montré. Ces axones forment ainsi des connexions récurrentes aberrantes vers le GD (Suzuki *et al.* 1995 ; Bouilleret *et al.* 2000).

Au-delà de ces changements structuraux, plusieurs études ont montré une diminution des récepteurs du GABA_A dans la région CA1 après l'administration de KA, que ce soit par injection intra-hippocampique (Bouilleret *et al.* 2000), ou systémique (Cossart *et al.* 2001).

2.4 Marqueurs électrophysiologiques

Quelques travaux ont décrit des marqueurs électrophysiologiques observés dans le modèle KA par injection intra-hippocampique. Les Figure 3.2, Figure 3.3 et Figure 3.4 présentées ci-dessous proviennent de publications relatives à ces travaux (Riban *et al.* 2002 ; Meier *et al.* 2007 ; Heinrich *et al.* 2011).

2.4.1 État de mal initial

Pendant l'état de mal initial, l'animal présente une activité électrophysiologique très stéréotypée composée de pointes répétées à une fréquence supérieure à 1 Hz (Figure 3.2). Cette activité, qui perdure pendant tout l'état de mal, est principalement enregistrée dans l'hippocampe injecté où elle supplante le rythme thêta normalement enregistré dans cette structure. Suite à cette période, l'activité thêta hippocampique reste faible et tend à disparaître dans les jours suivant l'injection (Riban *et al.* 2002).

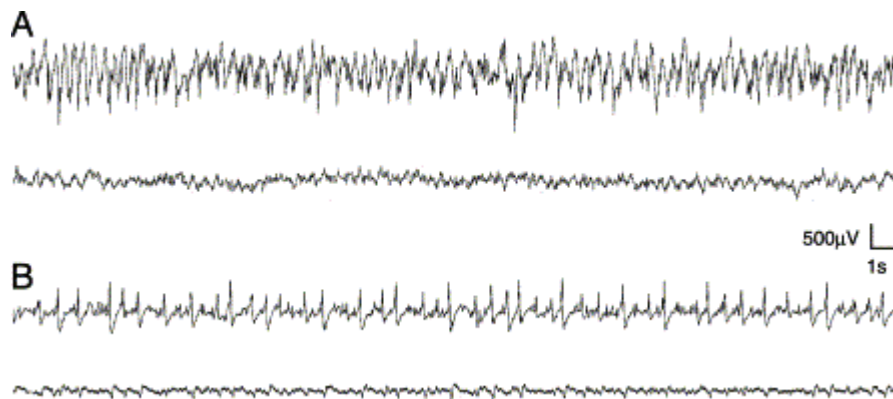


Figure 3.2 - EEG enregistrés pendant l'état de mal. A/ Chez une souris contrôle. B/ Chez une souris ayant subi une injection intra-hippocampique de KA. Dans les deux cas, le signal supérieur représente la dérivation hippocampique ipsilatérale, alors que le signal inférieur représente la dérivation corticale ipsilatérale. Figure extraite de (Riban *et al.* 2002).

2.4.2 Décharges rythmiques

Environ deux semaines après l'injection, l'animal présente des événements électrophysiologiques paroxystiques récurrents générés dans l'hippocampe injecté, et qui sont assimilés à des crises d'épilepsie. Ces décharges hippocampiques paroxystiques (DHP) ont l'aspect de décharges d'ondes-pointues, amples et plutôt lentes au début, puis s'atténuent et deviennent plus rapides à la fin de celles-ci (Figure 3.3). Le rythme des ondes-pointues dans ces décharges varie entre 4 Hz et 12 Hz avec une tendance à débuter lentement pour accélérer ensuite, la durée des décharges peut aller de dix secondes jusqu'à trente secondes ininterrompues. Cependant, il a été observé que précédemment à l'apparition de DHP, on pouvait enregistrer des décharges similaires mais de plus basse fréquence et de plus courte durée, pouvant même se résumer à une seule onde-pointue. Dans l'article de Heinrich paru en 2011 (Heinrich *et al.* 2011), l'évolution de ces décharges a été échelonnée pour constituer une classification des stades d'avancement de l'épileptogenèse. Le cinquième stade est caractérisé par la survenue des DHP et est considéré comme le stade épileptique chronique. Le sixième stade est invoqué lorsque les DHP durent et généralisent secondairement au cortex entraînant ainsi des crises convulsives tonico-cloniques. Ces crises restent cependant rares, arrivant approximativement une à deux fois par jour (bien que cela n'ait pas été rapporté dans la littérature), et sont donc difficiles à enregistrer.

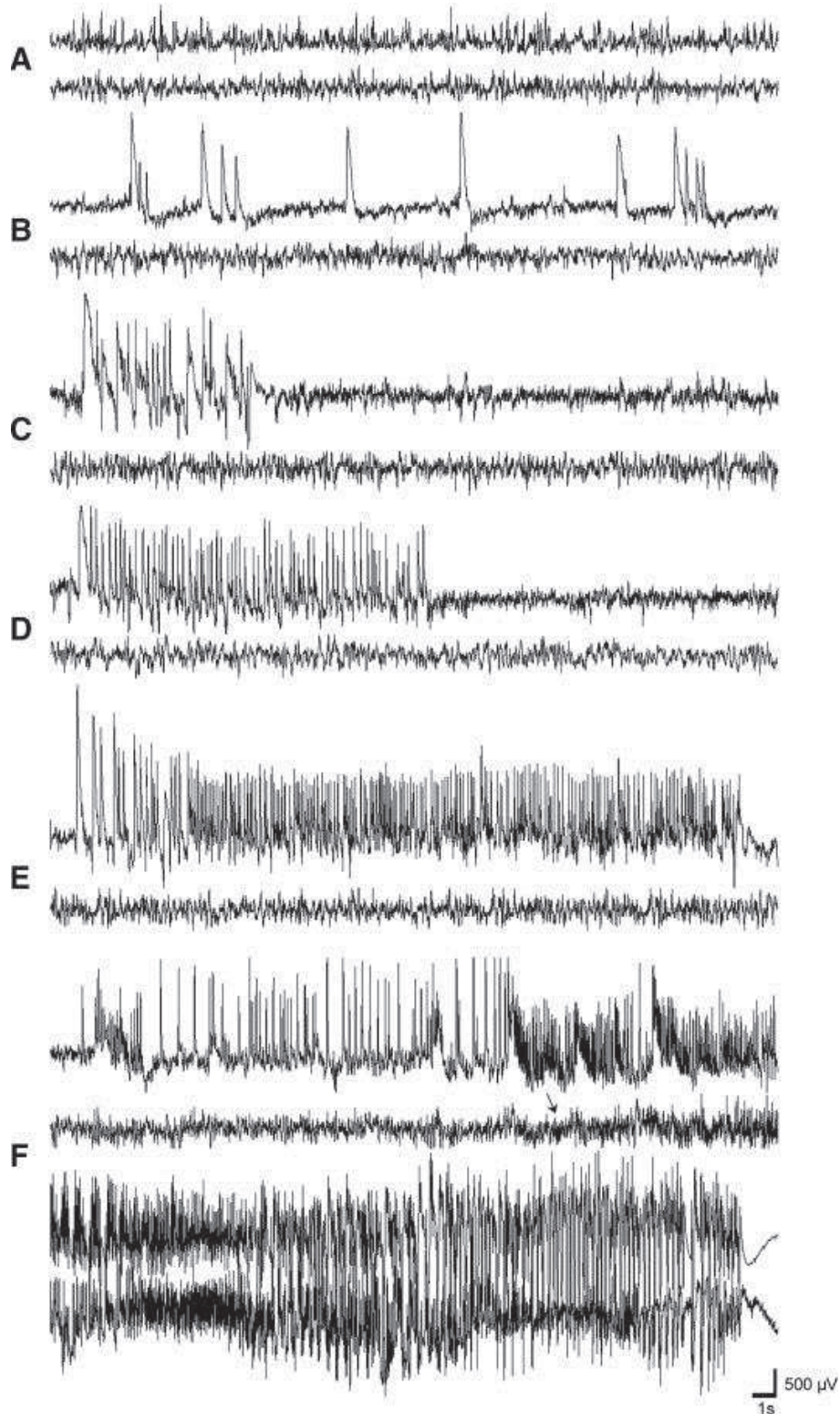


Figure 3.3 - Échelle de Heinrich des décharges épileptiques. A/ Hyperactivité. B/ Ondes-pointues isolées ou en décharges de moins de 5 secondes. C/ Décharges entre 6 et 10 secondes. D/ Décharges entre 11 et 17 secondes. E/ Décharge hippocampique paroxystique (DHP). F/ DHP avec généralisation au cortex. À chaque fois, le signal supérieur représente la dérivation hippocampique ipsilatérale, alors que le signal inférieur représente la dérivation corticale ipsilatérale. Figure extraite de (Heinrich et al. 2011).

2.4.3 Oscillations hautes fréquences

Des oscillations hautes fréquences pathologiques (200-600 Hz), souvent appelées *Fast Ripples* (FR) en anglais, ont été décrites dans plusieurs modèles expérimentaux utilisant du KA (Bragin, Engel, C. L. Wilson, Fried & Mathern 1999), ou de la pilocarpine (Foffani et al. 2007). Les FR ont aussi été observés dans le modèle KA-IH chez la souris où, bien que peu de travaux le rapportent, il a été montré que leur survenue est concomitante avec les ondes-pointues composants les décharges (Meier et al. 2007). Ce lien avec les ondes-pointues a aussi été rapporté dans un article récent portant sur l'épileptogenèse dans un modèle pilocarpine chez le rat (Lévesque et al. 2011). Très récemment, les travaux de notre équipe ont montré que des mécanismes d'hyperexcitabilité distincts étaient impliqués dans la génération des pointes et des FR (Demont-Guignard et al. 2012). Ainsi, la raison de cette concomitance entre les FR et des ondes-pointues dans les modèles expérimentaux reste floue.

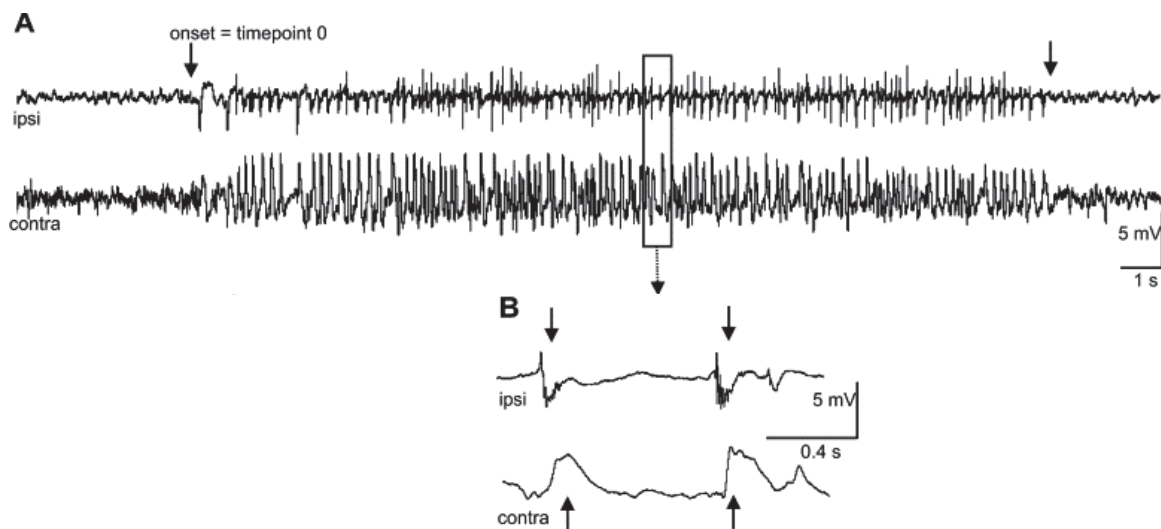


Figure 3.4 - Fast Ripples et ondes-pointues. A/ Décharge, de type DHP, formée d'ondes-pointues. B/ Oscillations de hautes fréquences de type *Fast Ripples* greffées sur les ondes pointues ipsilatérales. Dans les deux cas, le signal supérieur représente la dérivation hippocampique ipsilatérale, alors que le signal inférieur représente la dérivation hippocampique controlatérale. Figure extraite de (Meier et al. 2007).

3 Protocole expérimental pour le suivi de l'épileptogénèse

Le protocole que nous avons utilisé pour la génération du modèle KA-IH est basé sur celui développé par l'équipe d'Antoine Depaulis (Riban et al. 2002).

3.1 Animaux

Nous avons utilisé neuf souris (*mus musculus*) mâles adultes de la lignée C57BL/6J. Six de ces souris sont dédiées au modèle KA-IH ($M = 6$ par rapport au formalisme du Chapitre 2), les trois autres servant de contrôle. Ces souris proviennent d'un élevage maintenu dans notre animalerie suivant un cycle jour-nuit 12h/12h à une température de 22 ± 1 °C. Durant toute leur vie, elles sont nourries et

abreuvées *ad libitum* (nourriture d'élevage : SPECIAL DIETS SERVICES RM3). Dès le début de l'expérience les souris sont placées dans des cages individuelles (L10 x P20 x H13).

3.2 Opération chirurgicale

À l'âge de 80 ± 5 jours, les souris subissent une procédure chirurgicale visant à initier une épileptogénèse et à installer le matériel qui permettra ensuite l'acquisition du potentiel de champ local (LFP, de l'anglais *Local Field Potential*). Les animaux sont d'abord anesthésiés par injection intrapéritonéale (i.p., $11 \mu\text{l/g}$) d'hydrate de chloral (4 %) en solution dans du sérum physiologique (NaCl, 0,9 %). Puis ils sont placés dans un cadre stéréotaxique pour murins. Après une incision du scalp, le crâne est dégraissé et ruginé pour permettre une meilleure adhérence des matériaux utilisés par la suite.

Une seringue de $0,5 \mu\text{l}$ (Hamilton) est placée sur une micro-pompe et reliée à un cathéter, composé d'un tube en polyéthylène (\varnothing interne = $460 \mu\text{m}$) et d'une canule d'injection (\varnothing externe = $229 \mu\text{m}$, \varnothing interne = $127 \mu\text{m}$). Cette canule est fixée à un bras solide du cadre stéréotaxique mais dont la position est réglable. Pour chaque animal, une injection a été réalisée dans l'hippocampe droit, dont les coordonnées par rapport au bregma (AP = -2 mm ; ML = $-1,5 \text{ mm}$; DV = -2 mm) sont déterminées à partir d'un atlas du cerveau de souris (*Paxinos & Franklin 2001*). Six souris ont été injectées avec 50 nl d'une solution de KA d'une concentration de 20 mM (soit 1 nmol de KA). L'injection de ce volume dure une minute et la canule est laissée deux minutes supplémentaires pour éviter le reflux de la solution lorsque la canule est retirée. De la même façon, trois animaux ont été injectés avec volume identique de sérum physiologique pour constituer des sujets contrôles. Pour permettre cette injection, le crâne a préalablement été percé, à l'aide d'une fraise, au-dessus du site d'injection, ainsi qu'aux niveaux des cortex frontaux droit et gauche et du cervelet.

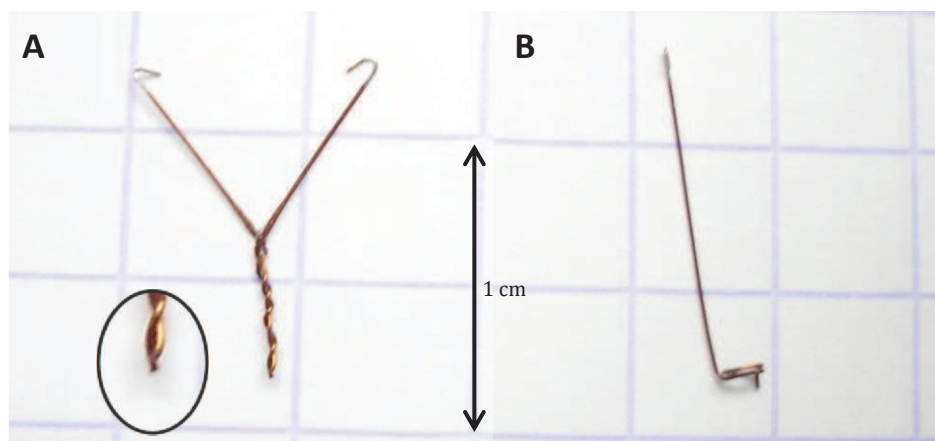


Figure 3.5 - Électrodes utilisées en expérimentation animale. A/ Électrode bipolaire implantée dans les structures profondes, l'hippocampe dans notre cas. B/ Électrode monopolaire sous-durale positionnée sur le cortex ou le cervelet.

Suite à l'injection, quatre électrodes, une électrode bipolaire et trois électrodes monopolaires, sont désinfectées dans de l'alcool, en préparation de leur implantation. L'électrode bipolaire est

descendue dans la région CA1 de l'hippocampe, juste au-dessus du site d'injection (AP = -2 mm ; ML = -1,5 mm ; DV = -1,9 mm). Les électrodes monopolaires sont placées au-dessus des cortex frontaux et du cervelet (électrode de référence). Ces électrodes sont fabriquées au laboratoire, à partir de fils d'acier ($\varnothing = 120 \mu\text{m}$) isolés par une fine gaine de polyester (épaisseur = $7 \mu\text{m}$). Les électrodes bipolaires sont constituées d'une torsade de deux fils avec une différence de longueur ($\sim 300 \mu\text{m}$) au niveau de l'extrémité implantée (Figure 3.5A). Les électrodes monopolaires sont constituées d'un seul fil, plié pour qu'une très courte portion traverse la dure-mère et rentre en contact avec le liquide céphalo-rachidien (Figure 3.5B). Une fois ces électrodes implantées et fixées au crâne à l'aide de colle cyanoacrylate et de ciment dentaire, les extrémités sortant du crâne sont soudées sur un connecteur. Une seconde couche de ciment dentaire est enfin appliquée afin de recouvrir les électrodes et de fixer le connecteur, en prenant soin de lisser les aspérités pour éviter que les animaux ne se blessent. Les souris sont ensuite disposées sous une lampe chauffante et se réveillent dans les heures qui suivent.

3.3 Suivi des modifications électrophysiologiques

Pour chaque souris implantée, une acquisition vidéo-EEG est effectuée tous les trois jours pendant une période de trente jours à partir de l'injection. Cela correspond à dix acquisitions par souris ($J = 10$ selon le formalisme du Chapitre 2). Lors d'un enregistrement, les animaux sont branchés sur le système d'acquisition et sont placés dans des box en plexiglas (L15 x P15) séparés et eux-mêmes placés dans une cage de Faraday. Ce poste d'acquisition se situe directement dans la pièce d'élevage de ces animaux, limitant ainsi le stress induit par les séances d'enregistrements. Après une heure d'attente, laissant le temps aux animaux de s'habituer à leur nouvel environnement, l'enregistrement débute pour une durée de trois heures au bout desquelles les animaux sont replacés dans leur cage respective. Parallèlement, la vidéo est acquise sur un système distinct et synchronisée avec le signal.

L'acquisition des signaux LFP est effectuée grâce à un système EEG initialement conçu pour la clinique (DELTAMED) et adapté au petit animal. Ce système permet d'enregistrer simultanément trente-deux voies échantillonnées à 256 Hz et possède un filtre passe-bande matériel ayant pour fréquence basse 0,032 Hz et pour fréquence haute 97 Hz. Lors de l'acquisition, nous avons utilisé un montage électrique en référence « flottante », c'est-à-dire que les signaux LFP sont mesurés par rapport à une référence qui n'est pas prise directement sur le sujet enregistré comme c'est par exemple le cas en EEG clinique où la référence est souvent prise sur les oreilles du patient. Une des raisons de ce choix est que le matériel clinique que nous utilisons ne permet de définir qu'une unique référence pour la mesure et l'amplification des signaux, alors que nous enregistrons plusieurs souris simultanément. Il serait possible de grouper les références prises sur chaque souris pour obtenir une référence moyenne mais il s'avère dans ce cas que les mouvements d'une souris introduisent des artefacts sur les signaux des autres souris. Nous avons donc préféré utiliser une référence flottante, située sur la boîte têtère, pour l'acquisition. De cette manière la référence propre à chaque sujet (électrode au-dessus cervelet) est, elle aussi enregistrée, autorisant l'application, a posteriori, du montage souhaité sur les signaux numérisés. En pratique, cette technique s'est avérée

efficace, en particulier parce que les enregistrements se déroulaient dans un environnement peu bruyé, laissant ainsi la référence flottante relativement « propre ».



Figure 3.6 - Système d'enregistrement.

3.4 Relecture des signaux

Une fois acquis, les signaux sont stockés sur un serveur et, contrairement aux vidéos, ne sont pas compressés. Ainsi ils ne subissent aucune perte d'information. Trois montages ont été utilisés pour la lecture des signaux LFP :

- montage monopolaire : ce montage consiste à soustraire la référence (électrode au-dessus du cervelet) à tous les signaux d'un même animal
- montage bipolaire : ce montage consiste à visualiser la différence de potentiel, d'une part entre les deux électrodes corticales, et d'autre part entre les deux contacts de l'électrode bipolaire hippocampique. Ce montage peut faire ressortir l'activité présente très localement au niveau du site d'implantation, néanmoins ce signal peut s'avérer très faible si les deux contacts de l'électrode bipolaire sont proches.
- montage brut : il est parfois intéressant de visualiser les signaux tels qu'ils sont enregistrés, et de les comparer au montage monopolaire, notamment pour vérifier que le signal de référence n'induit pas dans les signaux d'intérêt, des artefacts qui n'étaient pas présents dans le signal original.

3.5 Vérification histologique

Au terme des trente jours du protocole, les animaux sont sacrifiés par une injection létale d'hydrate de chloral. Leur cerveau est immédiatement prélevé puis congelé dans de l'isopentane (2-

méthylbutane) à -35°C . Il est ensuite stocké à -20°C avant d'être tranché en coupes de $20\ \mu\text{m}$ d'épaisseur dans un cryostat. Les coupes sont déposées et séchées sur des lames de verre puis colorées au violet de Crésyl suivant un protocole détaillé en annexe (cf. Annexe 2). Cette procédure permet de vérifier la position de l'électrode hippocampique et d'attester des modifications structurelles habituellement observées dans le modèle KA-IH.

4 Résultats

4.1 Modifications histologiques

Un net rétrécissement du volume de l'hippocampe ipsilatéral a été observé chez tous les animaux traités au KA. La coloration histologique a également confirmé une perte cellulaire partielle du *stratum pyramidale* (*str. pyr.*) de CA1 et du hilus et une migration de cellule granulaire du GD. Ces modifications étaient toujours marquées autour du site d'injection, et plus ou moins étendues suivant les sujets.

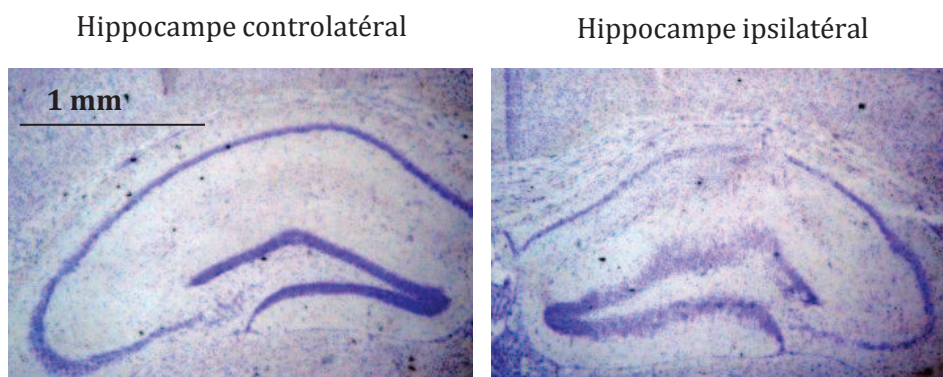


Figure 3.7 - Modifications histologiques.

4.2 Décharges hippocampiques paroxystiques (DHP) et crises convulsives

Les six animaux traités avec du KA ont présenté des DHP après une période variable, allant de neuf jours à vingt-quatre jours après l'opération chirurgicale (en moyenne quinze jours) ; a contrario, les sujets contrôles n'ont présenté aucune décharge. Lors des DHP, la souris ne présente pas de manifestations musculaires évidentes. Cependant, un examen de la vidéo permet parfois de déceler quelques signes comportementaux comme un arrêt de l'activité et de petits mouvements cloniques prenant l'apparence de tremblements au niveau du museau ou des oreilles. Ces clonies ne surviennent pas dès le début des DHP mais dans la période de plus haute fréquence ($> 7\ \text{Hz}$) suivant les grandes ondes-pointues initiales.

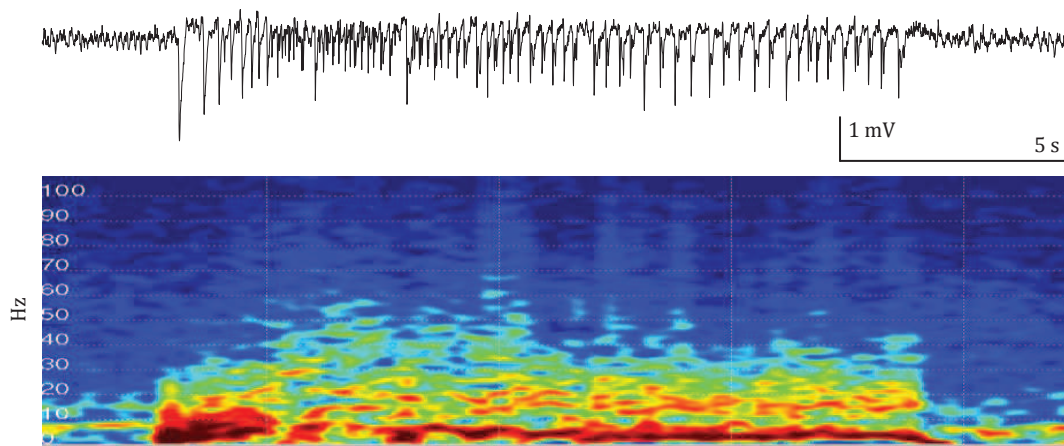


Figure 3.8 - Signal LFP et spectrogramme d'une décharge hippocampique paroxystique. La représentation en temps-fréquence montre une élévation de la fréquence avec une décharge aux alentours de 30 Hz peu après le début de l'événement.

Pour quatre des six souris épileptiques, des crises convulsives ont également pu être enregistrées. Les crises convulsives observées durent entre vingt et quarante secondes, elles se déclarent d'abord dans l'hippocampe avant de se généraliser aux cortex (Figure 3.9). On voit très nettement, au début de la crise, une décharge rapide entre 20 Hz et 40 Hz. Elle est suivie par une phase tonique puis une phase clonique.

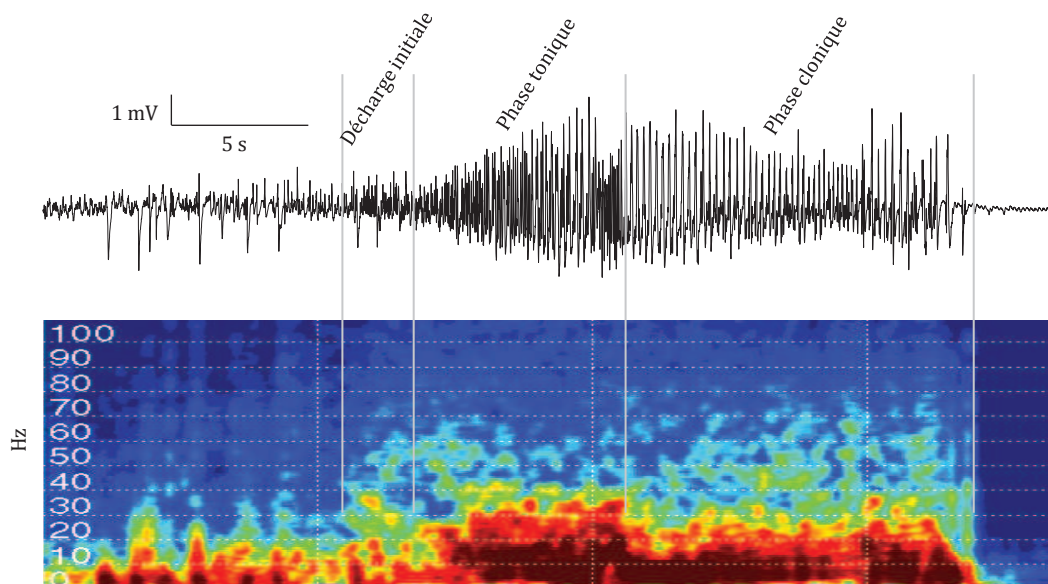


Figure 3.9 - Signal LFP et spectrogramme d'une crise convulsive.

Les DHP et les crises convulsives sont observées essentiellement lorsque les souris sont au repos, dans un état de veille calme. En outre, les crises convulsives semblent pouvoir être provoquées par le stress. À deux reprises, des crises convulsives se sont déclarées chez un animal pris en mains pour être débranché du système d'acquisition.

4.3 Marqueurs électrophysiologiques « silencieux ».

Au-delà de ces activités critiques, qui définissent l'épilepsie, d'autres événements électrophysiologiques ont pu être enregistrés. Nous qualifions de « silencieux » ces événements car nous ne décelons, chez la souris, aucun signe extérieur lors de leur manifestation sur le signal LFP. Néanmoins, ils constituent des marqueurs de la pathologie, au même titre que les crises, car comme ces dernières, ils n'ont pas été enregistrés dans les souris contrôles.

Ondes-pointues lentes en décharges. Chez tous les sujets traités au KA, des ondes-pointues arrivent souvent en décharges rythmiques plus ou moins régulières. Bien que les ondes-pointues soient très similaires à celles observées dans les DHP, la fréquence des décharges rythmiques est plus faible (3 Hz à 7 Hz) et elles durent rarement plus de quinze secondes (Figure 3.10A & B). Cette distinction a déjà été faite les travaux précédents (*Riban et al. 2002 ; Heinrich et al. 2011*).

Fast Ripples. Chez des animaux enregistrés avec un système similaire mais échantillonnant les signaux LFP à 2048 Hz, nous avons constaté que les ondes-pointues, dès leur apparition, sont très souvent liées à des *Fast Ripples*. Comme le montre la Figure 3.10C, ces oscillations haute fréquence sont présentes au niveau du sommet de l'onde et pendant le retour à la ligne de base (*Meier et al. 2007*). Leur fréquence est contenue entre 200 Hz et 600 Hz mais reste variable, inter-sujets, mais aussi intra-sujet (Figure 3.10D). Ils présentent une fréquence principale aux alentours de 250-300 Hz parfois associée à des harmoniques dans les fréquences plus élevées.

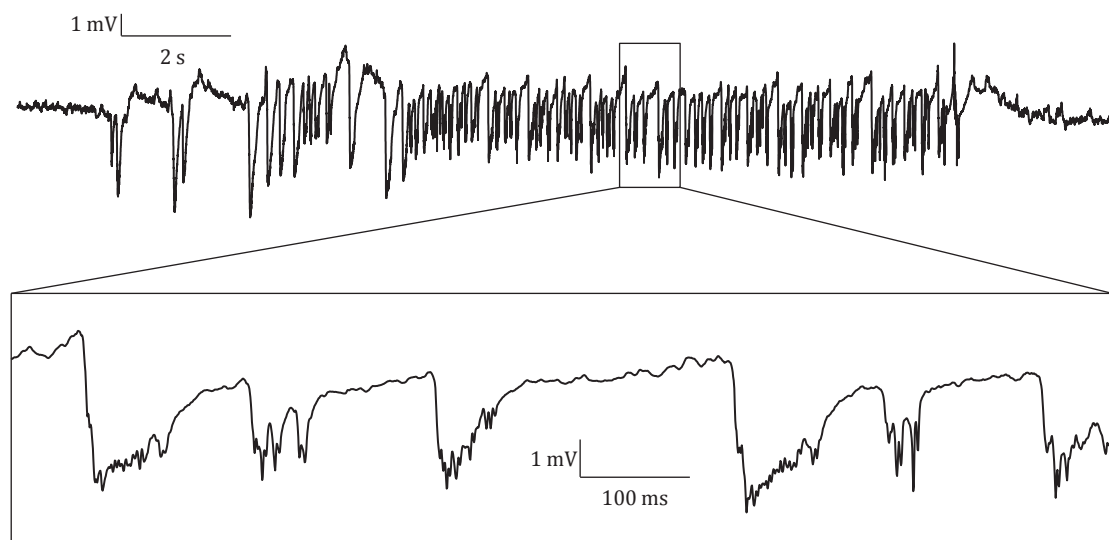


Figure 3.10 - Décharges d'ondes-pointues et *Fast Ripples*. Ces données ont été enregistrées avec un système DELTAMED plus récent que celui utilisé pour le protocole décrit en section 3. Fréquence d'échantillonnage : 2048 Hz.

Pointes épileptiques sporadiques (PES). Nous avons également relevé la présence récurrente de pointes épileptiques arrivant de façon sporadique durant les enregistrements EEG. Elles sont observées entre, et parfois pendant, les décharges d'ondes-pointues. Ce sont des événements transitoires rapides, parfois très amples, durant moins de 50 ms, et qui peuvent être suivis d'une

onde. Morphologiquement, ils semblent très similaires aux pointes intercritiques enregistrées dans l'hippocampe humain lors d'exploration SEEG (Figure 3.11). Ces PES peuvent être enregistrées, bien que rarement, dès trois jours après l'injection de KA et deviennent plus courantes après six jours ; ce type d'événement peut aussi apparaître de façon très marginale chez les souris contrôles. Alors qu'en utilisant un montage monopolaire (voie - référence), les PES sont facilement visibles sur les deux voies de l'électrode bipolaire hippocampique, elles peuvent être atténuées, voire masquées par un montage bipolaire (voie1 - voie2). Nous avons constaté dans les signaux échantillonnés à 2048 Hz que, comme les ondes-pointues, les PES sont aussi susceptible d'être associés à des oscillations haute fréquence de type *Fast Ripples*.

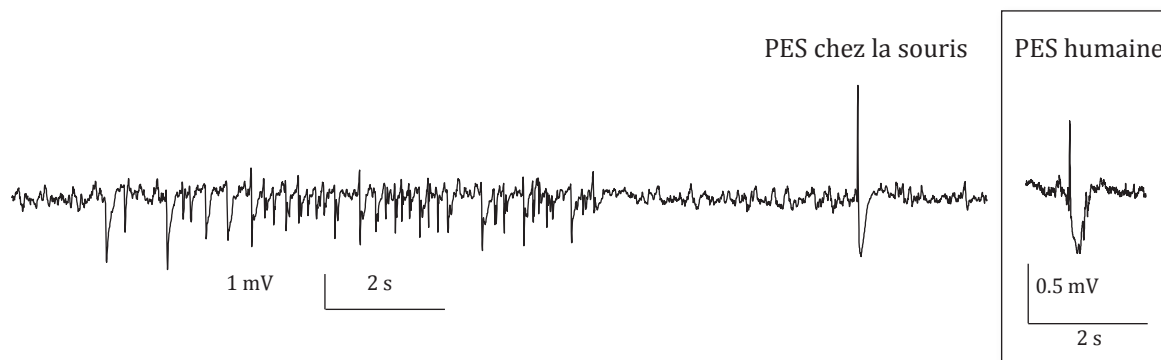


Figure 3.11 - Pointes épileptiques sporadiques (PES) chez la souris et chez l'homme.

4.4 Position des électrodes et aspect du signal

Les coupes histologiques ont permis de vérifier avec précision la position des électrodes implantées dans l'hippocampe. L'objectif fixé lors de l'implantation de ces électrodes était d'enregistrer les cellules pyramidales de la région CA1 ayant survécu à l'injection de KA. Pour cela, les électrodes hippocampiques ont été implantées dans le *stratum radiatum* (*str. rad.*) contenant la majorité des dendrites des cellules pyramidales de CA1 ; cette couche est située directement sous le *str. pyr.* qui contient les somas de ces mêmes cellules. Les décharges d'ondes-pointues enregistrées dans le *str. rad.* sont toujours de polarité essentiellement négative alors que les PES sont de polarité positive, pour la partie pointue. Cependant, nous avons observé que pour certaines des électrodes bipolaires implantées, un des deux contacts se situait au-dessus de le *str. pyr.*, ce qui s'est traduit par une inversion de la polarité des événements électrophysiologiques associés, comme l'illustre la Figure 3.12.

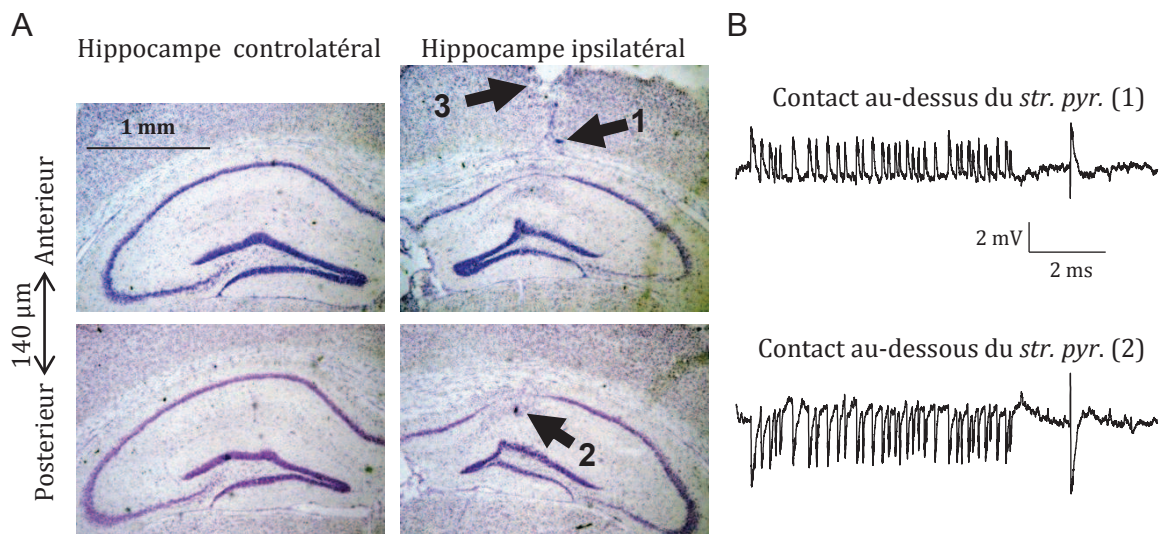


Figure 3.12 - Traces des électrodes dans l'hippocampe et signaux LFP associés. A/ Cryo-coupes d'hippocampe colorées par du violet de crésyl. Les deux pointes de l'électrode bipolaire (marquées 1 et 2) sont espacées de 140 µm sur un axe antéro-postérieur. B/ Signaux LFP enregistrés sur chacune des deux pointes (1 et 2) de l'électrode. La polarité est inversée suivant que le site d'acquisition se trouve au-dessus ou en-dessous du *stratum pyramidale* (*str. pyr.*).

5 Discussion

Le modèle KA-IH présente deux types d'activités critiques : les décharges hippocampiques paroxystiques et les crises convulsives. Alors que les secondes sont clairement très similaires aux crises convulsives observées chez l'homme (décharge rapide, phase tonique, phase clonique, phase de récupération après la crise), les premières sont plus difficilement transposables à la fois sur le plan électrophysiologique et sur le plan des signes « cliniques ». Ces DHP n'en restent pas moins des crises d'épilepsie car elles sont associées à des manifestations extérieures et sont observées de manière récurrente dans les animaux traités alors qu'elles ne le sont jamais dans les animaux contrôles. Une question peut cependant être posée à propos de la différence qui existe entre une décharge critique qu'on appelle DHP, et une décharge non-critique. Alors que dans les épilepsies humaines, cette différence est faite grâce aux symptômes exprimés par le patient, on ne connaît pas dans les modèles murins, la démarcation exacte entre les événements électrophysiologiques symptomatiques et asymptotiques. Comme cela a été décrit dans le modèle KA-IH (*Heinrich et al.* 2011), les décharges évoluent, leur fréquence et leur durée augmentent, mais il n'est pas évident de trouver un critère électrophysiologique objectif qui différencie ce qui est critique de ce qui ne l'est pas. La durée étant trop variable entre les souris, nous avons utilisé dans ce travail un critère fréquentiel, un seuil à 10 Hz mentionné par Riban, au-dessus duquel les décharges sont considérées comme des DHP.

Ce problème de démarcation entre les activités critiques et intercritiques ne se pose pas pour les PES qui sont très souvent observées dans les épilepsies humaines sans qu'elles soient associées à aucun symptôme. En outre ces événements ont une morphologie très proche des pointes intercritiques

observées dans l'hippocampe dans les EMLT. Cependant, elles n'avaient jamais été vraiment décrites dans le modèle KA-IH. Ceci peut être dû au fait que la majorité des événements électrophysiologiques rapportés dans la littérature sur le modèle KA-IH chez la souris ont été observés suivant un montage bipolaire des signaux LFP enregistrés (section 2.4.2). Ce type de montage sur des signaux provenant d'électrodes trop proches peut atténuer, voire annuler, des activités arrivant de manière synchrone sur une large population neuronale ; ce qui est le cas des PES. C'est dans cette optique que nous avons utilisé un montage électrique en référence flottante, qui a l'avantage de permettre de faire et de défaire numériquement différents montages. Cette méthode a nécessité d'avoir un environnement d'enregistrement très « propre », car les signaux acquis avec une référence flottante sont sensibles notamment aux saturations.

Pour conclure, il y a certainement encore beaucoup d'événements électrophysiologiques à étudier dans ces modèles animaux. Les PES en font partie et sont intéressantes car elles sont directement transposables à celles enregistrées dans l'EMLT chez l'homme. En particulier nous pensons que la forme de ces événements électrophysiologiques peut avoir un sens au niveau (dys)fonctionnel, par exemple en termes d'(hyper)excitabilité du tissu neuronal dans lequel elles sont enregistrées. L'étape suivante dans cette thèse, a été de détecter et de caractériser ces PES. Pour cela nous avons développé et implémenté des méthodes de traitement du signal que nous avons appliqué sur les signaux acquis au cours de l'épileptogénèse.

Chapitre 4

Détection des pointes épileptiques sporadiques (PES) dans les signaux EEG intracérébraux et caractérisation des changements à long terme

Pour distinguer des changements électrophysiologiques survenant au cours de l'épileptogénèse, nous optons pour une approche automatique afin d'arriver à des résultats les plus objectifs possibles. Les méthodes de traitement du signal sont capables de détecter ainsi que de caractériser des événements transitoires dans des signaux tels que les signaux électroencéphalographiques (EEG). Ce type de signal est cependant hautement non-stationnaire et souvent bruité, notamment par des artefacts musculaires. Ces caractéristiques sont difficiles à gérer pour les algorithmes automatiques et peuvent grandement diminuer leurs performances, mais nous essaierons de passer outre en développant une méthode spécifique à notre problème. De plus, les experts humains aussi sont sujets à des erreurs de détection. Les méthodes automatiques ont, en plus de la constance de leurs critères de détections, deux autres avantages sur la détection visuelle. Le premier est le coût en temps, un point qui est non-négligeable étant donné la quantité de signal que nous avons acquis au cours de l'épileptogénèse. Deuxièmement, les méthodes automatiques, une fois développées, sont réutilisables à l'infini, sur d'autres protocoles et dans d'autres laboratoires.

Les deux premières sections de ce chapitre présentent les méthodes que nous avons développées, respectivement pour la détection des pointes épileptiques sporadiques (PES) et leur caractérisation. En particulier, le détecteur original que nous avons proposé a été évalué et comparé à une méthode existante. Par la suite, nous détaillons les résultats de l'application de ces traitements sur les signaux réels acquis *in vivo*. Nous observerons ainsi les modifications morphologiques des PES au cours de l'épileptogénèse.

1 Détection des pointes

La détection automatique d'événements transitoires, tels que les pointes, est toujours considérée comme un problème difficile dans le domaine du traitement des signaux EEG. D'une part, parce que ces signaux sont hautement non-stationnaires, et d'autre part, parce que les événements que l'on cherche à détecter peuvent avoir des formes variées.

Dans cette section, nous essayerons d'abord de bien spécifier les événements recherchés, ainsi que le signal, ou activité de fond, dans lequel ils interviennent. Ensuite, après un bref inventaire des principales approches décrites dans littérature, nous proposerons un détecteur basé sur une méthode existante, mais modifiée pour répondre spécifiquement au problème posé. Dans un dernier temps, nous évaluons la méthode proposée, seule, puis en compétition avec la méthode parente.

1.1 Description des signaux traités et des événements transitoires recherchés

Les PES sont présentes dans des signaux $s_{j,m}(t)$ où j correspond au jour d'enregistrement et m à la souris enregistrée. Tous les signaux traités dans cette section sont enregistrés à une fréquence de 256 Hz. Le système d'enregistrement contient un filtre passe-bande matériel qui a pour fréquence de coupure basse, 0,032 Hz, et haute, 97 Hz.

1.1.1 Les activités de fond

Comme le décrit le chapitre précédent, les signaux sont enregistrés par une microélectrode dans l'hippocampe de souris libres de leurs mouvements. Ainsi les caractéristiques de l'activité de fond changent suivant que l'animal, est actif ou au repos. De plus les rythmes cérébraux pathologiques que sont les décharges et les crises, viennent se greffer sur ce signal. Aux vues de notre problème, quatre types d'activité de fond sont répertoriés et décrits dans la Figure 4.1.

État actif (Figure 4.1A). La souris entre souvent dans cet état au début des enregistrements, lorsqu'elle explore son environnement. On note que cet état est adopté pendant des périodes assez longues, pouvant dépasser une heure. Ce signal est de forte amplitude (jusqu'à 5 mV) par rapport au repos. Il est aussi non-stationnaire, avec parfois de grand pics (mouvements oculaires, choc du câble d'enregistrement) aussi bien que des décharges très rythmiques (grattages). À l'œil, on distingue très mal les activités épileptiformes dans ce signal très bruité, et il est même probable qu'il y en ait peu.

Repos (Figure 4.1B). On appelle signal de repos toute période où l'animal est calme et ne présente pas de décharges épileptiques. Ce signal est de faible amplitude (inférieur à 500 μ V) et peut être considéré comme stationnaire.

Décharge épileptique (Figure 4.1C). Les décharges d'onde-pointues, bien que présentant une rythmicité de 4 Hz à 12 Hz, possède un spectre beaucoup plus large. Ces décharges sont très nombreuses dans les signaux acquis surtout en fin d'épileptogénèse. Leur amplitude va de 100 μ V à 2 mV pour une durée de quelques secondes à quelques dizaines de secondes. Il est à noter que toutes les décharges d'ondes-pointues observées dans les signaux issus du protocole décrit dans le Chapitre 3 sont de polarité négative.

Crise généralisée (Figure 4.1D). Les crises présentent un spectre assez similaire au décharges mais sont cependant plus amples, jusqu'à plusieurs millivolts. Elles durent souvent plus longtemps, plusieurs dizaines de secondes. Contrairement aux décharges, elles présentent une double polarité

positive et négative. Elles sont beaucoup plus rares que ces dernières comme indiqué dans le chapitre précédent.

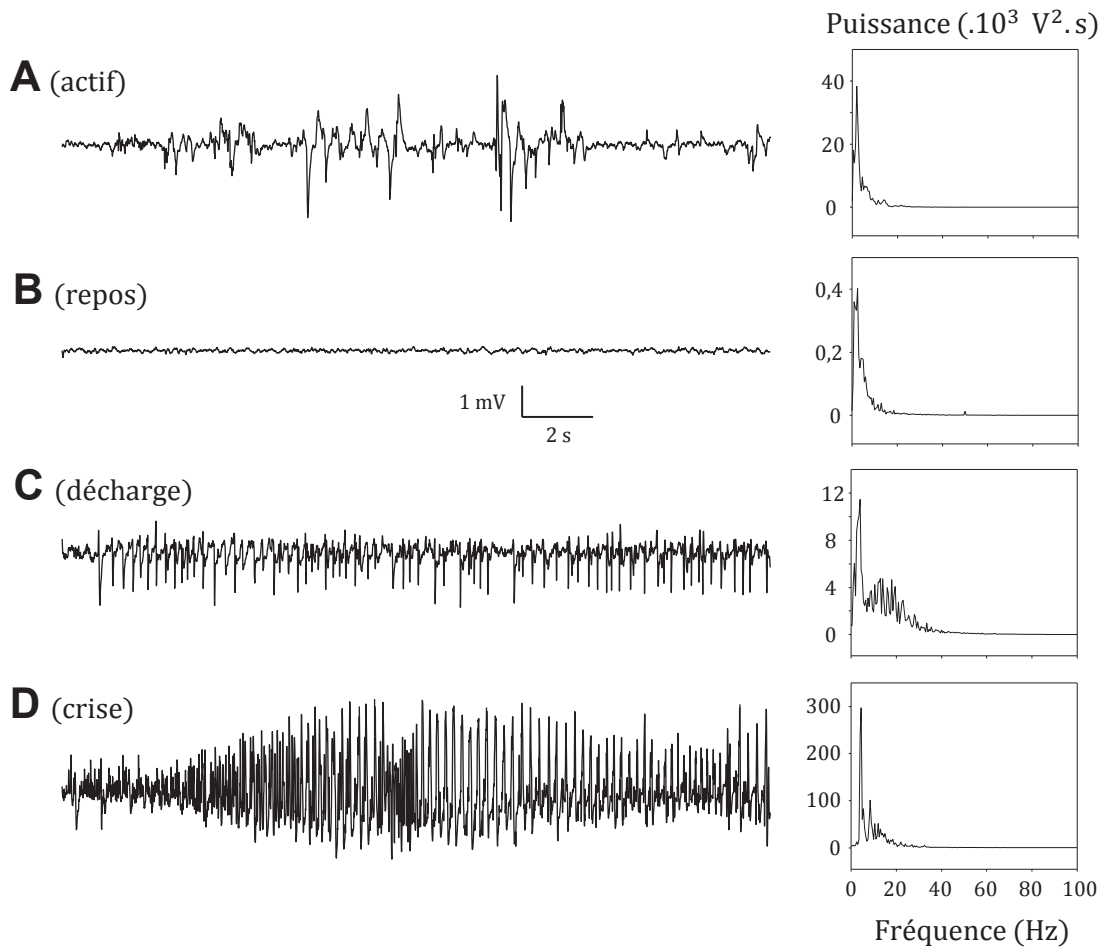


Figure 4.1 - Différentes activités de fond. Les courbes à droite représentent la densité spectrale de puissance du signal de gauche correspondant. A. B. C. D.

1.1.2 Événements transitoires recherchés : les pointes épileptiques sporadiques (PES)

Nous cherchons à détecter les pointes épileptiques sporadiques (PES). Les PES sont des événements transitoires durant en tout et pour tout quelques centaines de millisecondes. Elles sont composées d'une première partie très rapide (la pointe), qui les définit, et souvent d'une seconde partie plus lente (l'onde) (Figure 4.2). Les PES surviennent en général à une fréquence de quelques dizaines par heures, bien qu'elles puissent, dans de rares cas, n'être séparées que de 2 s. Elles apparaissent durant tout type d'activité, par exemple pendant les phases de mouvements, ou pendant les décharges épileptiques (Figure 4.2). Nous n'observons pas de PES durant les crises convulsives, et il est difficile d'imaginer qu'il y en ait.

Visuellement, par rapport au reste du signal, la pointe peut être schématisée par un triangle isocèle, son sommet ayant un angle très aigu. Nous définissons l'onde comme la composante qui suit directement la pointe et dont la polarité est opposée à cette dernière. Visuellement, l'onde démarre

par une droite de pente raide suivie par un arrondi revenant à la ligne de base avec une pente plus douce. Dans certains cas, le signal repasse la ligne de base pour produire une seconde onde, beaucoup moins ample et de polarité opposée à l'onde principale (i.e. identique à celle de la pointe). Nous appellerons cette seconde onde : rebond. Par convention, nous représentons les signaux de façon à ce que la partie pointe des PES soit positive et orientée vers le haut (Figure 3.12). À l'EEG, la pointe dure de 20 ms à 50 ms pour une amplitude allant de 200 μV à 4 mV. L'onde dure entre 100 ms et 200 ms pour une amplitude maximum de 3 mV. Enfin, le rebond dure de 100 ms à 300 ms pour une amplitude maximum de 0,3 mV.

Néanmoins et comme le montre la Figure 4.2, la morphologie des PES est loin d'être constante, tout en restant dans la limite des canons énoncés ci-dessus. D'abord, en amplitude, les différentes composantes des PES peuvent varier. Ensuite L'onde et le rebond sont parfois absents ou peuvent être noyés dans l'activité de fond. Au niveau fréquentiel, on note que le seul caractère constant est le bref pic de fréquence qui traduit la présence de la composante pointue initiale, alors que l'onde à une composante fréquentielle beaucoup plus basse. Finalement, ce caractère fréquentiel est, avec la polarité positive systématique de la partie pointue (dans notre configuration d'acquisition du signal LFP, cf. section 4.4 du Chapitre 3), les descripteurs les plus absolus des PES.

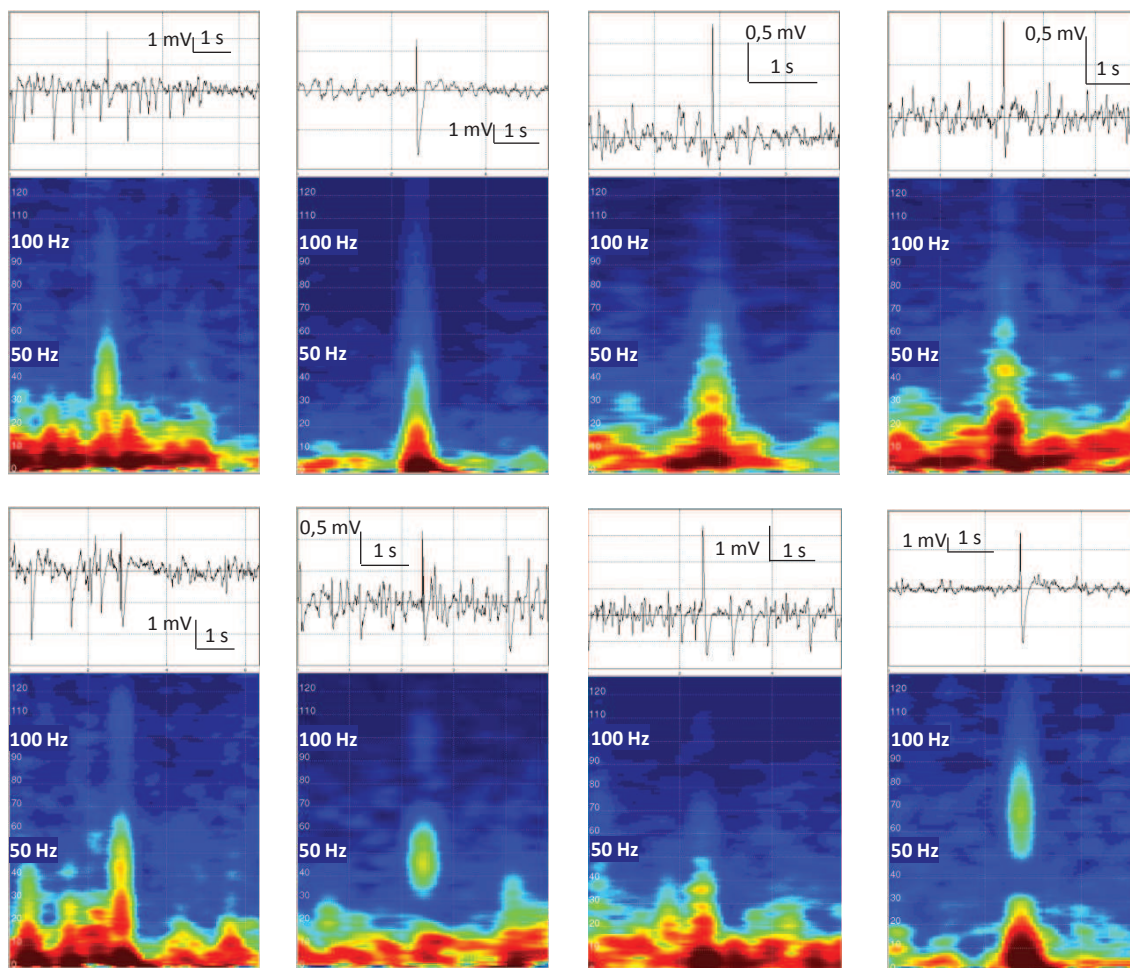


Figure 4.2 - Signaux et spectrogrammes de pointes sporadiques seules.

1.2 État de l'art sur les méthodes de détection

Le problème de la détection d'événements transitoires dans un signal bruité est un problème classique de traitement du signal. En épileptologie, de nombreuses méthodes ont été développées ces quarante dernières années pour détecter automatiquement les pointes intercritiques, d'abord dans l'EEG de scalp, puis dans les signaux de SEEG (Gotman 1976). On trouve des méthodes monovoies utilisant un seul signal temporel (Senhadji 1993), ou des méthodes multivoies (Bourien 2003). La plupart des méthodes développées sont dites temps-réel ou en-ligne (ang. : *on-line*), en ce sens qu'elles traitent le signal au fur et à mesure de son acquisition, prenant par exemple moins d'une seconde pour analyser une seconde de signal. Par opposition les méthodes hors-ligne requièrent des temps de calcul plus longs, mais donnent souvent de meilleurs résultats. Le lecteur pourra se référer aux revues suivantes pour des informations détaillées concernant le problème de la détection des pointes dans les signaux EEG (Gotman 1999 ; Senhadji & Wendling 2002 ; Wendling *et al.* 2009).

La détection de pointes consiste en une prise de décision, à chaque instant du signal, de la présence ou non d'un événement recherché. Cette prise de décision est rarement effectuée sur le signal brut et nécessite l'extraction de paramètres pertinents afin d'augmenter le contraste entre la pointe et le reste du signal. Schématiquement, c'est suivant ces deux étapes que la plupart des méthodes fonctionnent. On s'intéressera aussi à une troisième étape parfois employée qui est le rejet d'artéfact, la présence de ces derniers constituant un « piège » classique dans lequel peut tomber toute méthode de détection.

1.2.1 Augmentation du contraste

D'abord on cherche à mettre en évidence la pointe (événement d'intérêt) par rapport au reste du signal (activité de fond), c'est-à-dire à augmenter le contraste. On calcule une variable, à une ou plusieurs dimensions, dépendante du temps. Cette variable doit traduire la présence ou non d'un événement.

On distingue trois classes de méthodes permettant de révéler la présence d'événements transitoires : les méthodes prédictives, les méthodes dites de « *pattern matching* » et les méthodes mimétiques.

Méthodes prédictives. Elles consistent à modéliser le signal à l'aide d'un petit nombre de paramètres. Les modèles autorégressifs (AR) ont été très utilisés pour ce type de problème (Lopes da Silva *et al.* 1977). Ces modèles supposent que le signal EEG peut être approché par un filtre linéaire conduit par un bruit blanc. La présence d'un événement d'intérêt va transitoirement modifier les paramètres du modèle. C'est sur cette modification des paramètres que la décision est prise. Typiquement, un test basé sur la distribution statistique (qui s'écarte d'une loi normale) de l'innovation du filtre AR peut être aisément construit.

Méthodes « *pattern matching* ». Cette classe de méthodes utilise la technique du filtre adapté. L'événement transitoire typique recherché (gabarit) est utilisé pour filtrer le signal (Saltzberg *et al.* 1971). Le signal filtré va ainsi changer en présence de tout événement ressemblant au gabarit. Ce

principe est intéressant lorsqu'on cherche un événement dont la forme et la durée sont très bien caractérisées a priori.

Méthodes mimétiques. C'est une approche qui tente d'imiter l'expert en décomposant l'EEG suivant certains paramètres pertinents. Certains auteurs utilisent la pente du signal, ou d'autres caractéristiques morphologiques de l'événement transitoire recherché (*Guedes de Oliveira et al.* 1983). D'autres travaux extraient des paramètres fréquentiels, à l'aide de filtres classiques, ou d'ondelettes (*Senhadji et al.* 1995).

Le but de toutes ces méthodes est de décrire le signal d'une façon qui fait ressortir les pointes de l'activité de fond. La seconde partie de la détection consiste à prendre, en chaque instant du signal, une décision sur la présence ou non d'un événement.

1.2.2 Prise de décision

Lorsqu'il n'y a qu'un seul paramètre, la prise de décision peut être faite par simple seuillage dans certain cas, ou de façon plus élaborée, par des méthodes statistiques (*Basseville & Nikiforov* 1993). Ces méthodes sont aussi utilisées dans les cas où plusieurs paramètres sont couplés pour décider de la présence d'un événement recherché. Ici, les réseaux de neurones artificiels sont très utilisés notamment grâce aux outils de calculs de plus en plus puissants et de plus en plus accessibles. Les puissances de calculs disponibles pour les réseaux de neurones permettent même de prendre la décision directement sur le signal EEG brut sans extraire au préalable des paramètres pertinents (*Ozdamar & Kalayci* 1998).

1.2.3 Rejet des artefacts

La présence d'artefacts au sein des événements d'intérêt détectés (les PES) peut considérablement détériorer la qualité des analyses qui suivront l'étape de détection. Aussi, des précautions doivent être prises quant au rejet de ces événements. D'une manière générale, les méthodes proposées procèdent a posteriori à un test sur les événements détectés afin de rejeter les éventuels artefacts. Dans les travaux (*Gotman & L. Y. Wang* 1991 ; *S. B. Wilson et al.* 1999), le rejet des artefacts musculaires ou de certains rythmes cérébraux est effectué sur des bases de durée ou de fréquence de répétition des événements. La littérature fournit de nombreuses méthodes de rejet des artefacts typiquement rencontrées en routine clinique, principalement ceux dus aux battements du cœur ou aux mouvements oculaires (*Fatourechi et al.* 2007 ; *Croft & R. J. Barry* 2000), ou plus récemment des artefacts rencontrés durant des acquisitions d'EEG couplées avec de l'IRM fonctionnelle (*Grouiller et al.* 2007). Mais, les artefacts rencontrés en EEG sont intrinsèquement liés à la nature des enregistrements ; il y a une différence significative entre les signaux acquis chez l'homme et chez la souris. À notre connaissance, il n'existe pas de méthode automatique développée pour la suppression d'artefacts dans les signaux EEG chez le petit animal.

1.3 Propoaiton d'un détecteur apécifique des PES

Pour la détection des PES observées dans le modèle KA-IH, nous choisissons une stratégie basée sur la présence de la phase pointue initiale systématiquement observée dans les événements d'intérêt. En effet, l'onde n'étant pas toujours présente, nous ne voulons pas favoriser un type de PES au détriment d'un autre. Nous focalisons notre stratégie sur deux caractéristiques de cette pointe : son large spectre et sa polarité toujours positive (selon notre convention de représentation). L'utilisation de la caractéristique fréquentielle seule ne semble pas suffisante à cause des décharges d'ondes-pointues négatives qui présentent aussi un spectre large. L'ajout de l'information de polarité permet de mieux différencier ces dernières des PES. Cependant certains événements non recherchés, présents dans les signaux traités peuvent présenter ces deux caractéristiques. Il s'agit des crises convulsives et des phases de mouvements (Figure 4.1) ; ces deux événements sont des artefacts potentiels et devront être rejetés. Nous optons pour un rejet manuel de ces événements avant la détection automatique. Ces périodes sont peu nombreuses et très facilement discernables par un expert à l'aide de l'EEG-vidéo, car elles sont de forte amplitude et de durée assez longue. Un prétraitement manuel afin d'annoter les signaux par des marqueurs, permet à moindre coût, de se débarrasser de ces artefacts et d'homogénéiser le signal à traiter. Ensuite, une détection automatique de type mimétique permet de déterminer les instants d'occurrence des PES.

Notre approche s'inspire des travaux de thèse de Jérôme Bourien (*Bourien 2003*) qui avait proposé une méthode automatique pour la détection de pointes épileptiques dans des signaux de SEEG. Ce problème est proche du nôtre car il revient à détecter des pointes, événements transitoires large spectre, noyées dans de l'activité cérébrale. La méthode proposée dans cette thèse utilisait un filtrage par banc de filtre avant une élévation au carré du signal filtré ; la prise de décision étant réalisée par un algorithme récursif capable de détecter ce saut de moyenne. Nous avons repris l'idée principale de cette méthode en l'adaptant à notre problème spécifique. En particulier, nous avons intégré l'information sur la polarité positive des pointes que nous cherchons à détecter. Pour cette dernière raison nous appelons cette méthode de détection : POSPIK (de l'anglais : *POSitive SPIKe*).

1.3.1 Prétraitement manuel : rejet des artefacts a priori

Devant la difficulté que peut représenter le rejet automatique des artefacts, nous avons opté pour une méthode manuelle et a priori. Ce prétraitement consiste à repérer les portions de signal susceptibles de produire le plus d'artefacts, c'est-à-dire les phases de mouvements et les crises convulsives. Ce travail est réalisé par un expert à l'aide des logiciels AMADEUS (développé dans l'équipe SÉSAME, LTSI) pour la visualisation et l'annotation des signaux et VLC MEDIA PLAYER pour le contrôle vidéo. Les annotations sont stockées dans des fichiers (format texte) dans un langage facilement lisible. Ensuite, l'algorithme global, mis en place pour le traitement des signaux durant l'épileptogenèse, utilise ces fichiers afin de ne traiter que les portions non annotées du signal.

1.3.2 Augmentation du contraste « pointe vs activité de fond »

Retrait de la composante continue. Le signal est d'abord centré sur sa valeur médiane afin d'annuler toute composante continue. La médiane est préférée à la moyenne car le signal est parfois asymétrique, à cause des décharges épileptiques d'ondes-pointues négatives, nombreuses en fin de protocole. La moyenne est plus sensible à cette asymétrie du signal que la médiane m .

$$x_c[n] = x[n] - m$$

Annulation des valeurs négatives. Ensuite pour intégrer l'information de positivité de la pointe, nous avons fait le choix d'annuler toutes les valeurs négatives du signal.

$$x_c^+[n] = \begin{cases} x_c[n] & \text{si } x_c[n] > 0 \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

Normalisation de l'amplitude. À présent intervient une étape de normalisation afin d'éviter que les paramètres des méthodes ultérieures soient dépendants de l'amplitude du signal brut, et donc de la méthode d'acquisition. Le signal est totalement asymétrique et ne peut donc pas être normalisé par son écart type, comme c'est couramment opéré. Nous choisissons de normaliser le signal par la racine carrée du moment non-centré d'ordre 2, qui peut être assimilée à un écart type non-centré.

$$m_2 = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (x_c^+[k])^2}$$

$$x_r[n] = \frac{x_c^+[n]}{m_2}$$

La normalisation n'intervient qu'après la suppression des décharges épileptiques négatives car leur amplitude et leur nombre varient au cours de l'épileptogénèse. Une normalisation effectuée avant leur suppression aurait donné un poids trop important à ces décharges. L'efficacité de la méthode de détection aurait donc été dépendante de l'avancement de l'épileptogénèse ; ce que nous voulons absolument éviter.

Filtrage des fréquences non désirées. Le signal est filtré par un filtre passe-bande pour supprimer les composantes non-pertinentes dans notre cas, comme les basses fréquences et conserver les composantes plus hautes fréquences caractéristiques des pointes. Cependant nous préférons un filtrage plus simple que la méthode par banc de filtres utilisée par Bourien (Bourien 2003). Ce choix est d'abord fait car un tel filtre n'est pas nécessaire dans notre cas. En outre, cela permet d'améliorer le temps de calcul. Dans l'équation suivante, « * » représente le produit de convolution.

$$x_f[n] = h[n] * x_r[n]$$

Nous choisissons d'utiliser un filtre à réponse impulsionnelle finie d'ordre $N = 128$ à déphasage linéaire (Figure 4.3), qui introduit, par conséquent, un retard constant dans la bande passante. Ce retard peut être facilement corrigé en introduisant un délai opposé dans le signal, c'est-à-dire une avance égale au retard introduit par le filtrage, soit $N/2$.

$$x_{fa}[n] = x_f \left[n + \frac{N}{2} \right]$$

Nous avons construit ce filtre à déphasage linéaire par convolution de deux réponses impulsionnelles (finies) identiques d'ordre 64. Ces réponses impulsionnelles ont été générées par la fonction `fir1` de MATLAB R2007A en utilisant une fenêtre d'apodisation de type Hamming. Dans la suite de ce document (section 1.4), nous testerons l'influence de différentes bandes passantes et fenêtres d'apodisation sur les performances de la méthode de détection.

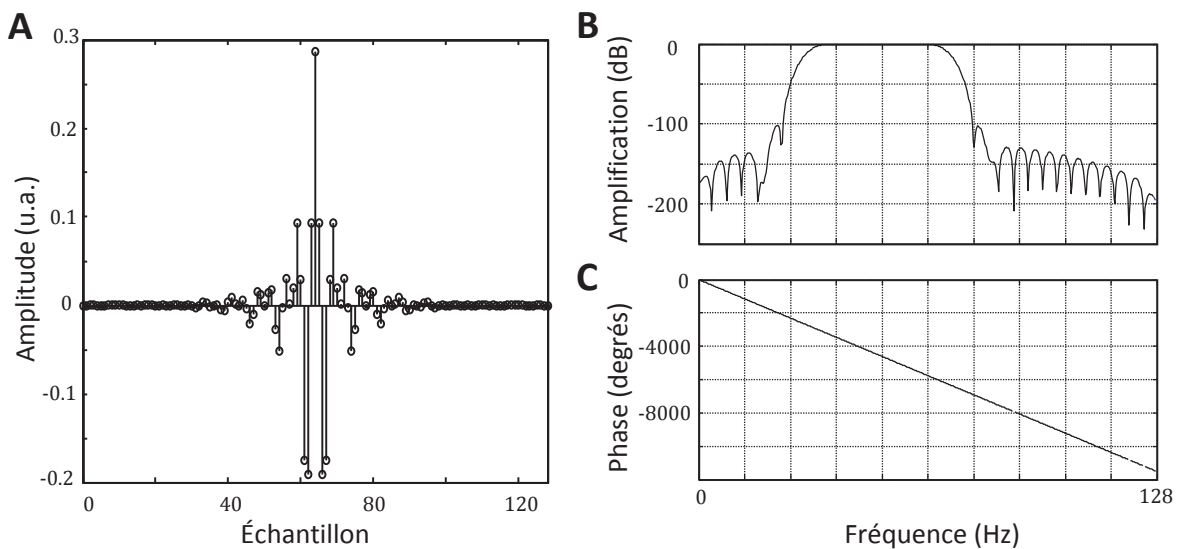


Figure 4.3 - Réponse impulsionnelle finie utilisée pour le filtrage. A/ Réponse impulsionnelle d'ordre 128. B/ Réponse fréquentielle en échelle semi-logarithmique. C/ Phase linéaire de la réponse impulsionnelle.

Élévation au carrée. Le signal est finalement élevé au carré afin de construire une statistique qui augmente de façon transitoire en présence d'une pointe.

$$y[n] = x_{fa}^2[n]$$

1.3.3 Prise de décision

La prise de décision est assurée par la méthode des sommes cumulées dite CUSUM initialement proposé par Page (Page 1954). Elle a été approfondi par Hinkley quinze ans plus tard (Hinkley 1971), ce qui lui vaut aussi le nom d'algorithme de Page-Hinkley. Il s'agit d'un algorithme récursif basé sur la fonction de vraisemblance. Cet algorithme est optimal pour la détection d'un changement brusque, comme un saut de moyenne, dans un bruit blanc.

Algorithme des sommes cumulées (CUSUM). Soit une suite d'observations y_1, \dots, y_n indépendantes de densité de probabilité $p_\theta(y)$ paramétrée par θ . La probable rupture à détecter correspond à un changement abrupt du paramètre θ à l'instant r . La détection revient à tester la présence, ou non, de cette rupture, puis à estimer l'instant de rupture r . Posons les deux hypothèses suivantes :

$$\forall 1 < r \leq n, \quad \begin{cases} H_0 : \theta = \theta_0 & \text{pour } 1 \leq k \leq n \\ H_1 : \theta = \theta_0 & \text{pour } 1 \leq k < r - 1 \\ & \theta = \theta_1 & \text{pour } r \leq k \leq n \end{cases}$$

Le rapport de vraisemblance entre l'hypothèse H_1 et l'hypothèse H_0 s'écrit :

$$\Lambda = \frac{\prod_{k=1}^{r-1} p_{\theta_0}(y_k) \prod_{k=r}^n p_{\theta_1}(y_k)}{\prod_{k=1}^n p_{\theta_0}(y_k)} = \prod_{k=r}^n \frac{p_{\theta_1}(y_k)}{p_{\theta_0}(y_k)}$$

Le test consiste à comparer à un seuil le rapport Λ , ou son logarithme népérien qui s'écrit

$$S_r^n \underset{H_0}{\overset{H_1}{\geq}} \lambda$$

Où S_r^n est une somme du type :

$$S_a^b = \sum_{k=a}^b \ln \frac{p_{\theta_1}(y_k)}{p_{\theta_0}(y_k)}$$

Comme ici l'instant de rupture r est inconnu, on écrit la fonction de décision suivante

$$g_n = \max_{1 < r \leq n} S_r^n$$

Dans le cas où l'hypothèse H_1 est acceptée, l'instant de rupture r peut être estimé en maximisant la fonction de vraisemblance

$$\mathcal{L}(r) = \prod_{k=1}^{r-1} p_{\theta_0}(y_k) \prod_{k=r}^n p_{\theta_1}(y_k)$$

L'estimateur de r s'écrit alors

$$\hat{r} = \arg \max_{1 < r \leq n} \mathcal{L}(r) = \arg \max_{1 < r \leq n} \left[\prod_{k=1}^n p_{\theta_0}(y_k) \frac{\prod_{k=r}^n p_{\theta_1}(y_k)}{\prod_{k=r}^n p_{\theta_0}(y_k)} \right] = \arg \max_{1 < r \leq n} \frac{\prod_{k=r}^n p_{\theta_1}(y_k)}{\prod_{k=r}^n p_{\theta_0}(y_k)}$$

Ou bien

$$\hat{r} = \arg \max_{1 < r \leq n} S_r^n$$

Ce problème hors-ligne revient à un problème en-ligne si on considère que n est l'indice de l'observation la plus récente. De plus, afin de diminuer le temps de calcul on peut réécrire la fonction de décision g_n et l'estimateur \hat{r} de la façon suivante

$$g_n = S_1^n - \min_{1 < r \leq n} S_1^{r-1} \begin{array}{l} H_1 \\ \geq \alpha \\ H_0 \end{array}$$

$$\hat{r} = \arg \min_{1 < r \leq n} S_1^{r-1}$$

La fonction de décision peut aussi être écrite de façon récurrente.

$$g_n = \left(g_{n-1} + \ln \frac{p_{\theta_1}(y_n)}{p_{\theta_0}(y_n)} \right) \begin{array}{l} H_1 \\ \geq \alpha \\ H_0 \end{array}$$

Avec $g_0 = 0$.

Cas d'un saut de moyenne dans un processus gaussien. Cet algorithme est souvent utilisé lorsque les observations y_1, \dots, y_n suivent une loi normale d'écart type σ et de moyenne μ_0 avant la rupture et μ_1 après. On peut alors écrire

$$\ln \frac{p_{\theta_1}(y_k)}{p_{\theta_0}(y_k)} = \frac{\nu}{\sigma^2} \left(y_k - \mu_0 - \frac{\nu}{2} \right)$$

Ou $\nu = \mu_1 - \mu_0 > 0$ est la valeur du saut de moyenne.

Dans ce cas, la fonction de décision et l'estimateur s'écrivent

$$g_n = \left(g_{n-1} + y_n - \mu_0 - \frac{\nu}{2} \right) \begin{array}{l} H_1 \\ \geq \xi \\ H_0 \end{array}$$

Ou le seuil $\xi = \frac{\alpha \cdot \sigma^2}{\nu}$, et

$$\hat{r} = \arg \min_{1 < r \leq n} \sum_{k=1}^{r-1} y_k - \mu_0 - \frac{\nu}{2}$$

Mise en pratique. Cette méthode est réputée pour être robuste aux approximations faites sur ses conditions d'application. Nous faisons l'approximation que le signal $y(n)$, dont nous cherchons à détecter les sauts de moyenne, répond à ces conditions. Les valeurs de μ_0 , ν et σ sont inconnus. La moyenne initiale μ_0 est estimée par une moyenne statistique sur une fenêtre glissante de durée H . La valeur du saut de moyenne ν , souvent appelé biais dans cet algorithme, et le seuil de décision ξ sont imposés par l'opérateur et conditionneront les performances du détecteur. Bourien a proposé dans son détecteur une adaptation de l'algorithme permettant de détecter plusieurs ruptures dans le même signal en introduisant un temps de gel G de l'algorithme après chaque détection.

Algorithme 4.1 - Algorithme CUSUM récursif.

Entrée : signal $v(1:N)$ de N échantillons ; la valeur ν du saut de moyenne (biais) ; le seuil de détection ξ ; l'horizon H ; le temps de gel G

Sortie : le vecteur $u(1:N)$ égale à 1 aux instants des ruptures estimés et 0 ailleurs

$t = 1 ; k = 1 ;$

tant que $k \leq N$

$detection = 0 ;$

$cus = 0 ;$

$k = t + H ;$

$mini = \infty ;$

$\mu_0 = \frac{1}{\min(k-1, N) - t + 1} \sum_{i=t}^{\min(k-1, N)} v[i] ;$ // moyenne de v entre t et $\min(k-1, N)$

tant que $detection = 0$ et $k \leq N$

$cus = cus + \left(v[k] - \mu_0 - \frac{\nu}{2} \right) ;$

si $cus < mini$

$mini = cus ;$

$r_{candidat} = k ;$

fin si

$\mu_0 = \mu_0 + \frac{(v[k] - v[k-H])}{H} ;$

si $(cus - mini) > \xi$

$detection = 1 ;$

$t = k + G - H ;$

$u[r_{candidat}] = 1 ;$

fin si

$k = k + 1 ;$

fin tant que

fin tant que

L'ensemble de la méthode de détection automatique proposée ici peut être illustrée par la Figure 4.4, qui représente les deux étapes successives d'augmentation du contraste et de prise de décision. Cette figure met aussi en avant la pertinence, pour notre problème, de l'annulation des valeurs négatives

que nous avons intégrée à cette méthode. Nous évaluerons quantitativement cette méthode dans la suite de ce document.

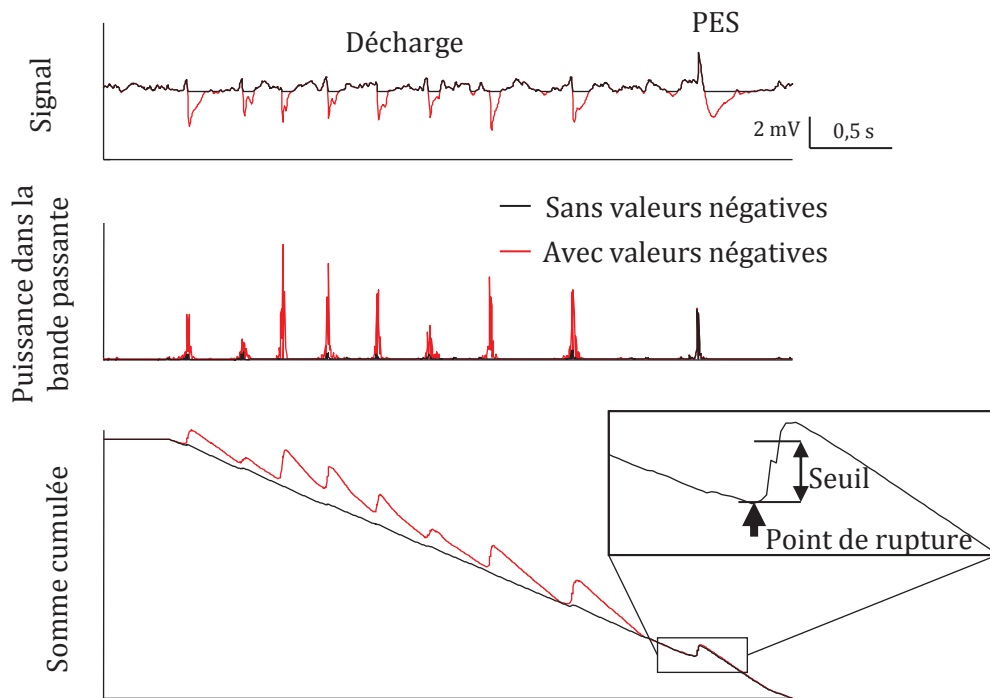


Figure 4.4 - Chronogrammes de la méthode de détection automatique. Les courbes noires illustrent la méthode actuelle alors que les courbes rouges illustrent une méthode similaire mais sans l'étape d'annulation des valeurs négatives. Nous remarquons que l'annulation des valeurs négatives permet une discrimination très efficace entre les décharges d'ondes-pointues et les PES, que nous recherchons.

1.4 Évaluation des performances

La méthode de détection proposée a été testée sur des signaux simulés. L'objectif est de choisir les paramètres optimaux pour notre problème de détection en s'appuyant sur une base de signaux de test que nous avons préalablement construite. La bande passante du filtre ainsi que le seuil de décision ξ et le biais ν de l'algorithme CUSUM ont été optimisés. Enfin nous avons comparé l'efficacité de notre détecteur avec celui proposé par Bourien.

1.4.1 Construction des signaux de test

Des signaux synthétiques ont été construits à partir d'activité de fond et de pointes épileptiques réelles. Ces signaux de test nous permettent de contrôler exactement l'amplitude des pointes par rapport à l'activité de fond, ou Rapport Pointe/Fond (R_{PF}). C'est un facteur critique pour les performances de détection, qui comme nous le verrons, varie beaucoup expérimentalement.

Un catalogue de trente pointes épileptiques de différentes formes a été construit. Ces pointes proviennent des six souris traitées au KA énoncées dans le chapitre précédent, à raison de cinq par souris. Ces pointes ont été incluses dans trois signaux d'activité de fond d'une durée d'une heure

chacun. Afin d'être sûr que l'activité de fond ne contienne pas d'autres pointes épileptiques, ces signaux proviennent de trois souris contrôles.

L'inclusion des pointes est opérée de façon à ce que le signal $v_i(n)$ remplace l'activité de fond $b_j(n)$ pendant la durée L de la pointe. L'utilisation d'une fenêtre $w(n)$ permet d'éviter les ruptures induites par la transition entre le signal de fond et le signal de pointe. Cette fenêtre de longueur L est construite par soustraction de deux fonctions sigmoïdes avec des retards différents. Chaque sigmoïde est paramétrée par $\lambda = \frac{20}{\delta}$ pour parcourir l'intervalle $]0; 1[$ en 150 ms, soit $\delta = \frac{0.15}{F_{éch}}$ échantillons.

$$w(l) = \frac{1}{1 + e^{-\lambda(l-\frac{\delta}{2})}} - \frac{1}{1 + e^{-\lambda(l-L+\frac{\delta}{2})}}, \quad 0 \leq l \leq L - 1$$

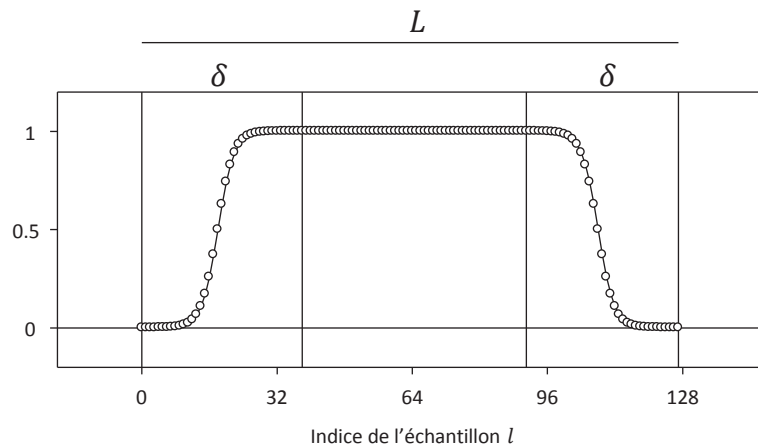


Figure 4.5 - Fenêtre sigmoïdale. $L = 128$ et $\delta = 38$

Chacun des signaux de test $s(n)$ est construit à partir d'un signal de fond $b_j(n)$, où $j \in \{1; 2; 3\}$, dans lequel les pointes v_i sont insérées à des instants aléatoires k_i , $1 \leq i \leq 30$. Les instants d'inclusion k_i sont déterminés aléatoirement pour chaque signal, avec une probabilité nulle que deux pointes se superposent. Les signaux de test ainsi construits répondent à l'équation suivante au moment des pointes et sont identiques au signal de fond en dehors de pointes comme illustré Figure 4.6.

$$s(l + k_i) = R_{PF} \cdot v_i(l) \cdot w(l) + b(l + k_i) \cdot [1 - w(l)], \quad 0 \leq l \leq L - 1$$

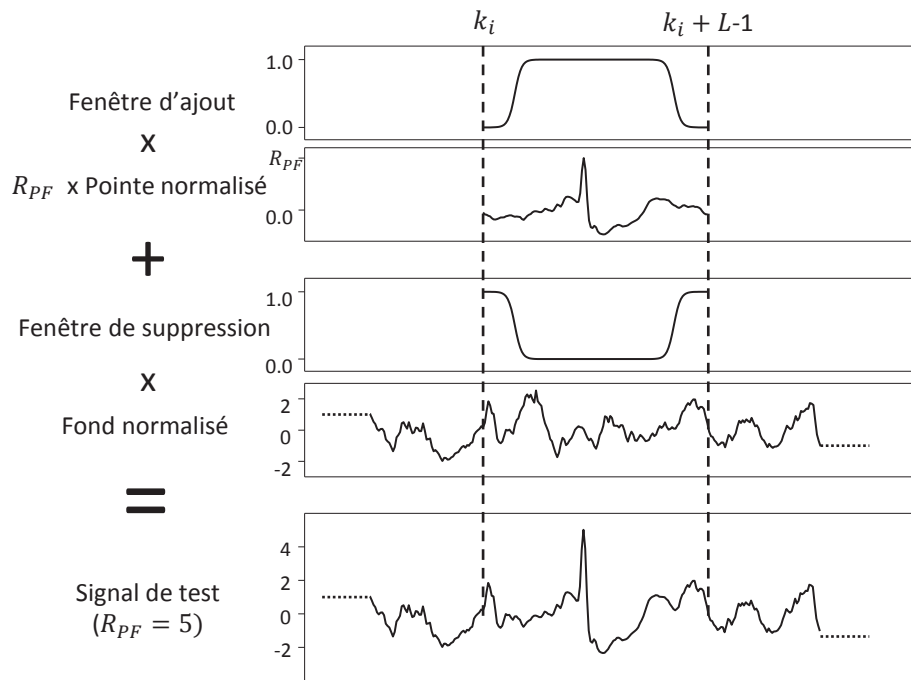


Figure 4.6 - Intégration d'une pointe dans un signal d'activité de fond.

Par cette méthode, une base de test de vingt-sept signaux a été construite. Chaque activité de fond est utilisée neuf fois, à chaque fois les trente pointes du catalogue sont « semées » différemment.

Nous avons évalué les performances du détecteur suivant deux critères : le taux de bonne détection (TBD) et la fréquence de fausse alarme (FFA).

$$TBD = \frac{N_{détectées}}{N_{présentes}}$$

Le TBD est le taux de vraies pointes effectivement détectées parmi les $N_{présentes}$ pointes présentes dans le signal.

$$FFA = \frac{N_{fausses\ alarmes}}{T_{signal}} \times 3600$$

La FFA correspond au nombre $N_{fausses\ alarmes}$ de fausses alarmes détectées par heure de signal (T_{signal} correspond à la durée total du signal traité). La FFA remplace ici le taux de fausse alarme, souvent utilisé en détection, mais impossible à calculer dans notre cas car on ne peut pas dénombrer les éléments du signal qui ne sont pas des pointes, et donc on ne peut pas calculer de taux.

1.4.2 Optimisation de la bande passante du filtre

Nous avons d'abord cherché à optimiser les quatre paramètres sensibles qui ont été énoncé dans le détail de la méthode (section 1.3) : les deux fréquences de coupure (F_{c1}, F_{c2}) du filtre passe bande et le couple biais et seuil (ν, ξ) de l'algorithme CUSUM. Les tests ont été menés en faisant varier le

rapport R_{PF} autour de valeurs basses $\{4, 5, 6, 7\}$, qui sont les plus critiques pour le TBD. Au-delà de ces valeurs le TBD est très proche de 1. Pour chaque jeu de paramètres, nous avons calculé des critères de performance moyens sur l'ensemble de la base de test.

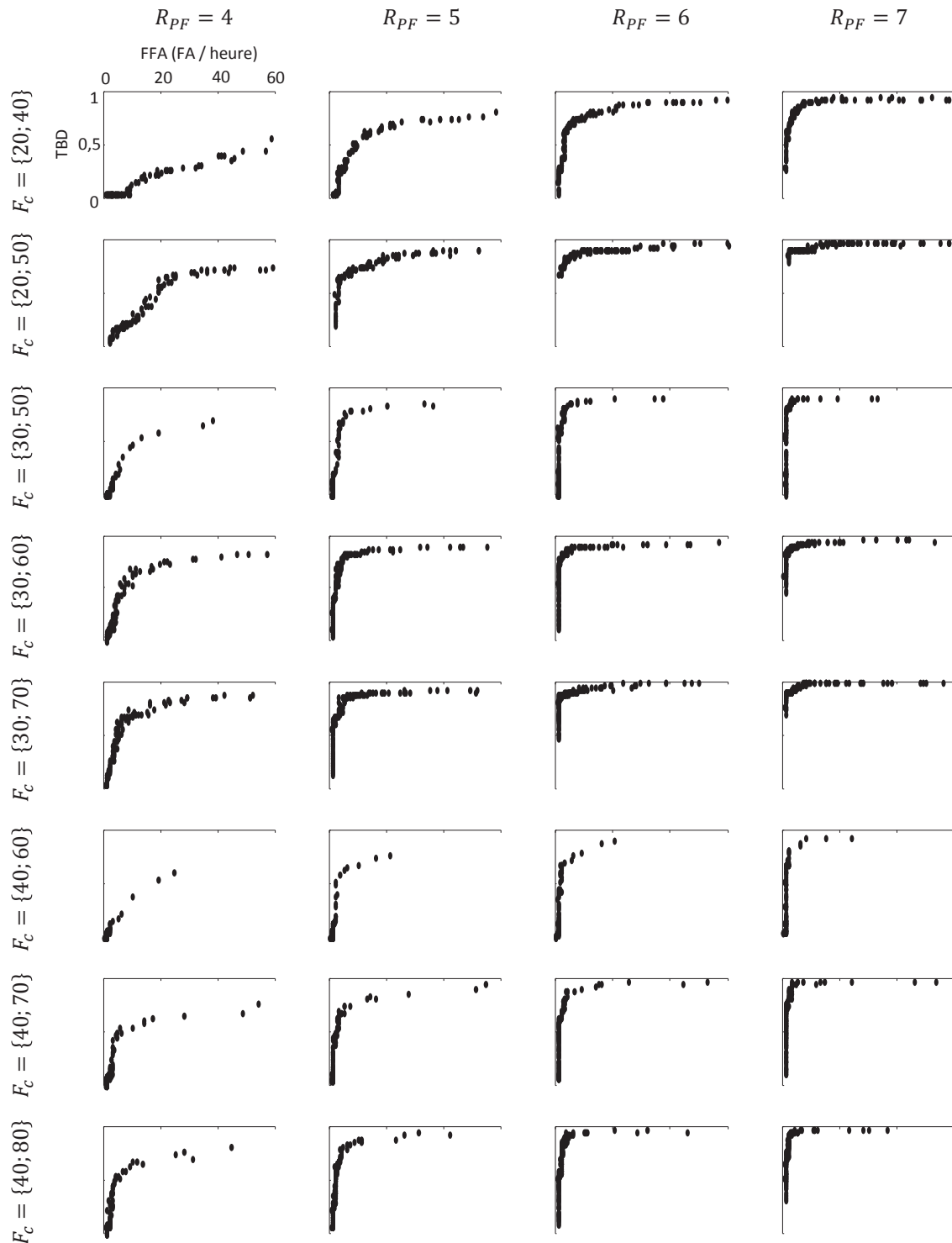


Figure 4.7 - Courbes ROC du détecteur POSPIK pour différentes bandes passantes. Chaque graphe représente les TBD et FFA obtenues pour un couple (F_c, R_{PF}) . Chaque point noir correspond à un couple (ν, ξ) , où $\nu \in [0,5 ; 5]$ et $\xi \in [0,1 ; 6,6]$. Les valeurs de FFA supérieures à 60 FA/heure ne sont pas affichées.

Les résultats sont présentés Figure 4.7 à la manière de courbes opérationnelles de réception, couramment appelées courbes ROC (ang. : Receiver Operating Characteristic), où la FFA remplace le traditionnel taux de fausse alarme. Ces résultats montrent, comme prévu, que le TBD se dégrade grandement lorsque le rapport pointe/fond R_{PF} diminue. On remarque que pour $R_{PF} = 4$, les fréquences de coupure $F_c = \{20 ; 40\}$, initialement utilisées dans la méthode de Bourien pour la détection de pointes chez l'homme, ne sont pas optimales dans notre cas. Ici, les meilleurs résultats semblent être obtenus avec ses bandes passantes plus larges, et pour une fréquence de coupure basse à 30 Hz. Nous choisirons finalement le couple de fréquences $F_c = \{30 ; 70\}$ Hz, qui paraît bon, en particulier pour des R_{PF} faibles et moyens.

1.4.3 Évaluation de la fenêtre temporelle du filtre

En plus des bandes passantes, nous avons aussi testé l'influence de la fenêtre temporelle du filtre. Les quatre fenêtres temporelles représentées Figure 4.8 ont été testées.

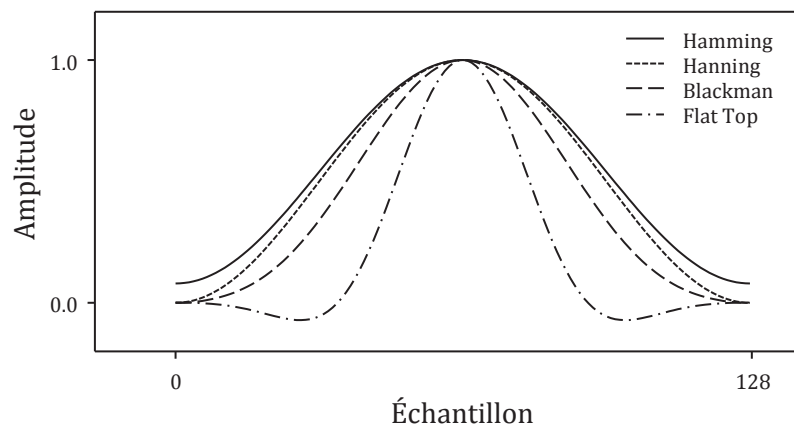


Figure 4.8 - Quatre fenêtres temporelles pour le filtrage.

Les résultats de cette évaluation sont présentés Figure 4.9. Ces courbes ROC montrent que le choix de la fenêtre temporelle n'a pas d'importance sur les performances de la détection. La méthode que nous proposons semble très robuste au type de filtrage et est essentiellement sensible aux fréquences de coupures utilisées.

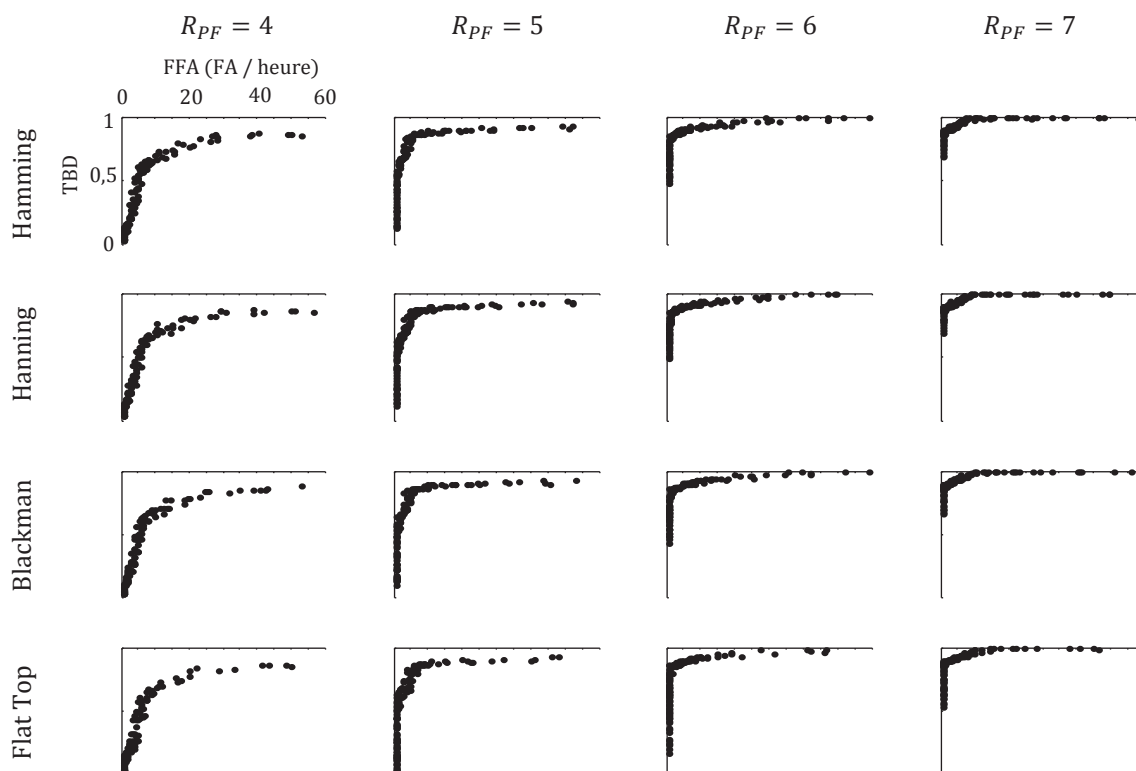


Figure 4.9 - Courbes ROC du détecteur POSPIK pour différentes fenêtres temporelles. Chaque ligne correspond à une des quatre fenêtres temporelles testées : Hamming, Hanning, Blackman et Flat Top.

1.4.4 Choix des paramètres de détection

Les paramètres de filtrage étant fixés, le choix des paramètres (ν, ξ) optimaux pour l'algorithme CUSUM se fait en évaluant le meilleur rapport TBD/FFA pour notre problème. Nous optons pour un biais $\nu = 3,5$ et un seuil $\xi = 4,5$. Ces paramètres offrent une FFA inférieure à 5 FA/heure et des TBD de 0,4 à 0,9 pour des valeurs de R_{PF} de 4 à 7. Ces performances sont satisfaisantes dans la mesure où les pointes annotées par un expert ont un RPF souvent supérieur à 5 ; ici, nous avons voulu tester notre méthode de détection dans un cas limite. Néanmoins pour la suite de ce travail, il est important de garder à l'esprit que les très petites pointes (en amplitude) sont moins bien détectées que les plus grandes.

1.4.5 Comparaison au détecteur Bourien

Pour clore cette évaluation, nous avons comparé la méthode proposée ici à celle dont elle s'inspire, qui est détaillée dans la thèse de Bourien. Cette comparaison a été faite sur un signal réel contenant des décharges négatives, ces événements parasites qui nous ont poussés à modifier la méthode proposée par Bourien.

Le signal de test utilisé, d'une durée d'une heure, est issu du protocole détaillé dans le Chapitre 3. Il contient de nombreuses pointes sporadiques ($n = 69$) et décharges négatives. La lecture visuelle par un expert a mis en évidence soixante-neuf pointes. Le signal a été soumis aux deux méthodes Bourien (Bourien 2003) et POSPIK. La méthode POSPIK a été utilisée avec les paramètres choisis

précédemment et détecte cinquante-huit événements, dont trois fausses alarmes dans le signal de test. La méthode originale proposée par Bourien a, quant à elle, été utilisée avec les paramètres décrit dans la thèse excepté les suivants : $F_c = \{30; 70\}$, $Biais = 350$ et $Seuil = 350$. Les paramètres de biais et seuil ont été déterminés pour que le nombre d'événements détectés soit proche de celui du détecteur POSPIK. Finalement cinquante-cinq événements ont été détectés par la méthode Bourien, mais onze étaient des fausses alarmes.

Méthode	TBD	FFA (FA/heure)
Bourien	0,64 (n = 44)	11
POSPIK	0,80 (n = 55)	3

Tableau 4.1 - Performances des détecteurs EPIC et POSPIK. TBD (Taux de Bonne Détection) et FFA (Fréquence de Fausse Alarme) en FA par heure.

Il apparaît dans le Tableau 4.1 que le détecteur Bourien est moins sensible aux PES (annotées par l'expert) que la méthode POSPIK proposée ici. La FFA de la méthode POSPIK est en accord avec les performances mesurées plus haut, alors que la FFA de la méthode Bourien est nettement plus élevé. En regardant la nature de ces fausses alarmes, nous avons constaté qu'elles sont dues, comme on pouvait s'y attendre, aux décharges d'ondes-pointues négatives (Figure 4.10).

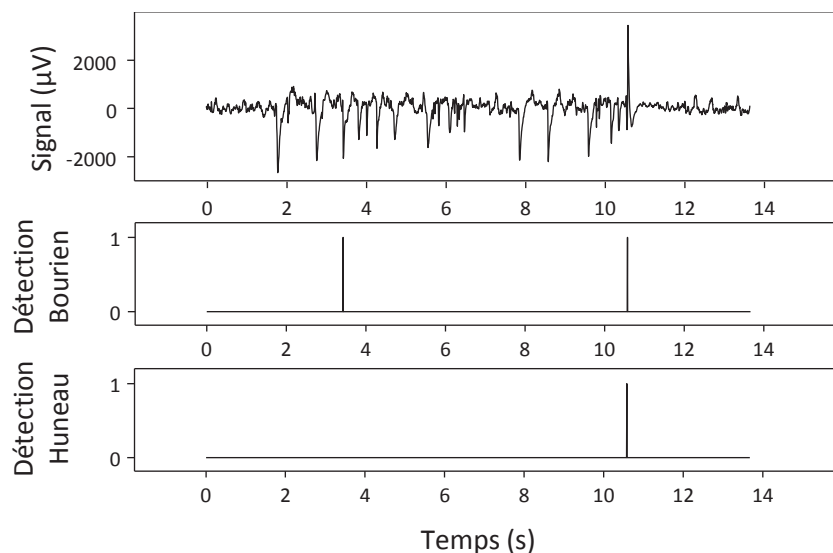


Figure 4.10 - Pointes intervenant durant les décharges. Le signal de test présente une décharge négative et une pointe sporadique. Les traits verticaux représentent les instants de détection des méthodes Bourien et POSPIK.

Un autre point sur lequel notre méthode est censée être plus performante est celui du temps de calcul, pour la raison que l'étape de filtrage que nous utilisons est plus légère. Les deux méthodes n'étant pas implémentées dans le même langage (Objective-C sur machine virtuelle NEXTSTEP pour

Bourien ; MATLAB R2007A pour POSPIK), nous n'avons pas effectué une comparaison rigoureuse des temps de calcul. Néanmoins, sur une heure de signal de test, il y a une différence relativement importante avec 10,88 s pour la méthode Bourien et 0,73 s pour notre méthode POSPIK. Cet écart est, au moins en partie, dû au fait que Bourien utilise un banc de filtres complexe alors que nous utilisons un filtrage simple. Une autre explication probable est la différence d'implémentation ou d'exécution, que ce soit au niveau du langage, du compilateur ou de la machine virtuelle utilisés. En effet, certaines fonctions, tel que le produit de convolution ou le calcul de moyenne, sont directement implémentés dans MATLAB pour être plus efficaces. Notons enfin qu'une méthode rapide est préférable pour ces travaux de thèse, non pas pour le traitement en temps réel des signaux, mais à cause de gros volume de données à traiter (animaux suivis sur 30 jours, enregistrés trois heures tous les trois jours).

2 Caractérisation morphologique des PES

Nous avons élaboré un détecteur sensible aux pointes épileptiques sporadiques (PES) et suffisamment spécifique pour repérer automatiquement ces événements dans des signaux de longue durée (plusieurs heures) préalablement « nettoyés » des artefacts. Le détecteur POSPIK se base sur la composante pointue positive. Mais la morphologie des PES ne se résume pas uniquement à cet aspect. Comme nous le montrons dans cette section, les PES présentent des formes diverses que nous cherchons à caractériser. Dans le but d'intégrer cette caractérisation au traitement automatique des EEG à long-terme, nous proposons ensuite un algorithme pour calculer ces caractères. Ainsi, pour chaque PES détectée, une portion de signal $v_{j,m,n}(t)$ est extraite, où j est le jour d'enregistrement, m la souris enregistrée et n l'indice de la pointe dans le signal. Ces signaux seront traités par l'algorithme proposé ci-après.

2.1 Description de la forme des PES

La Figure 4.11 présente des PES selon une base de temps permettant d'appréhender précisément leur déroulement temporel.

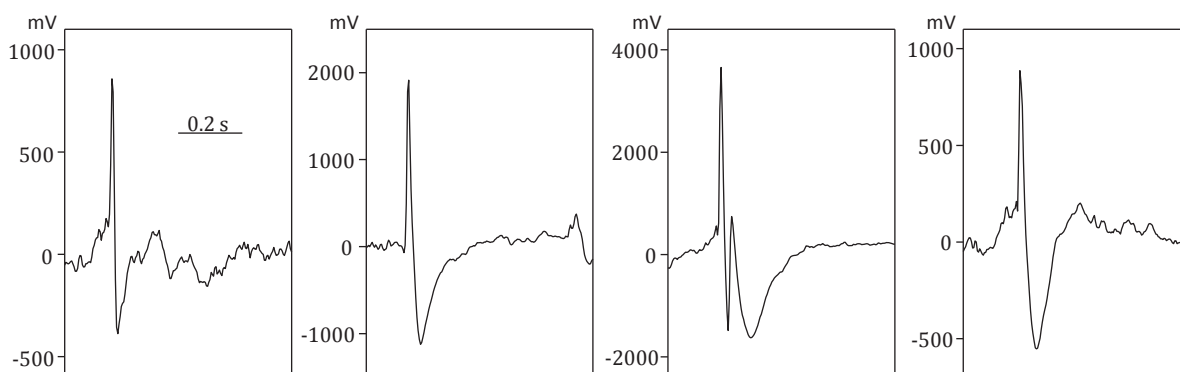


Figure 4.11 - Vue détaillée de PES typiques.

La forme des PES peut être décrite suivant plusieurs approches. D'un côté, on peut voir un événement comme un tout, dans ce cas la caractérisation est globale. Des méthodes comme la transformée en ondelettes ont été explorées sans que les résultats nous poussent à approfondir. D'un autre côté, une PES peut être décrite comme une succession de composantes distinctes dans le temps. Dans ce cas, il est judicieux de segmenter cette PES pour ensuite décrire chaque composante séparément. Nous faisons ce choix en utilisant les trois composantes décrites dans la section 1.1.2 de ce chapitre et illustrées Figure 4.12 : la pointe, l'onde et le rebond.

2.2 Segmentation automatique des PES

Nous proposons ici un algorithme de segmentation des PES contenue dans les signaux $v_{j,m,n}(t)$. Le principe est de déterminer les instants de début et de fin de chacune des trois composantes, pointe, onde et rebond. Nous optons pour une méthode basée sur une suite de règles de décision appliquées directement au signal sans transformation préalable. La Figure 4.12 présente les instants clefs utilisés par la méthode.

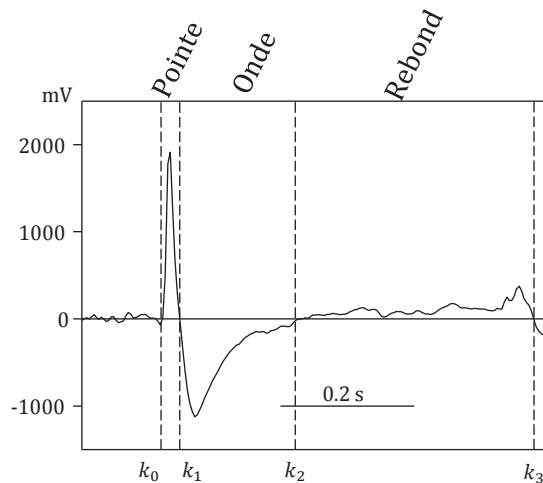


Figure 4.12 - Segmentation d'une PES.

L'Algorithme 4.2 présente en détails la méthode utilisée. Brièvement, l'idée générale de l'algorithme est de détecter le sommet de chaque composante pour ensuite déterminer l'instant de passage d'une composante à l'autre. Nous devons prendre en compte le fait que contrairement à la pointe, l'onde et le rebond ne sont pas systématiquement présents. De plus, le rebond ne peut exister que s'il est précédé par une onde. Pour pallier aux erreurs de segmentation, des durées maximales $L_{pointe} = 100$ ms, $L_{onde} = 300$ ms et $L_{rebond} = 350$ ms sont utilisées.

Algorithme 4.2 - Segmentation des PES

Entrée : vecteur $v(1:N)$ de taille N contenant une PES extrait du signal de LFP, paramètres de durée maximale des composantes L_{pointe} , L_{onde} et L_{rebond}

Sortie : instants k_1 , k_2 et k_3

$v(1:N) = v(1:N) - \text{moyenne}(v(1:N))$;

$k_{pointe} = \text{indice_max}(v(1:N))$;

$k_1 = \text{indice_premier_négatif}(v(k_{pointe}:k_{pointe} + L_{pointe})) + k_{pointe} - 1$;

si existe(k_1)

$k_{onde} = \text{indice_min}(v(k_1:k_1 + L_{pointe} + L_{onde})) + k_1 - 1$;

$k_2 = \text{indice_premier_positif}(v(k_{onde}:k_{onde} + L_{onde})) + k_{onde} - 1$;

si existe(k_2)

$k_3 = k_2 + L_{rebond}$;

sinon

$k_2 = k_{onde} + L_{onde}$;

fin si

fin si

2.3 Les caractéristiques des composantes

Les caractéristiques les plus évidentes sur les composantes sont l'amplitude et la durée. Elles sont définies pour la pointe, l'onde et le rebond. Néanmoins, étant donné qu'il est très difficile de détecter la fin du rebond, on fixe la durée de celui-ci à 350 ms. Ces caractéristiques ne prennent pas en compte des aspects plus précis sur la forme des composantes, comme la concavité. C'est pourquoi nous utilisons aussi l'aire pour l'onde et le rebond. Cette aire n'est pas définie dans le cas de la pointe dont la forme triangulaire varie peu. L'aire, qui est calculée en sommant les échantillons entre l'instant de début et l'instant de fin, a l'avantage d'être peu sensible au bruit. Toutes ces caractéristiques sont schématisées Figure 4.13.

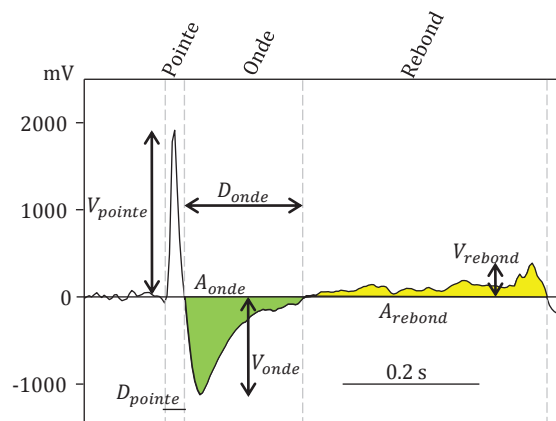


Figure 4.13 - Composantes et caractéristiques d'une PES typique.

3 Résultats sur le suivi pendant l'épileptogénèse

Les méthodes de détection et de caractérisation proposées dans ce chapitre ont été appliquées successivement sur l'ensemble des signaux LFP $s_{j,m}(t)$ acquis suivant le protocole du Chapitre 3. Cet ensemble comprend 180 heures de signaux d'épileptogénèse (souris KA) et 90 heures pour les signaux contrôles (souris Ctrl). Une fois le rejet manuel des périodes d'artéfacts effectué, 177 heures, dont 119 heures d'épileptogénèse et 58 heures contrôle, ont été traitées automatiquement. Le temps de calcul total nécessaire est de 9 minutes avec MATLAB R2007A installé sur un ordinateur portable équipé d'un processeur INTEL CORE 2 DUO P8400 (deux cœurs à 2,26 GHz), de 2 Go de mémoire vive, et d'un disque dur à 7200 tr/min.

3.1 Fréquence d'occurrence PES

Sur l'ensemble des signaux traités, 4664 événements ont été détectés comme étant des PES, 4507 dans les souris KA et 157 dans les souris contrôles. Ramenée aux durées des signaux traités pour chaque groupe, la fréquence d'occurrence est respectivement de 37,9 événements/heures et de 2,7 événements/heures. Comparés à la fréquence de fausse alarme (FFA) de 5 FA/heure établie lors des tests du détecteur, ces résultats suggèrent que les événements détectés chez les animaux contrôles sont essentiellement des fausses alarmes. Les fréquences détaillées pour chaque souris sont rapportées dans le Tableau 4.2.

<i>Souris</i>	<i>Jours</i>	<i>3</i>	<i>6</i>	<i>9</i>	<i>12</i>	<i>15</i>	<i>18</i>	<i>21</i>	<i>24</i>	<i>27</i>	<i>30</i>
<i>KA #1</i>		1,5	16,4	10,2	9,7	25,0	23,7	56,5	25,7	54,9	44,9
<i>KA #2</i>		0,0	14,9	59,6	64,2	45,9	41,6	52,1	59,2	35,5	92,1
<i>KA #3</i>		0,5	0,0	3,9	0,7	5,2	1,0	7,9	58,7	63,8	116,9
<i>KA #4</i>		0,5	0,6	11,6	21,5	28,7	62,4	53,8	49,6	84,2	73,3
<i>KA #5</i>		1,3	0,5	13,0	13,5	12,5	63,5	63,9	73,3	52,6	57,3
<i>KA #6</i>		12,6	0,0	0,0	0,5	0,6	7,5	13,8	54,6	280,2	142,7
<i>Ctrl #1</i>		0,6	0,0	2,8	5,2	0,4	0,0	3,3	1,6	1,1	0,9
<i>Ctrl #2</i>		0,0	4,7	1,1	6,4	3,5	6,9	0,5	2,7	0,0	7,5
<i>Ctrl #3</i>		11,5	6,6	5,0	2,1	1,5	1,3	0,9	2,3	3,8	1,4

Tableau 4.2 - Fréquences d'occurrence des événements détectés dans tous les animaux traités (nombre d'événements par heure).

On constate que les fréquences des événements détectés chez les souris contrôles sont très faibles par rapport aux souris ayant subi une lésion induite par l'acide kainique ; les événements détectés chez les sujets contrôles ne dépassent jamais 11,5 par heure. Ce cas limite est supérieur aux 5 FA/heure fixées pour l'étalonnage du détecteur, tout en restant très inférieur aux fréquences qui peuvent être rencontrées dans les souris KA. De plus, le seuil de 5 FA/heure correspond à une moyenne des FFA calculées sur trois signaux d'activité de fond différents. La limite de 11,5 détections par heure dans les souris contrôles peut correspondre à un cas extrême de signal recelant

beaucoup d'artéfacts. On peut supposer que les activités de fond retenues pour construire les signaux synthétiques ne reflètent pas l'ensemble des activités de fond rencontrées parmi les signaux acquis expérimentalement.

Les données du Tableau 4.2 sont reprises dans la Figure 4.14 afin de rendre compte de l'évolution de la fréquence d'occurrence après l'injection. Alors que la fréquence reste très basse chez les animaux contrôles, elle s'accroît, en moyenne, continuellement entre 3 jours et 27 jours après une injection de KA.

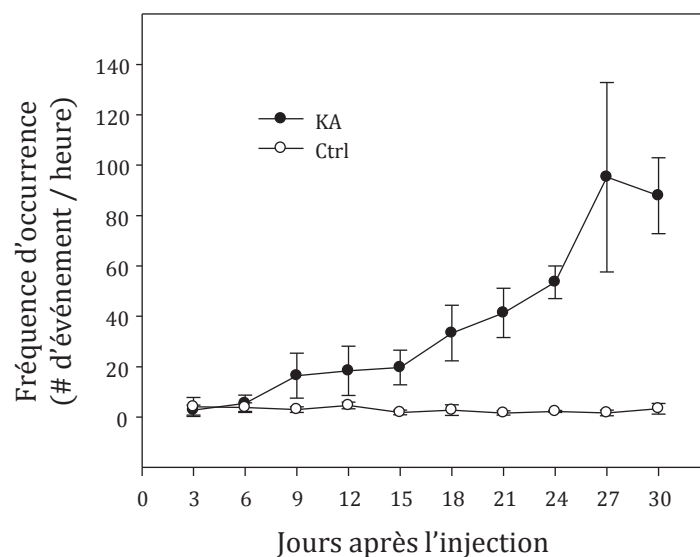


Figure 4.14 - Évolution des fréquences moyennes des PES.

3.2 Évolution de la morphologie des PES

La Figure 4.15 présente une vue d'ensemble des événements détectés au cours du mois suivant l'injection intra-hippocampique. On retrouve bien chez les souris KA la forme caractéristique décrite précédemment pour les PES. De plus, il ressort de cette figure une nette tendance sur l'évolution de la forme pendant l'épileptogenèse avec des pointes et des ondes de plus en plus grandes. Les événements détectés chez les souris contrôles sont plus variés et ne présentent pas l'onde lente observée dans les PES. En outre, on ne discerne aucune tendance dans l'évolution, au cours du temps, de leur morphologie.

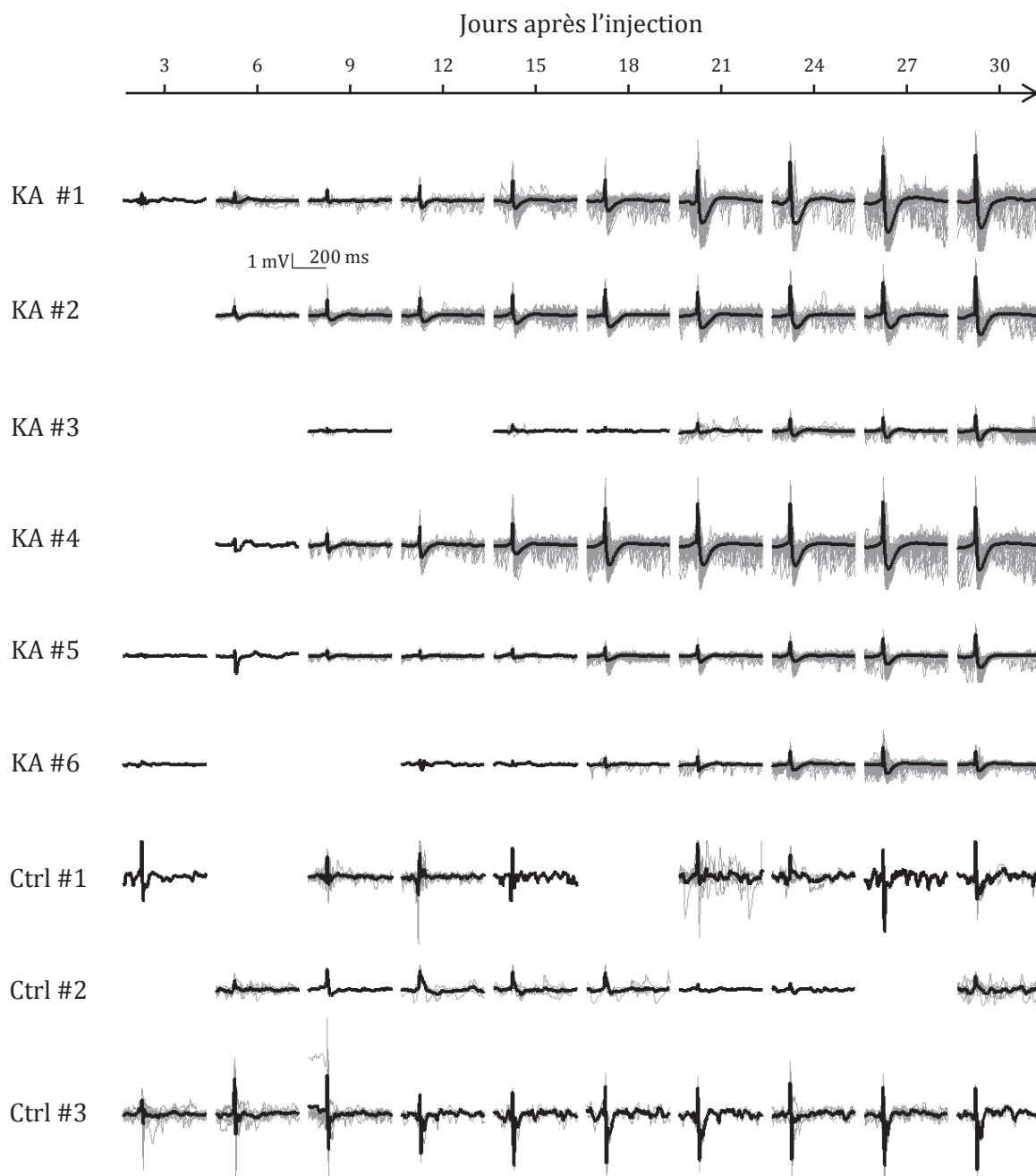


Figure 4.15 - Pointes moyennes pendant l'épileptogénèse. Chaque signal en noir représente la moyenne des événements détectés, en gris, pour une souris et pour un jour donné. On distingue les souris injectées à l'acide kaïnique (KA) des souris contrôles (Ctrl). Les échelles sont identiques pour tous les signaux.

Les trois figures suivantes, Figure 4.16, Figure 4.17 et Figure 4.18, détaillent l'évolution des moyennes (notée $A_{j,m}$, $B_{j,m}$, $C_{j,m}$, ... dans le formalisme du Chapitre 2) des caractéristiques de la pointe, de l'onde et du rebond au cours de l'épileptogénèse. Afin de rejeter l'influence trop importante de potentiels artéfacts, les jours ou le nombre de PES détecté $N_{j,m}$ est inférieur à cinq événements ne sont pas pris en compte.

Nous choisissons de représenter l'épileptogenèse suivant deux échelles temporelles différentes. La première est l'échelle du temps réel, qui commence le jour de l'injection et se termine à la fin des 30 jours du protocole, elle est identique pour toutes les souris. La seconde échelle, quant à elle, est recalée sur la période qui sépare le jour d'injection et le jour d'apparition des premières décharges hippocampiques paroxystiques (DHP) caractéristiques de l'épilepsie dans le modèle kainate. Ainsi, nous effectuons un recalage affine, qui normalise la durée de cette période entre les sujets de l'étude. Cette normalisation nous permet de nous affranchir du fait que l'épilepsie ne s'installe pas avec la même vitesse chez tous les sujets de l'étude.

Caractéristiques de la pointe. Il apparaît que la pointe change au cours de l'épileptogenèse (Figure 4.16). D'abord elle connaît une augmentation de son amplitude de 274 % entre six jours et trente jours après l'injection. On observe aussi, sur ce même intervalle de temps, une augmentation de 71 % de sa durée. Ces modifications sont conservées quelle que soit l'échelle de temps adoptée.

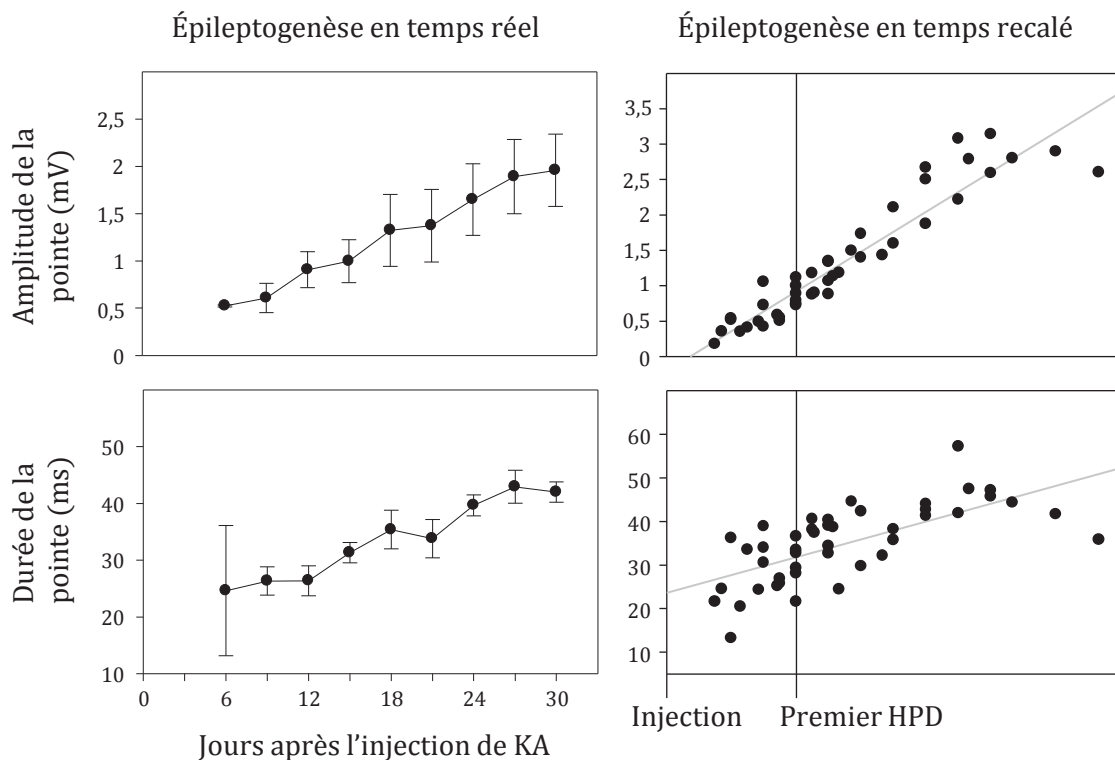


Figure 4.16 - Évolution des caractéristiques de la pointe. Ces tracés présentent l'évolution des moyennes des caractéristiques morphologiques, par jour et par souris. À gauche, les moyennes et erreurs standards sur l'ensemble des souris pour chaque jour. À droite, chaque point correspond à un jour et à une souris donnée.

Caractéristiques de l'onde. Comme le montre la Figure 4.17, l'amplitude de l'onde augmente de 310 % entre le sixième jour et le trentième jour post-injection. Simultanément, sa durée semble diminuer de 29 %. Néanmoins cette diminution n'apparaît pas sur l'échelle de temps recalée sur l'épileptogenèse. Il est possible que le changement de durée observé soit dû à un biais d'échantillonnage. Cependant et malgré la diminution de durée apparente, l'aire de l'onde augmente

de 578 %. Cet accroissement est nettement supérieur à celui de l'amplitude. Cela implique que le changement global des PES n'est pas homothétique.

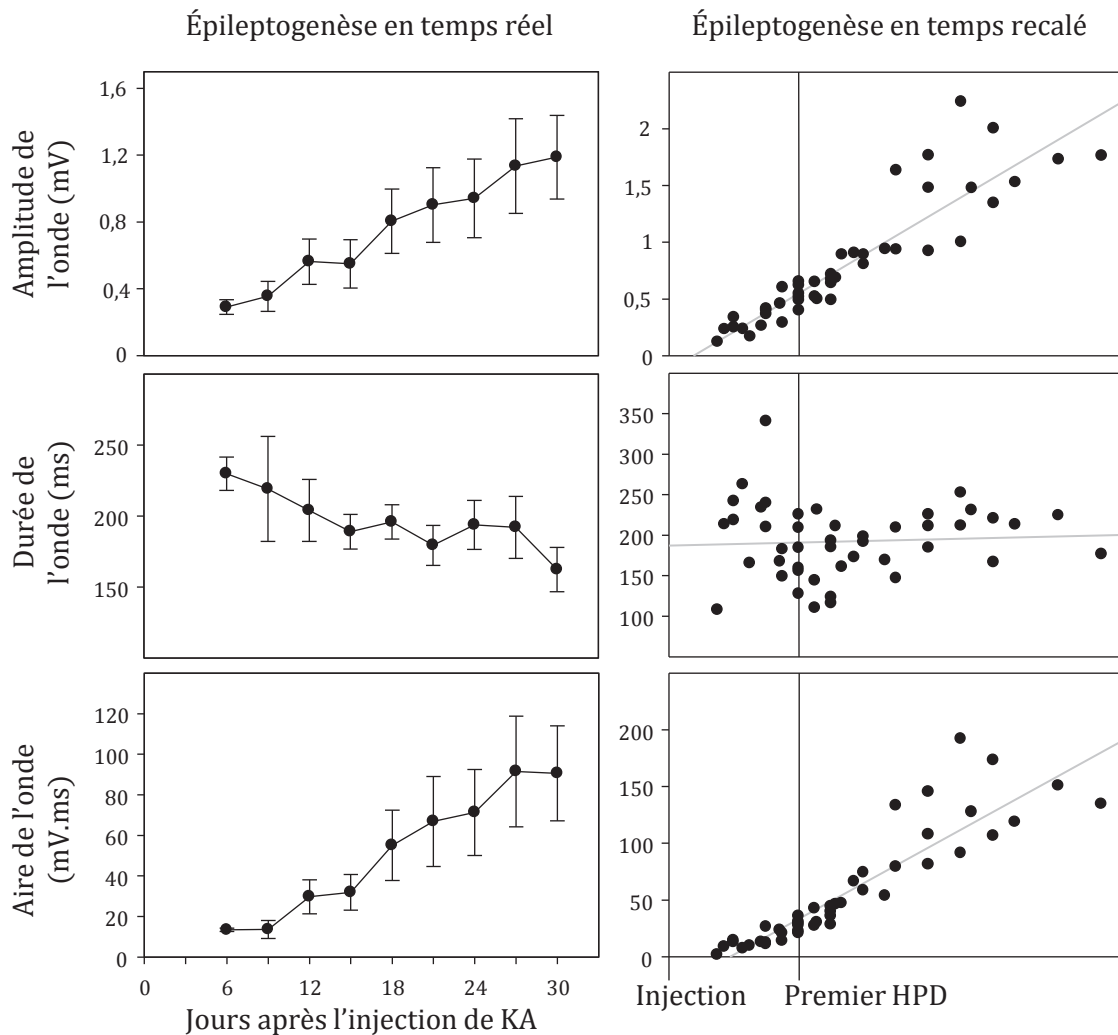


Figure 4.17 - Évolution des caractéristiques de l'onde. Ces tracés présentent l'évolution des moyennes des caractéristiques morphologiques, par jour et par souris. À gauche, les moyennes et erreurs standards sur l'ensemble des souris pour chaque jour. À droite, chaque point correspond à un jour et à une souris donnée.

Caractéristiques du rebond. Les résultats sur l'évolution des caractéristiques du rebond sont présentés Figure 4.18. Ils rendent compte d'un net accroissement du rebond pendant l'épileptogenèse, en amplitude (+ 104 %) et surtout en surface (+ 421 %). Cette importante augmentation de l'aire du rebond s'explique par le fait que cette aire est quasiment nulle au début de l'épileptogenèse, alors qu'elle devient très grande par la suite, notamment après les premières DHP.

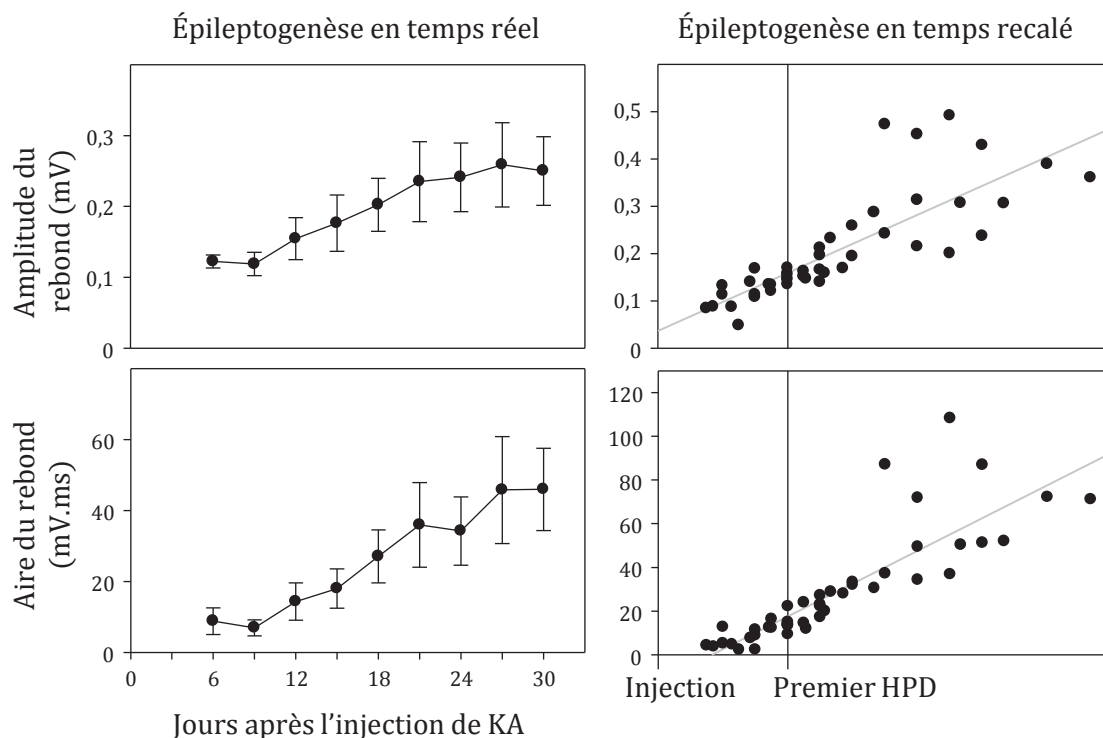


Figure 4.18 - Évolution des caractéristiques du rebond. Ces tracés présentent l'évolution des moyennes des caractéristiques morphologiques, par jour et par souris. À gauche, les moyennes et erreurs standards sur l'ensemble des souris pour chaque jour. À droite, chaque point correspond à un jour et à une souris donnée.

4 Discussion

Dans ce chapitre, nous montrons qu'il est possible de détecter, d'extraire et de traiter, automatiquement dans un signal LFP, des événements transitoires que nous appelons pointes épileptiques sporadiques (PES). Bien que des approches méthodologiques similaires aient déjà été proposées dans le cas des pointes épileptiques en EEG intracérébral ou de scalp, il nous a été nécessaire d'adapter la solution au problème posé dans le cadre de ces travaux de thèse.

La méthode de détection spécifique que nous proposons, basée sur l'aspect large bande et la polarité de la composante pointue des PES, a montré des résultats satisfaisants lors des tests sur des signaux synthétisés à partir de données réelles (pointes insérées dans l'activité EEG de fond afin de disposer d'une « vérité terrain »). Appliquée aux signaux réels issus du protocole de suivi de l'épileptogenèse, elle a répondu à nos attentes. D'abord, peu d'événements ont été détectés chez les individus contrôles et ce nombre concorde avec la fréquence de fausse alarme qui avait été admise lors du paramétrage du détecteur. Ensuite et surtout, la fréquence des PES augmente au cours de l'épileptogenèse dans les animaux KA. Une observation similaire a été obtenue dans l'étude récemment publiée par White mais dans un modèle différent (injection intrapéritonéale de KA chez le rat) (White *et al.* 2010). Comme dans ce travail, les PES deviennent de plus en plus nombreuses alors que l'épilepsie s'installe. Cependant, et bien que ça n'ait pas été abordé dans l'autre étude, nous

observons aussi une variation de l'amplitude des PES au cours du protocole, et donc une variation des performances de détection. Plus précisément, plus les PES sont proches de l'injection initiale, et plus elles sont de faible amplitude. Cela implique, pour des raisons intrinsèques à la méthode de détection détaillées précédemment, qu'il y a probablement plus d'événements non-détectés au début du protocole qu'à la fin. Néanmoins, ce problème n'est pas propre à la détection automatique. En effet il est parfois difficile, voire impossible même pour un expert humain de relever des pointes plus petites qu'une certaine amplitude par la seule inspection visuelle des tracés. Même si ce fait nuance nos résultats, on peut conclure que la fréquence des PES détectées par cette méthode augmente. Ce résultat, en soi, suggère que les PES peuvent constituer un marqueur de l'épileptogenèse.

Au-delà de ce changement de fréquence, nous observons des changements dans la forme des PES. D'abord, leur amplitude globale augmente au cours de l'épileptogenèse, ce qui n'avait jamais été décrit. Ce changement de forme n'est pas homothétique (facteur d'accroissement constant expliquant le passage des PES initiales à celles générées en fin d'épileptogenèse). En effet, premièrement, l'onde croît beaucoup plus que la pointe, et deuxièmement, il y a apparition d'un rebond qui n'existe pas dans les premiers événements enregistrés. Donc, plus qu'un simple agrandissement des événements électrophysiologiques, on observe une altération du motif entre deux stades différents de l'épileptogenèse.

Très peu de travaux sur l'évolution de la forme des pointes épileptiques ont été publiés à ce jour. On notera toutefois un article paru sur le changement de forme de pointes épileptiques intervenant en décharges dans différents modèles d'épilepsie temporale chez le rat (*Chauvière et al.* 2012). Bien que leurs résultats soient très différents des nôtres, il est difficile d'établir un lien avec notre travail tant les événements traités dans cet article semblent plus proches des DHP que des PES que nous détectons et qui sont au centre de notre étude.

À l'issue de ce chapitre, nous pouvons considérer que la forme, ou le motif, des PES est un marqueur de l'épileptogenèse dans les souris ayant subi une injection intra-hippocampique de KA. Ce changement de motif traduit certainement une évolution des processus neurophysiologiques intervenant dans la génération des PES. Or, nous n'expliquons pas le lien fonctionnel qui existe entre les modifications sous-jacentes induites dans le Chapitre 3 et les changements électrophysiologiques observés dans le présent chapitre. Pour établir ce pont, nous utilisons dans le Chapitre 5 un modèle biomathématique, établi à partir d'hypothèses physiologiques, et capable de simuler des événements électrophysiologiques tels que les PES. L'étude approfondie de ce modèle permettra d'interpréter l'évolution de la forme des PES en termes de processus sous-jacents propres à l'épileptogenèse.

Chapitre 5

Interprétation des changements morphologiques des pointes épileptiques basée sur un modèle biomathématique

On considère souvent que le cerveau humain est le plus complexe des systèmes présents dans la nature ; notons qu'en tant que mammifère, la souris n'est pas loin au-dessous. L'accumulation de toujours plus d'observations n'est pas suffisante pour percer cette complexité. Les données expérimentales doivent être reliées entre elles afin de fournir des interprétations mécanistiques sur le fonctionnement cérébral, qu'il soit physiologique ou pathologique. La modélisation biomathématique, parfois désignée par l'anglicisme « computationnelle », constitue un outil pour expliquer des comportements observés expérimentalement. En effet, des modèles biomathématiques sont notamment capables, à partir de configurations et de paramètres argumentés par des connaissances physiologiques, de mimer une activité électrophysiologique, telle que celle reflétée dans le potentiel de champ local (LFP) ou l'EEG. Ces modèles permettent ainsi de relier les observations expérimentales à des processus sous-jacents non-mesurables. Dans le domaine de l'épilepsie, les modèles biomathématiques sont largement utilisés comme le montre un livre récemment paru sur le sujet (*Soltesz & Staley 2008*). Cette méthode est particulièrement pertinente pour étudier l'épileptogenèse qui est un processus relativement « silencieux » et donc difficile à observer.

L'objectif visé ici, est d'expliquer les modifications morphologiques des pointes épileptiques sporadiques (PES), décrites dans le chapitre précédent, en termes de processus physiopathologiques sous-jacents, et ce au moyen d'un modèle biomathématique. Après une revue bibliographique de certains types de modèles neuronaux, nous proposerons dans ce chapitre un modèle biomathématique capable de simuler des PES. Au moyen d'une analyse de sensibilité du modèle, nous pourrons générer des hypothèses sur les paramètres responsables des changements morphologiques des PES. Nous essaierons finalement de vérifier expérimentalement ces hypothèses afin de valider, à la fois, le modèle proposé et les interprétations mécanistiques fournies.

1 Les modèles biomathématiques en neurosciences

Un modèle biomathématique peut être élaboré sur trois axes, décrits dans (*Suffczynski et al. 2006*), et appelés : *face value*, *constructive value*, *predictive value*. Le premier est la capacité à reproduire un comportement proche du comportement réel observé cliniquement ou expérimentalement. Le second correspond aux connaissances physiologiques intégrées pour l'élaboration du modèle. Le troisième axe évalue la véracité des interprétations fournies par le modèle ; c'est la compétence du modèle pour prédire une réalité mécanistique.

1.1 Différentes approches de la modélisation en neurosciences

La modélisation du cerveau peut être envisagée à plusieurs niveaux de détail. Le choix du niveau de détail dépend des observations que l'on tente de reproduire et des mécanismes que l'on aspire à comprendre. La revue de (*Suffczynski et al. 2006*), que nous allons résumer ici, présente un état de l'art très complet de ces différents niveaux de modélisation (Figure 5.1).

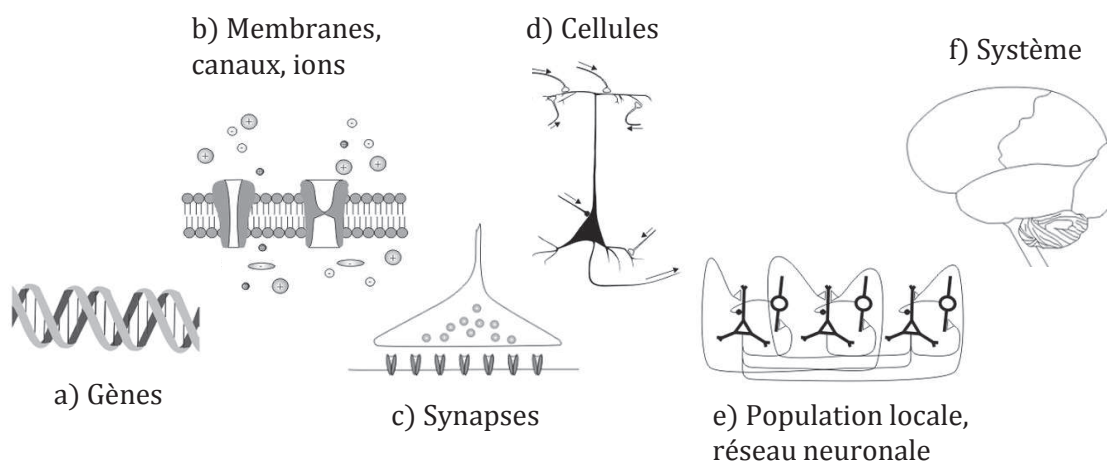


Figure 5.1 - Différents niveaux de détail de la modélisation biomathématique neuronale. Extrait de (*Suffczynski et al. 2006*).

On appelle modèles « microscopiques » les descriptions les plus détaillées des structures cérébrales. Parmi ces modèles, les plus « fins » s'attachent à simuler le comportement des canaux ioniques (*Wu 1991*) de la membrane ou des synapses (*Yeung et al. 2004*), en intégrant les molécules et les gènes impliqués dans leur fonctionnement. À un niveau plus élevé, des modèles décrivent des cellules neuronales entières, en utilisant par exemple le formalisme de Hodgkin et Huxley pour modéliser le fonctionnement de la membrane. Pour plus de précision, ces neurones sont parfois décrits par plusieurs compartiments, permettant par exemple de différencier le fonctionnement des dendrites de celui du soma et de l'axone (*Traub et al. 1991 ; Pinsky & Rinzel 1994*). Le plus large niveau de représentation des modèles dits microscopiques est l'intégration de très nombreux modèles unicellulaires pour former des réseaux. Ces modèles sont ainsi capables de reproduire un signal LFP. Cependant, ces modèles sont très complexes et intègrent un très grand nombre de paramètres. Pour pallier à ce problème, des modèles de population, dits « mésoscopiques », ont été introduits (*H. R.*

Wilson & Cowan 1972). Cette approche considère non plus les neurones indépendamment, mais sous forme de masse de neurones qui ont, à un niveau local, tous des activités similaires. Ainsi, ces modèles possèdent un nombre réduit de paramètres tout en gardant la capacité de simuler des dynamiques locales comme le LFP (*Lopes da Silva et al. 1974 ; Wendling et al. 2002*). Une dernière approche, dite « macroscopique », permet de modéliser des structures cérébrales entières, comme le cortex (*Nunez 1981 ; Wright & Liley 1995*) ou la boucle thalamo-corticale (*Robinson et al. 2001*).

La modélisation, est toujours une simplification de la réalité. Dans notre cas, nous faisons le choix d'utiliser les modèles les plus simples capables de simuler une activité LFP, c'est-à-dire les modèles de populations neuronales, que nous présentons plus en détails dans la section suivante.

1.2 Les modèles de populations locales de neurones

Au début des années 1970, des chercheurs ont abordé la modélisation neuronale à une échelle plus grande que l'échelle cellulaire, considérant non plus les neurones indépendamment, mais sous l'angle des populations neuronales (*H. R. Wilson & Cowan 1972*). Leur hypothèse de départ est que les interactions entre neurones proches sont certes plus ou moins aléatoires, mais que ces interactions font naître des tendances au sein de la population. Ces auteurs font l'analogie avec le comportement des fluides, expliquant qu'un liquide s'écoulant dans un tuyau rectiligne n'est, du point de vue moléculaire, qu'un amas de mouvements browniens. En se basant sur l'argument qu'il existe une forte redondance dans l'activité de neurones au sein d'une population locale, ils ont considéré qu'il n'était plus nécessaire de décrire les activités unitaires des neurones, mais seulement l'activité moyenne de la population. Ce travail s'appuie aussi sur un second argument selon lequel tout processus nerveux, quelle que soit sa complexité, dépend d'une interaction entre cellules excitatrices et cellules inhibitrices.

Le modèle proposé par Wilson et Cowan considère une population neuronale, divisée en deux sous-populations, l'une excitatrice et l'autre inhibitrice. L'activité (sortie) d'une sous-population est décrite par le nombre moyen de potentiels d'action (PA) générés par unité de temps. Cette sortie est calculée par une fonction non-linéaire des entrées, qui dans ce modèle, sont l'activité de l'autre sous-population modélisée et une entrée exogène. Cette fonction est de forme sigmoïdale car elle symbolise une fonction de répartition de la distribution statistique des seuils de déclenchement des PA dans les neurones de la sous-population modélisée. Ce modèle original a été utilisé et amélioré par de nombreux auteurs. Certains (*Lopes da Silva et al. 1974 ; Lopes da Silva et al. 1976 ; Zetterberg et al. 1978*) l'ont utilisé pour modéliser l'activité électrique et notamment les rythmes enregistrés dans certaines structures cérébrales. D'autres auteurs ont couplé plusieurs de ces modèles pour simuler des régions cérébrales plus vastes (*Jansen & Rit 1995*).

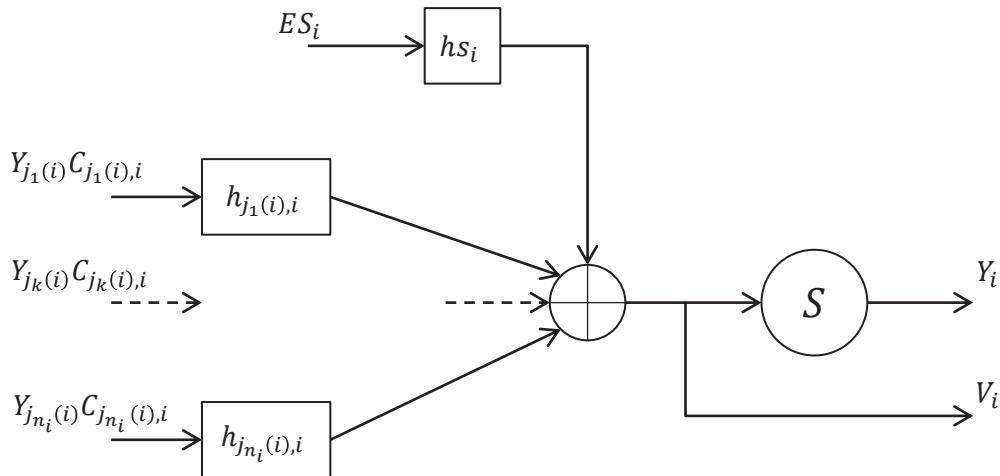


Figure 5.2 - Schéma fonctionnel d'une sous-population neuronale.

La Figure 5.2 propose un schéma fonctionnel d'une sous-population comprenant différents éléments de modélisation apportés par les publications précitées. Cette sous-population intègre en entrée des taux de décharges moyens $Y_{j_k(i)}$ des sous-populations voisines afférentes ; cette grandeur est pondérée par un nombre moyen de connexions $C_{j_k(i),i}$ d'une sous-population vers l'autre. À cela s'ajoutent des entrées spécifiques ES_i provenant de projections neuronales plus lointaines. Toutes ces entrées passent par des fonctions de transfert $h_{j_k(i),i}$ ou hs_i symbolisant la transmission synaptique ; elles ont l'allure de filtres passe-bas pour modéliser, entre autre, le retard synaptique. La grandeur V_i représente, en moyenne dans la sous-population, la somme des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) et inhibiteurs (PPSI) arrivant au soma.

$$V_i = (ES_i * hs_i)(t) + \sum_{k=1}^{n_i} C_{j_k(i),i} (Y_{j_k(i)} * h_{j_k(i),i}) \quad i = 1, \dots, N$$

À partir de ce potentiel moyen, la fonction sigmoïde S_i donne le taux de décharge moyen de la sous-population. Cette grandeur peut ensuite être intégrée en entrée des autres sous-populations modélisées.

$$Y_i(t) = S_i(V_i)$$

2 Modélisation proposée pour les pointes épileptiques

Les pointes épileptiques sont connues pour être liées à une hyper-synchronisation transitoire de la zone, ou population neuronale, dans laquelle elles sont enregistrées. Cette caractéristique s'accorde très bien avec le concept de population basé sur l'hypothèse, émise par Wilson et Cowan, d'une forte redondance locale dans l'activité des neurones. Si la forme des pointes est l'effet d'une dynamique de population, nous n'avons pas besoin de modéliser chaque cellule, c'est pourquoi nous avons opté pour un modèle de population. Les deux avantages majeurs de l'utilisation d'un modèle

« mésoscopique » par rapport à un modèle « microscopique » sont : un coût en temps de calcul plus faible, et un nombre de paramètres réduit, rendant ainsi l'identification plus facile.

La solution que nous proposons pour la modélisation des pointes est un modèle de population basé sur les travaux effectués au sein du laboratoire par Fabrice Wendling (*Wendling et al. 2000 ; Wendling et al. 2002*). Des modifications ont été apportées pour répondre au mieux à la problématique abordée dans ce chapitre qui est de comprendre les modifications morphologiques des pointes épileptiques.

2.1 Modèle d'une population neuronale de CA1

Notre modèle comporte deux sous-populations. La première est une sous-population de neurones excitateurs, que nous appellerons P, qui modélise les cellules pyramidales de CA1. La seconde, que nous appellerons I, est une sous-population d'interneurones inhibiteurs. Ces deux ensembles sont interconnectés comme le montre la Figure 5.3A. Les cellules pyramidales fournissent deux connexions AMPAergiques efférentes, une première vers les interneurones (P-I), et une seconde vers elle-même (P-P, excitation collatérale). La sous-population I fournit une connexion inhibitrice GABAergique vers P (I-P). Plus précisément, cette dernière modélise une inhibition vers les dendrites des cellules pyramidales, elle constitue donc une inhibition lente (récepteurs GABA_A *slow*), contrairement à l'inhibition somatique qui est plus rapide (récepteurs GABA_A *fast*). Ce choix a été fait car il semble que l'inhibition rapide intervienne peu dans la forme générale d'événements comme les pointes épileptiques, en particulier dans les caractéristiques décrites dans le Chapitre 4.

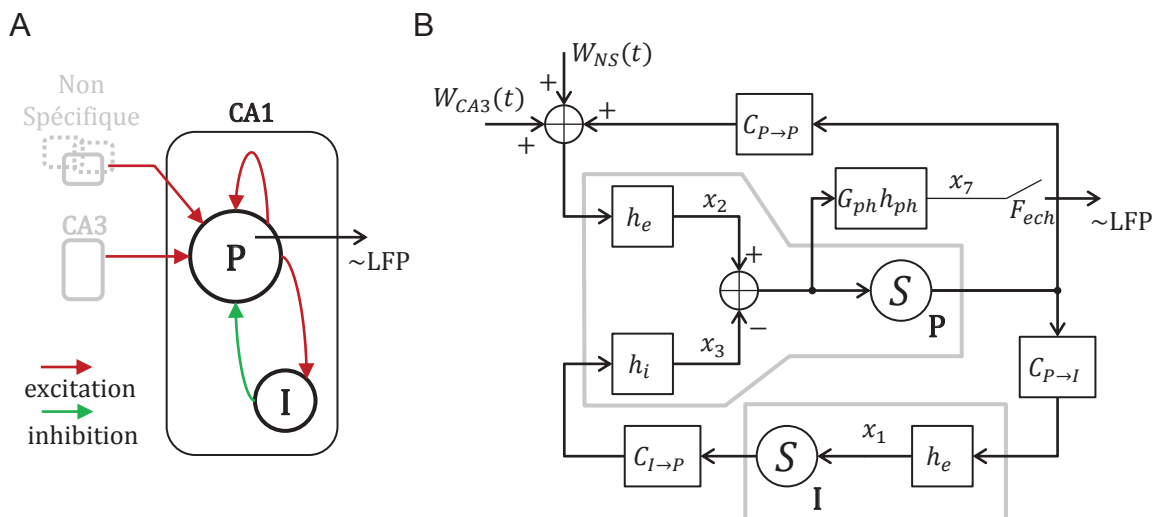


Figure 5.3 - Schéma du modèle à deux sous-populations. A/ Représentation simplifiée du modèle. B/ Schéma fonctionnel détaillé du modèle.

2.1.1 Entrées

Non-spécifique. Une entrée non-spécifique représente les afférences excitatrices diverses vers les cellules pyramidales de la population. La densité de PA arrivant par ces voies est modélisée par un

bruit blanc gaussien $w_{NS}(t)$ de variance σ^2 et fluctuant autour d'un niveau moyen μ . Concrètement, ce bruit entraîne la génération d'une activité de fond dans la population.

Spécifique d'une population de CA3. Afin de modéliser de façon réaliste la génération des pointes épileptiques, nous avons ajouté une entrée spécifique qui représente les connexions afférentes depuis des cellules excitatrices de CA3. Ce choix s'appuie sur les travaux (*Avoli et al.* 2002), qui montrent l'importance des projections excitatrices de CA3, via les collatérales de Schaffer (CA2), dans l'initiation des pointes épileptiques enregistrées dans CA1. Dans ce modèle, la densité de PA $w_{CA3}(t)$ reçue par les pyramides est nulle dans la majeure partie du temps excepté à l'instant t_{PE} où elle connaît une brusque augmentation d'amplitude $C_{CA3 \rightarrow P}$, d'une durée δ_{PE} .

$$w_{CA3}(t) = \begin{cases} D_{CA3 \rightarrow P} & \text{si } t \in [t_{PE}; t_{PE} + \delta_{PE}] \\ 0 & \text{sinon} \end{cases}$$

2.1.2 Sorties

La population neuronale modélisée n'a pas, à proprement parler, de sortie, mais plutôt des points de mesures. La principale mesure constitue une modélisation du LFP. Cette grandeur est calculée à partir de la somme des PPSE et PPSI dans les cellules pyramidales. Elle est ensuite filtrée par un filtre passe-haut analogique, de gain G_{ph} et de réponse impulsionnelle h_{ph} , dont l'objectif est de supprimer la composante continue de la mesure, comme le fait un système d'acquisition EEG. Ce signal est ensuite échantillonné à une fréquence F_{ech} . Cette valeur est une vision simplifiée du LFP qui est, en réalité, généré par les flux d'ions dans le milieu extracellulaire, suivant la théorie dipolaire. Cependant, à l'échelle temporelle d'une pointe épileptique et des caractéristiques que nous mesurons, la grandeur que nous simulons suit la même dynamique que le LFP, ce qui justifie cette simplification. Au-delà du LFP, ce modèle permet aussi l'observation en temps réel d'autres mesures de l'activité de la population, comme par exemple les taux de décharges Y_P et Y_I dans les deux sous-populations P et I.

2.1.3 Modèle de transfert synaptique

La communication entre deux sous-populations passe par un transfert synaptique qui nécessite de transformer une densité de PA afférents en un potentiel membranaire présomatique moyen. Ce transfert est modélisé par un filtre de type passe-bas traduisant les retards introduits par les cinétiques synaptiques. En considérant un PA afférent comme une impulsion (un Dirac), la réponse impulsionnelle d'un tel filtre est un PPS.

Comme modèle de PPS, nous avons utilisé des fonctions de type bi-exponentielle telles que celles décrites dans l'article de (*Molaei-Ardekani et al.* 2012). Ces fonctions permettent, par rapport aux réponses synaptiques utilisées par (*Jansen & Rit* 1995), de régler indépendamment le temps de montée et le temps de descente des PPS modélisés, et ainsi mieux approcher la forme des PPS enregistrés *in vitro* (Figure 5.4). Dans notre cas, cela nous permettra de simuler des PES aux morphologies plus proches de celles que nous avons observées chez la souris, notamment au niveau

de la durée de la pointe. Évidemment, ce réalisme supplémentaire augmente la complexité du modèle. Cependant, cette augmentation reste limitée à un seul paramètre supplémentaire par fonction de transfert synaptique par rapport au modèle original, qui utilise des fonctions h d'ordre 2. En outre, aucune opération supplémentaire n'est ajoutée dans les équations du modèle, car on traite à la place, deux termes d'ordre 1 par fonction h . Le « coût » calculatoire ajouté par ce réalisme est donc minime. Les équations des réponses synaptiques excitatrices et inhibitrices utilisées sont présentées ci-dessous.

$$h_e(t) = \gamma_a a_1 \frac{e^{-a_2 t} - e^{-a_1 t}}{a_1 - a_2} \Theta(t)$$

$$h_i(t) = \gamma_b b_1 \frac{e^{-b_2 t} - e^{-b_1 t}}{b_1 - b_2} \Theta(t)$$

Les facteurs γ_a et γ_b servent à normaliser l'amplitude de la réponse synaptique de façon à ce que l'efficacité d'une transmission synaptique soit paramétrée par la valeur C_{\rightarrow} . Les valeurs (a_1, a_2) et (b_1, b_2) sont des paramètres de forme qui interviennent dans les durées de montée et de descente du PPS. La fonction Θ représente l'échelon-unité (appelée fonction *Heaviside* en anglais). L'Annexe 2 fournit une description détaillée des paramètres de la fonction h ainsi que le détail du passage à l'écriture sous forme d'équations différentielles.

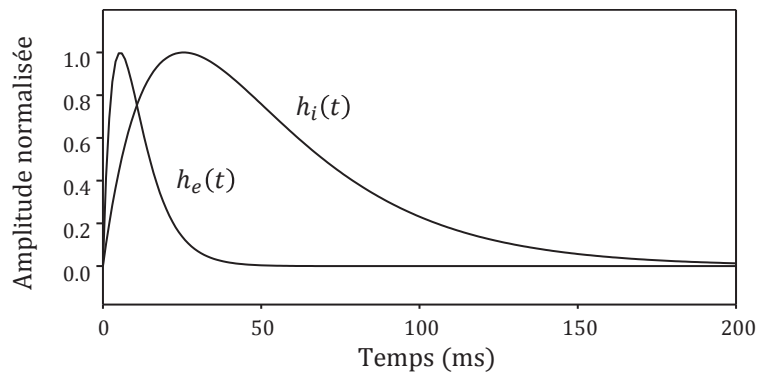


Figure 5.4 - Réponses synaptiques. Les réponses impulsionnelles h_e et h_i modélisent respectivement les PPSE et PPSI dont les amplitudes sont normalisées.

2.1.4 Fonction sigmoïde de déclenchement de PA

L'objectif de cette opération est de calculer le taux moyen de décharges, autrement dit le nombre moyen de PA émis par unité de temps, en fonction du potentiel présomatique moyen dans la sous-population. Nous utilisons la fonction sigmoïde asymétrique décrite par (*Eeckman & Freeman 1991*). La Figure 5.5 présente un tracé de cette fonction, paramétrée avec les valeurs données par (*Jansen & Rit 1995*). Les mêmes paramètres sont utilisés quelle que soit la sous-population, P ou I, supposant que leur fonction de déclenchement est similaire. Le facteur e_0 indique le taux de décharge médian

de la sous-population. Le terme v_0 est le potentiel post-synaptique (PPS) moyen pour lequel 50 % de la sous-population décharge. Le facteur r constitue le paramètre de pente de la sigmoïde.

$$S(v) = \frac{2e_0}{1 + e^{-r(v-v_0)}}$$

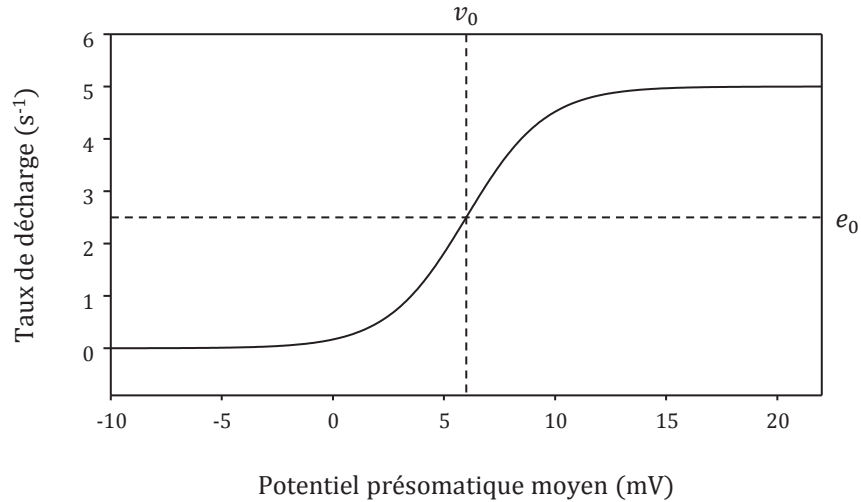


Figure 5.5 - Fonction sigmoïde du modèle de population.

2.1.5 Équations différentielles

L'état de ce modèle peut être décrit par trois variables x_1 , x_2 et x_3 . L'évolution de ces variables en fonction des variables d'entrées w_{NS} et w_{CA3} pourrait être décrite par un système d'équations différentielles stochastiques du second ordre. Afin de ramener ce système à des équations différentielles du premier ordre, trois variables d'état supplémentaires, x_4 , x_5 et x_6 sont ajoutées. Pour modéliser la mesure du LFP, une septième variable x_7 est incluse. Cette variable correspondant à la sortie du filtre passe-haut analogique du système d'acquisition. L'ensemble de ces variables forme le vecteur d'état X du système. L'évolution dans le temps de ce vecteur d'état peut être décrite par le système d'équations différentielles ci-dessous.

$$\begin{cases} \dot{x}_i(t) = x_{i+3}(t) & i = 1, \dots, 3 \\ \dot{x}_4(t) = \gamma_a a_1 C_{P \rightarrow I} S[x_2(t) - x_3(t)] - (a_1 + a_2)x_4(t) - a_1 a_2 x_1(t) \\ \dot{x}_5(t) = \gamma_a a_1 \{w_{NS}(t) + w_{CA3}(t) + C_{P \rightarrow P} S[x_2(t) - x_3(t)]\} - (a_1 + a_2)x_5(t) - a_1 a_2 x_2(t) \\ \dot{x}_6(t) = \gamma_b b_1 C_{I \rightarrow P} S[x_1(t)] - (b_1 + b_2)x_6(t) - b_1 b_2 x_3(t) \\ \dot{x}_7(t) = G_{ph}[x_5(t) - x_6(t)] - \frac{x_7(t)}{\tau_{ph}} \end{cases}$$

2.1.6 Paramètres du modèle

		<i>Paramètres</i>	<i>Valeurs</i>	<i>Commentaires</i>
Entrées	μ		397	} activité de l'entrée non-spécifique
	σ		0,88	
	$D_{CA3 \rightarrow P}$		0,66	amplitude du pic d'activité de l'entrée spécifique
	δ_{PE}		1 ms	durée du pic d'activité de l'entrée apécifique
Sortie LFP	G_{ph}		0,75	gain du filtre d'acquiaition
	τ_{ph}		0,32 s	constante de temps du filtre d'acquiaition
	F_{ech}		256 Hz	fréquence d'acquiaition
Transfert synaptique	a_1		150 s ⁻¹	} paramètres de frome des réponses synaptiques
	a_2		220 s ⁻¹	
	b_1		50 s ⁻¹	
	b_2		30 s ⁻¹	
	$C_{P \rightarrow I}$		165	efficacité de la connexion $P \rightarrow I$
	$C_{I \rightarrow P}$		330	efficacité de la connexion $I \rightarrow P$
	$C_{P \rightarrow P}$		44	efficacité de la connexion $P \rightarrow P$
Sigm.	e_0		2,5 s ⁻¹	taux de décharge médian
	v_0		6 mV	potentiel médian
	r		0,56 mV ⁻¹	« pente » de la sigmoïde

Tableau 5.1 – Paramètres de base du modèle de population de CA1. Les cases grisées désignent les paramètres variables de l'étude de sensibilité 3 en section de ce chapitre.

2.2 Simulation de l'activité du modèle

L'activité du modèle de population est décrite par son système d'équations différentielles. La solution à ces équations permettrait d'exprimer le vecteur d'état et donc le LFP en fonction des paramètres et des entrées du modèle. Mais on ne sait pas résoudre analytiquement un tel système d'équations différentielles, même pour des entrées déterministes, du fait des non-linéarités introduites par S . Le seul moyen pour observer l'évolution du vecteur d'état est d'avoir recours à une simulation numérique. Nous passons d'un modèle biomathématique à un modèle computationnel, c'est-à-dire calculé par un système numérique.

2.2.1 Discrétisation du temps

Le modèle décrit ici est un système dynamique défini en temps continu. Cependant, la simulation numérique ne peut, par définition, être effectuée qu'en temps discrets. Autrement dit, nous cherchons à connaître l'état du processus X à différents instants t_k , où $k = 0, 1, \dots, N$. Ces instants sont espacés par un pas de discrétisation $\Delta = t_k - t_{k-1}$ que nous choisissons fixe quel que soit k . L'activité du modèle est donc simulée à une fréquence $F_{sim} = \frac{1}{\Delta}$ qui doit être au moins égale à la fréquence d'échantillonnage F_{ech} du signal LFP. Utiliser un pas de discrétisation plus fin que le pas d'échantillonnage permet d'augmenter la précision de la simulation en contrepartie d'un coût de calcul plus important. La simulation numérique consistera à calculer des états successifs du processus à partir d'un état initial $X(t_0)$ imposé. Le passage d'un état X_{k-1} du processus à l'état suivant X_k nécessite de connaître le déplacement du processus entre les instants t_{k-1} et t_k . Cela consiste à intégrer les équations différentielles entre ces deux instants.

2.2.2 Intégration numérique des équations différentielles

Dans cette partie, nous décrivons d'abord succinctement deux méthodes d'intégration numérique d'équations différentielles ordinaires. Puis dans un second temps, la méthode utilisée dans la thèse de Paul Frogerais (Frogerais 2008) pour l'intégration d'équations différentielles stochastiques. Le livre de (Kloeden & Platen 1992) décrit de nombreuses méthodes d'intégration numérique, dont celle exposée ci-dessous.

Soit un système d'équations différentielles de la forme :

$$\dot{X} = f(X, t) \quad , X(t_0) \text{ connu}$$

Nous cherchons à intégrer les déplacements du processus X entre les instants discrets $t_0 < \dots < t_k < \dots < t_N$ avec un pas de discrétisation $\Delta_k = t_k - t_{k-1}$. Cette discrétisation oblige à faire une approximation du déplacement, car il n'est pas connu à tout instant de la période Δ_k . La méthode la plus simple, appelée méthode d'Euler, consiste à utiliser la pente à l'instant t_k pour calculer ce déplacement, grâce à l'équation :

$$X_k = X_{k-1} + \Delta_k f(X_k, t_k)$$

Cette méthode qui commet une certaine erreur d'approximation, est dite d'ordre 1 car elle n'utilise que les deux premiers termes du développement de Taylor de $X(t)$. Des méthodes d'ordre supérieur permettent de réduire cette erreur. La thèse de Frogerais a montré que, dans un problème très similaire, la méthode de Runge-Kutta à l'ordre 4 constituait un bon compromis entre précision et coût de calcul.

$$K1 = f(X_{k-1}, t_{k-1})$$

$$K2 = f\left(X_{k-1} + \frac{1}{2}K1\Delta_k, t_{k-1} + \frac{1}{2}\Delta_k\right)$$

$$K3 = f\left(X_{k-1} + \frac{1}{2}K2\Delta_k, t_{k-1} + \frac{1}{2}\Delta_k\right)$$

$$K4 = f(X_{k-1} + K3\Delta_k, t_k)$$

$$X_k = X_{k-1} + \frac{1}{6}(K1 + 2K2 + 2K3 + K4)\Delta_k$$

Dans cette notation, le pas de discrétisation Δ_k , tout comme la fonction f , dépendent du temps, ce qui n'est pas notre cas. D'une part, nous avons choisi de simuler l'activité de notre modèle suivant un pas fixe Δ . D'autre part, dans la thèse de Frogerais, le problème est reformulé pour faire apparaître l'entrée $w = w_{NS} - \mu + w_{CA3}$ en dehors de la fonction f . Ainsi cette fonction devient aussi invariable dans le temps.

Dans sa thèse, Frogerais a reformulé le problème en écrivant le système d'équations différentielles stochastiques :

$$\begin{cases} \dot{x}_i(t) = x_{i+3}(t) & i = 1, \dots, 3 \\ \dot{x}_4(t) = \gamma_a a_1 C_{P \rightarrow I} S[x_2(t) - x_3(t)] - (a_1 + a_2)x_4(t) - a_1 a_2 x_1(t) \\ \dot{x}_5(t) = \gamma_a a_1 \{\mu + C_{P \rightarrow P} S[x_2(t) - x_3(t)]\} - (a_1 + a_2)x_5(t) - a_1 a_2 x_2(t) + \gamma_a a_1 [w(t)] \\ \dot{x}_6(t) = \gamma_b b_1 C_{I \rightarrow P} S[x_1(t)] - (b_1 + b_2)x_6(t) - b_1 b_2 x_3(t) \\ \dot{x}_7(t) = G_{ph}[x_5(t) - x_6(t)] - \frac{x_7(t)}{\tau_{ph}} \end{cases}$$

On peut alors exprimer le déplacement du processus X de la façon suivante :

$$\dot{X} = f(X) + g(W)$$

Ici, la fonction f est appelée dérive, elle peut être vue comme la dérive intrinsèque du processus. La fonction g , appelée diffusion, correspond au déplacement induit par l'entrée aléatoire w . Frogerais montre alors que le problème d'intégration numérique par la méthode Runge-Kutta 4 peut finalement être écrit :

$$\begin{aligned} K1 &= f(X_{k-1}) + g(W_{k-1})/\Delta \\ K2 &= f\left(X_{k-1} + \frac{1}{2}K1\Delta\right) + g(W_{k-1})/\Delta \\ K3 &= f\left(X_{k-1} + \frac{1}{2}K2\Delta\right) + g(W_{k-1})/\Delta \\ K4 &= f(X_{k-1} + K3\Delta) + g(W_{k-1})/\Delta \\ X_k &= X_{k-1} + \frac{1}{6}(K1 + 2K2 + 2K3 + K4)\Delta \end{aligned}$$

2.2.3 Algorithme de simulation

Le modèle est d'abord initialisé en imposant une valeur d'origine aux variables contenues dans le vecteur d'état X . Les états suivants sont ensuite calculés successivement par la méthode de Runge-Kutta 4. Un certain temps est nécessaire au modèle pour se stabiliser. Ce temps dépend de la « distance » entre les valeurs d'origines du vecteur d'état et ses valeurs moyennes lorsque le modèle est stable, ces dernières dépendant des entrées et des paramètres structurels du modèle. Nous avons constaté qu'une période de 5 s de temps simulé était suffisante lorsque les variables d'état étaient nulles à l'origine et tant qu'on ne s'éloignait pas trop des paramètres de base du modèle donnés dans la partie 2.1.6. La stabilisation de la sortie LFP du système nécessite aussi que le filtre passe-haut d'acquisition soit stable, ce qui dans la pratique, est largement le cas après 5 s de temps simulé. L'ensemble de l'algorithme de simulation numérique a été implémenté sous MATLAB R2007A.

2.2.4 Paramètres de la simulation numérique

<i>Paramètres</i>	<i>Valeurs</i>	<i>Commentaires</i>
F_{sim}	1024 Hz	fréquence de simulation
T_0	5 s	durée de stabilisation du modèle

Tableau 5.2 – Paramètres de simulation.

2.3 Activités simulées

Ce modèle est capable de simuler divers types d'activités de la région CA1. Dans cette section nous illustrons d'abord deux cas simples, activité physiologique et activité pathologique (instable), rencontrés dans d'autres modèles biomathématiques. Ensuite nous présenterons les PES simulées par ce modèle.

2.3.1 Activité physiologique

Les paramètres de base, indiqués en section 2.1.6 de ce chapitre, permettent de simuler une activité de base (Figure 5.6).

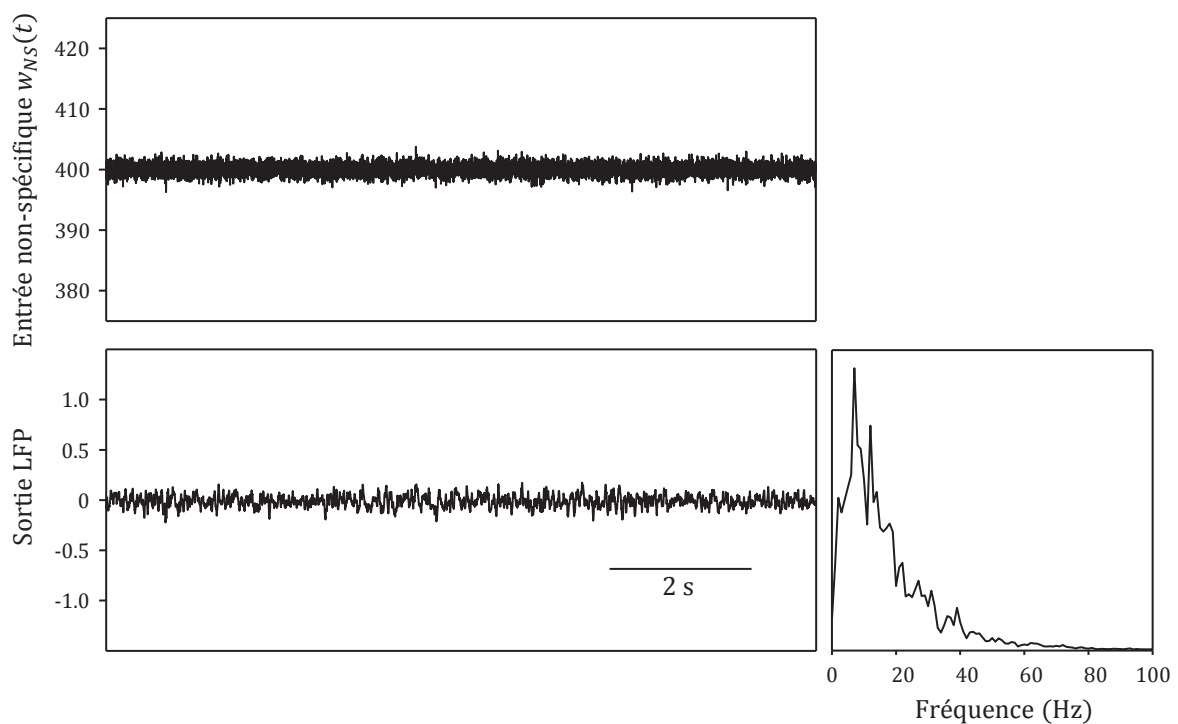


Figure 5.6 - Activité de base du modèle.

2.3.2 Activité paroxystique

Lorsque la valeur moyenne de l'entrée augmente de façon importante le modèle fini par atteindre un cycle limite qui peut être assimilé à une activité paroxystique. Ce cycle est atteint lorsque l'excitabilité du modèle est trop forte au regard de l'entrée qu'il reçoit. Comme l'illustre la Figure 5.7, ce cycle est caractérisé par des oscillations quasi-sinusoïdales de grande amplitude.

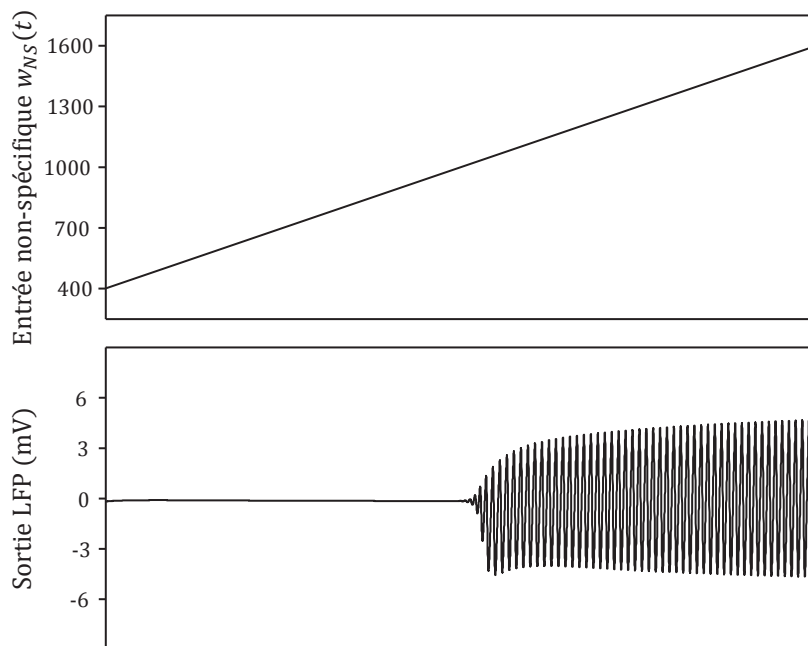


Figure 5.7 - Activité paroxystique du modèle.

2.3.3 Pointes épileptiques

Lorsque l'entrée w_{CA3} est utilisée pour envoyer des volées de PA, des événements transitoires apparaissent dans le signal LFP. Ces événements sont similaires aux PES observées dans le modèle KA, mais aussi chez l'Homme en SEEG, notamment dans l'hippocampe dans des d'épilepsies temporales (Figure 5.8).

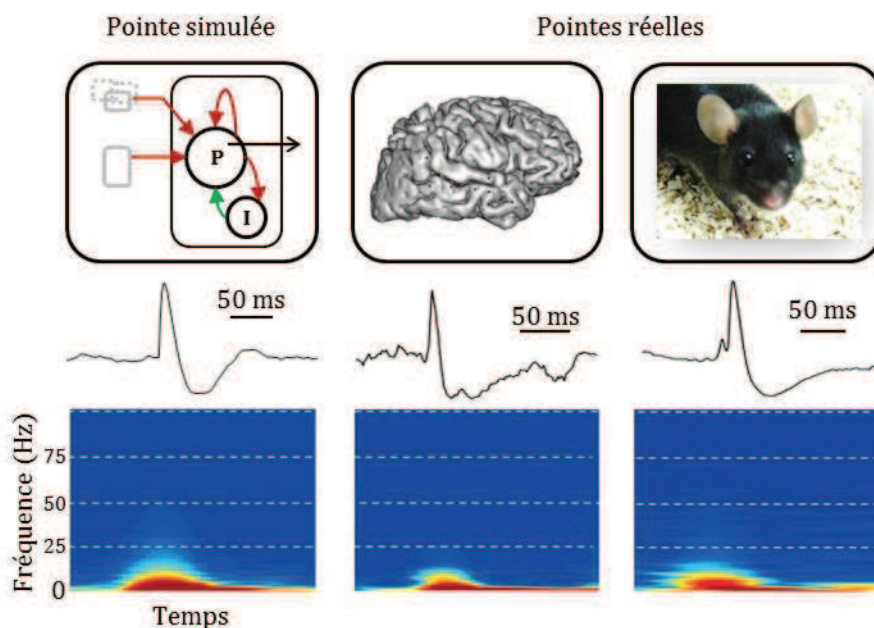


Figure 5.8 - Pointes épileptiques : simulée et réelles. Les pointes réelles sont extraites de l'article (Wendling et al. 2012)

En s'intéressant plus précisément à la forme de ces pointes simulées, on remarque qu'elles présentent le même déroulement temporel avec une première partie pointue rapide, suivie d'une onde plus lente de polarité opposée. Les durées de ces composantes sont du même ordre de grandeur que dans les signaux réels. L'amplitude quant à elle, n'est pas comparable avec les signaux réels car dans le modèle elle est arbitrairement fixée par le gain du filtre d'acquisition G_{ph} . On constate aussi sur la pointe simulée de la Figure 5.8 la présence d'une seconde onde de même polarité que la composante pointue. Cette seconde onde rappelle l'onde de « rebond » observée dans les PES du modèle KA-IH, mais elle est plus courte que cette dernière. Malgré cette différence, ces deux ondes de « rebond » évoquent un même mécanisme d'oscillation avant un retour à la stabilité du système.

Dans le chapitre précédent, nous avons observé que la forme des PES réelles enregistrées chez l'animal est variable, notamment pendant l'épileptogénèse. La Figure 5.9 montre que, dans le modèle biomathématique, la forme de ces événements varie beaucoup en fonction de certains paramètres de connectivité du modèle. Pour évaluer ces changements morphologiques dans les pointes simulées, nous pouvons utiliser les mêmes caractéristiques morphologiques que précédemment, à savoir l'amplitude de la pointe, l'aire de l'onde et l'aire du rebond. En jouant sur certains paramètres, il est donc possible de reproduire l'évolution des caractéristiques morphologiques observée expérimentalement durant l'épileptogénèse.

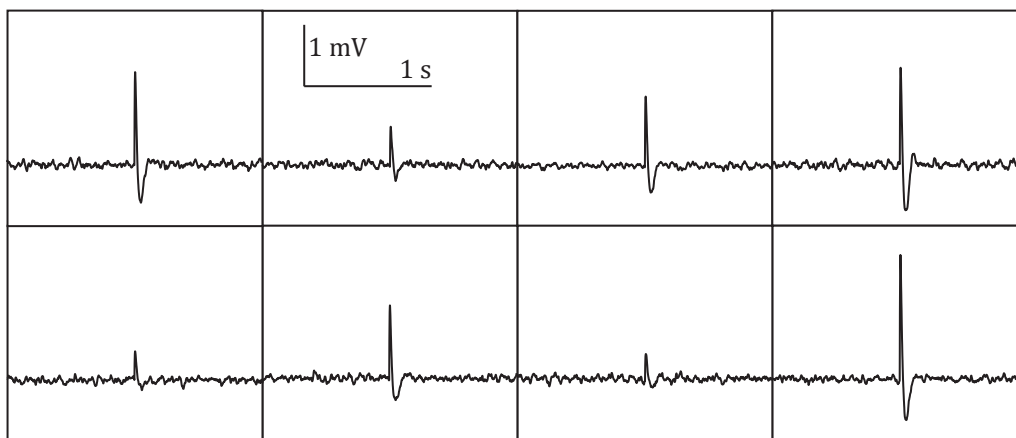


Figure 5.9 - Exemples de pointes simulées. Pointes épileptiques simulées pour différentes valeurs de paramètres $D_{CA3 \rightarrow P}$, $C_{P \rightarrow P}$, $C_{I \rightarrow P}$ et $C_{P \rightarrow I}$.

Afin de comprendre les liens qui existent entre les paramètres de connectivité et les caractéristiques morphologiques des pointes, nous nous proposons d'étudier, dans la suite de ce chapitre, la sensibilité du modèle aux quatre paramètres de connectivité, $D_{CA3 \rightarrow P}$, $C_{P \rightarrow P}$, $C_{I \rightarrow P}$ et $C_{P \rightarrow I}$, intervenant dans la génération des PES.

3 Effets des paramètres sur la morphologie des PES

3.1 Méthode automatique d'analyse de la sensibilité

Étant donné qu'il n'est pas possible d'identifier mathématiquement les paramètres agissant sur les caractéristiques morphologiques des PES, nous avons procédé à une analyse de sensibilité aux paramètres étudiés. Cette analyse nécessite de simuler une grande quantité de PES en utilisant des jeux de paramètres différents. Afin de quantifier automatiquement les caractéristiques morphologiques des pointes pour chaque jeu de paramètres, nous avons dû réutiliser les algorithmes développés précédemment. En effet, les PES simulées sont bien détectées par la méthode développée dans le Chapitre 4-1. Nous avons ensuite appliqué la méthode de caractérisation automatique développée pour l'analyse des PES pendant l'épileptogenèse dans le modèle KA-IH (Chapitre 4-2). Grâce à un programme que nous avons développé, nous avons interfacé le modèle biomathématique et les méthodes de détection et de caractérisation des PES.

3.1.1 Bornes de l'espace des paramètres

Dans ce modèle, la valeur des paramètres de connectivité n'a pas de lien direct avec la réalité. Il est donc impossible de fixer celle-ci dans l'absolu par rapport à des connaissances physiologiques. Les bornes de l'analyse de sensibilité ont été fixées empiriquement par mimétisme de la morphologie des PES observées *in vivo*.

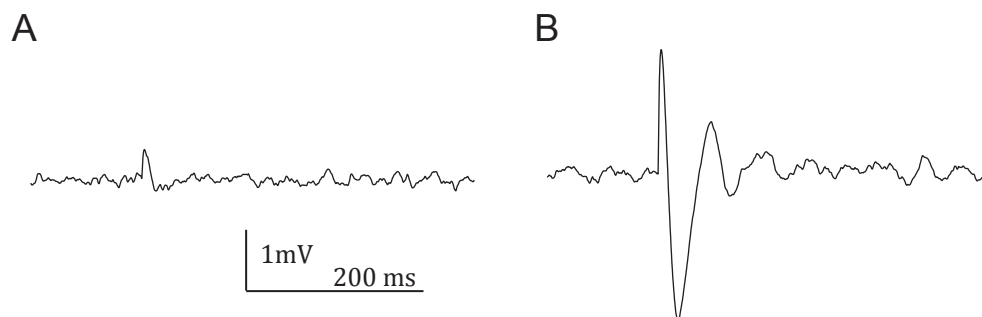


Figure 5.10 - Cas limites des PES simulées.

Paramètres	Valeurs min	Valeurs max
$D_{CA3 \rightarrow P}$	0,66	2,64
$C_{P \rightarrow I}$	165	330
$C_{I \rightarrow P}$	165	330
$C_{P \rightarrow P}$	44	88

Tableau 5.3 - Plages de paramètres explorées pour l'analyse de sensibilité.

3.1.2 Analyse de la variance

L'observation de l'effet conjoint de N paramètres sur un facteur calculé en sortie du modèle nécessite une représentation sur $N + 1$ dimensions ; cette analyse devient difficile au-delà de deux paramètres. Dans notre cas, nous avons dans un premier temps tenté de représenter l'effet conjoint

des quatre paramètres étudiés au moyen de cartographies en couleur. Afin de nous assurer de la justesse de ces observations nous avons aussi utilisé une méthode automatique d'analyse de sensibilité basée sur l'analyse de la variance. Cette méthode à l'avantage de permettre une analyse de l'influence marginale de chaque paramètre, mais aussi une analyse de l'influence conjointe de deux paramètres. Une description du principe théorique de la méthode est fournie dans l'Annexe 3, qui correspond à une traduction partielle de l'article (Blanchard *et al.* 2011).

Pour appliquer cette méthode à notre problème, nous avons utilisé l'interface graphique GUI-HDMR (Ziehn & Tomlin 2009). Une base de $N = 20000$ simulations a été générée pour des valeurs de paramètres tirées aléatoirement suivant une loi uniforme entre les bornes du Tableau 5.3. Les valeurs des caractéristiques morphologiques associées ont été calculées automatiquement sur les PES résultants de ces simulations.

3.2 Résultats sur la pointe

Les cartes en couleur de la Figure 5.11 présentent uniquement un gradient horizontal et aucun gradient oblique. De plus, on ne distingue aucune variation d'une carte à l'autre. Cela signifie que, dans ce modèle, l'amplitude de la pointe est essentiellement contrôlée par l'entrée $D_{CA3 \rightarrow P}$, qui représente la force de la volée de PA à l'origine de la PES dans la population de CA1 prise en compte.

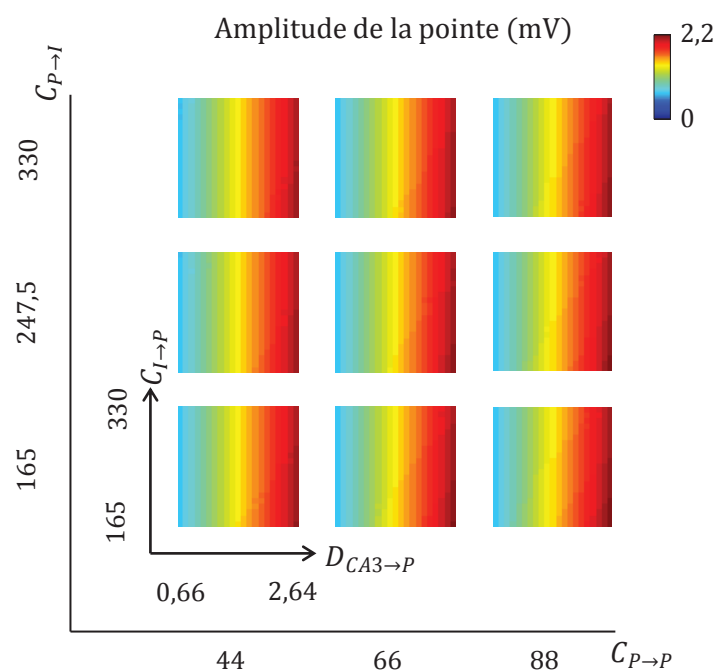


Figure 5.11 - Représentation de l'influence des paramètres sur l'amplitude de la pointe.

Les résultats de l'analyse de sensibilité basée sur la variance concordent avec l'analyse visuelle des cartes de couleur (Tableau 5.4). De plus, ce résultat révèle qu'aucune contribution conjointe de paramètres n'a d'influence sur l'amplitude de la pointe.

Marginales (1 ^{er} ordre)		Conjointes (2 nd ordre)	
$D_{CA3 \rightarrow P}$	99,89 %	$\{D_{CA3 \rightarrow P}; C_{P \rightarrow I}\}$	\emptyset
$C_{P \rightarrow I}$	\emptyset	$\{D_{CA3 \rightarrow P}; C_{I \rightarrow P}\}$	\emptyset
$C_{I \rightarrow P}$	0,04 %	$\{D_{CA3 \rightarrow P}; C_{P \rightarrow P}\}$	\emptyset
$C_{P \rightarrow P}$	0,02 %	$\{C_{P \rightarrow I}; C_{I \rightarrow P}\}$	\emptyset
		$\{C_{P \rightarrow I}; C_{P \rightarrow P}\}$	\emptyset
		$\{C_{I \rightarrow P}; C_{P \rightarrow P}\}$	\emptyset
Total	99,95 %	Total	\emptyset

Tableau 5.4 - Valeurs des contributions des paramètres sur l'amplitude de la pointe.

Ces résultats suggèrent que, dans le modèle KA-IH (kainate-intrahippocampique), la population neuronale de CA1 dans laquelle les PES sont enregistrées reçoit des stimulations provenant de CA3 de plus en plus fortes à mesure que l'épileptogenèse avance. D'un point de vue plus microscopique, on peut avoir plusieurs interprétations de cette hypothèse. Ce phénomène peut être dû par exemple à l'augmentation du nombre de neurones pyramidaux de CA3 impliqués dans la volée de PA qui déclenche les PES. On peut aussi voir ce résultat comme une augmentation de l'efficacité des synapses entre ces neurones et les neurones pyramidaux de CA1.

3.3 Résultats sur l'onde

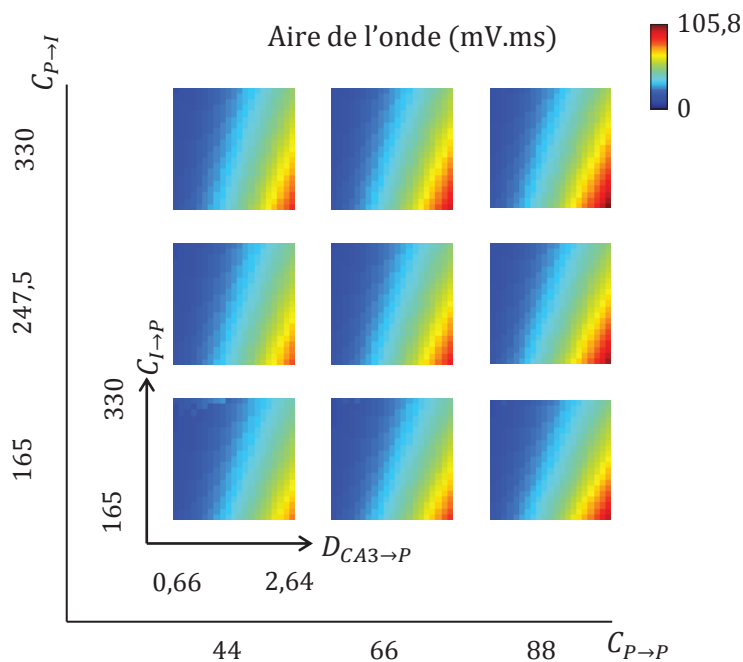


Figure 5.12 - Représentation de l'influence des paramètres sur l'aire de l'onde.

L'onde qui suit directement la pointe est influencée par plus de paramètres que cette dernière. La Figure 5.12 fait apparaître un gradient oblique sur chaque carte de couleur, ce qui indique que l'aire de l'onde est influencée à la fois par l'entrée $D_{CA3 \rightarrow P}$ et par la connexion $C_{I \rightarrow P}$ des interneurons vers les cellules pyramidales. De plus, les cartes sont légèrement différentes entre elles, révélant ainsi un effet des paramètres $C_{P \rightarrow P}$ et $C_{P \rightarrow I}$.

Le Tableau 5.5, qui retranscrit les contributions, marginales et conjointes, mises en évidence par l'analyse de la variance, confirme et précise ces résultats. La contribution marginale la plus importante est, comme pour la pointe, due à la force de la volée de PA envoyée par CA3. Une deuxième contribution non négligeable est celle du paramètre $C_{I \rightarrow P}$ décrivant l'efficacité de l'action des interneurons inhibiteurs vers les cellules pyramidales excitatrices. Cette analyse révèle que la contribution des deux autres paramètres à l'aire de l'onde reste très faible. Les contributions conjointes vont dans le même sens. En effet, on constate que la seule contribution conjointe significative est celle du couple $\{D_{CA3 \rightarrow P}; C_{I \rightarrow P}\}$.

Au niveau du sens de ces contributions, la Figure 5.12 montre clairement que les paramètres $D_{CA3 \rightarrow P}$ et $C_{I \rightarrow P}$ influence l'onde dans des sens opposés. D'une part, l'apparition et l'augmentation de l'onde sont provoquées par une augmentation de la volée de PA venant de CA3. D'autre part, ce même phénomène sur l'onde est observé pour une diminution de l'efficacité de la connexion inhibitrice des interneurons sur les cellules pyramidales. Ce phénomène est, à première vue, contrintuitif. En effet, l'onde est souvent vue comme le reflet de l'action des interneurons inhibiteurs sur les cellules pyramidales.

<i>Marginales (1^{er} ordre)</i>		<i>Conjointes (2nd ordre)</i>	
$D_{CA3 \rightarrow P}$	80,57 %	$\{D_{CA3 \rightarrow P}; C_{P \rightarrow I}\}$	0,60 %
$C_{P \rightarrow I}$	0,81 %	$\{D_{CA3 \rightarrow P}; C_{I \rightarrow P}\}$	5,29 %
$C_{I \rightarrow P}$	11,26 %	$\{D_{CA3 \rightarrow P}; C_{P \rightarrow P}\}$	0,25 %
$C_{P \rightarrow P}$	0,58 %	$\{C_{P \rightarrow I}; C_{I \rightarrow P}\}$	0,25 %
		$\{C_{P \rightarrow I}; C_{P \rightarrow P}\}$	∅
		$\{C_{I \rightarrow P}; C_{P \rightarrow P}\}$	0,22 %
Total	93,22 %	Total	6,61 %

Tableau 5.5 - Valeurs des contributions des paramètres sur l'aire de l'onde.

Afin d'expliquer comment la diminution de l'inhibition peut augmenter l'aire de l'onde, nous présentons, dans la Figure 5.13, les taux de décharges dans les deux sous-populations P et I modélisées, et ce pour trois degrés d'inhibition différents. Cette figure confirme que les PES simulées en champ (LFP) ont une onde plus importante lorsque le niveau d'inhibition est bas. On constate que ce phénomène est lié à un taux de décharge au repos, dans les deux sous-populations, plus important dans le troisième cas que dans le premier. De plus, le taux de décharge des neurones excitateurs P augmente plus que celui des neurones inhibiteurs, et cela alors même que l'efficacité de l'inhibition diminue, ce qui se traduit par une plus grande instabilité du modèle. Par conséquent, pour une même volée de PA venant de CA3, les cellules pyramidales P, qui sont moins inhibées au repos, vont plus

exciter les interneurones I dans le troisième cas que dans le premier. Il en résulte que ces derniers vont en retour, avoir une rétroaction inhibitrice plus forte sur les synapses de la sous-population P, et c'est cette activité en entrée des neurones pyramidaux P qui engendre le LFP. Il est donc normal que l'onde de la pointe soit plus importante lorsque le degré d'inhibition est faible, quand bien même cette onde est la traduction en champs de l'activité inhibitrice.

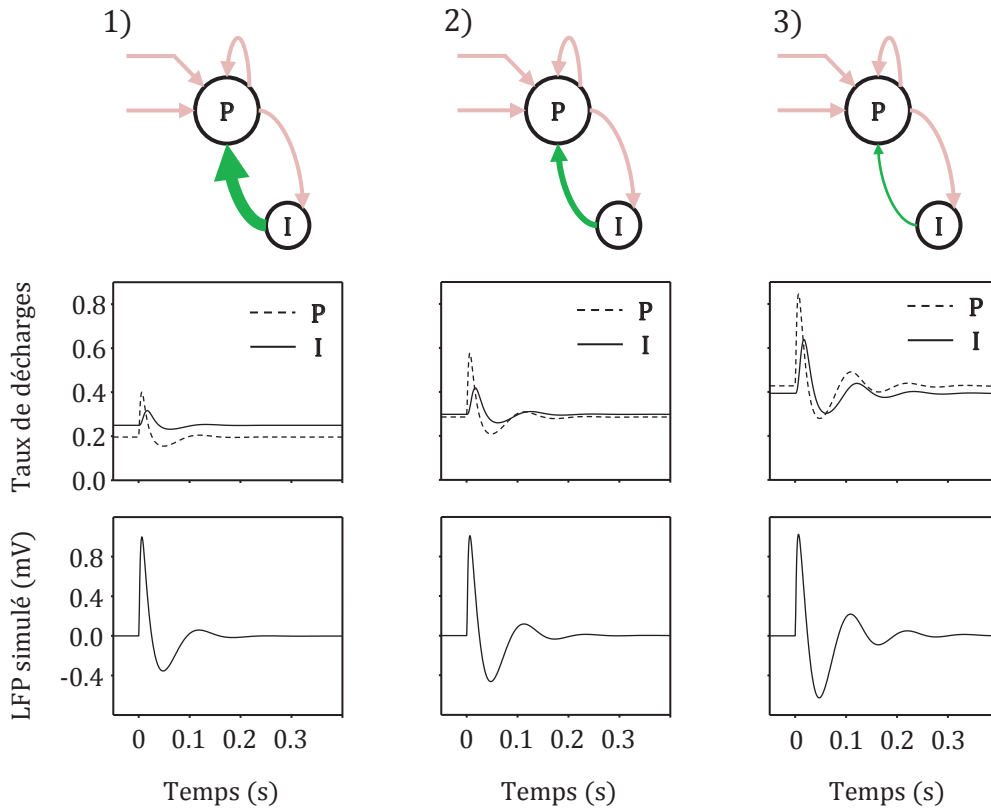


Figure 5.13 - Morphologie des PES simulées en fonction du taux d'inhibition. Sous chaque schéma sont présentés les taux de décharges dans les deux sous-populations, cellules pyramidales (P) et interneurones (I), et le LFP correspondant à une simulation sans activité de fond. Trois configurations du modèle correspondant à trois taux d'inhibition différents : 1) $C_{I \rightarrow P} = 330$, 2) $C_{I \rightarrow P} = 247,5$ et 3) $C_{I \rightarrow P} = 165$. Les autres paramètres variables sont fixés sur des valeurs intermédiaires : $D_{CA3 \rightarrow P} = 1,32$, $C_{P \rightarrow P} = 66$, $C_{P \rightarrow I} = 247,5$.

Le fait que la population de CA1 modélisée est plus instable lorsque la connexion inhibitrice est peu efficace peut être observé en simulant une activité paroxystique sommaire, comme décrit dans la section 2.3.2. En augmentant la densité de PA venant de l'entrée non-spécifique suivant une pente constante, il est possible de mesurer le délai jusqu'à ce que la population devienne instable et adopte une activité paroxystique. La Figure 5.14 montre que plus le degré inhibition $C_{I \rightarrow P}$ diminue, plus le délai jusqu'à l'instabilité est bref, confirmant l'explication ci-dessus.

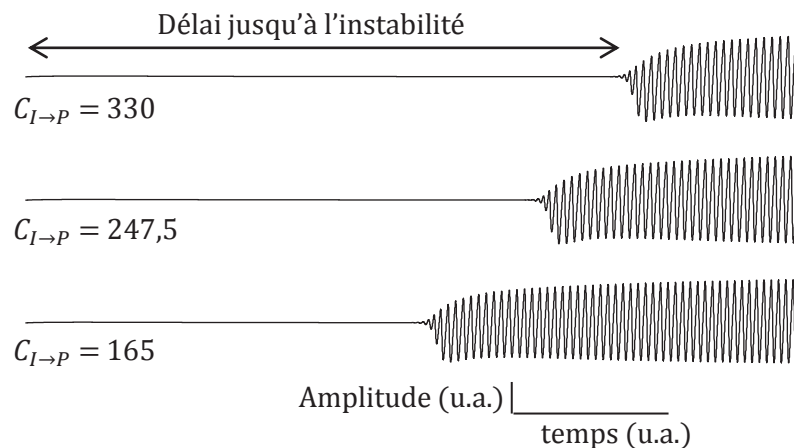


Figure 5.14 - Stabilité du modèle en fonction du taux d'inhibition.

Le phénomène contrintuitif qui lie l'aire de l'onde et le degré d'inhibition amène à plusieurs interprétations physiologiques possibles. En effet dans le modèle de population, l'efficacité de la connexion inhibitrice $C_{I \rightarrow P}$ (ou degré d'inhibition) ne correspond pas à un paramètre physiologique précis. Cette valeur englobe à la fois le nombre de connexions moyen entre la sous-population d'interneurones et la sous-population de cellules pyramidales, ainsi que l'efficacité de la transmission synaptique à proprement parler. Cette seconde caractéristique est elle aussi dépendante à la fois du nombre moyen de récepteurs GABAergiques post-synaptiques disponibles et de la quantité de GABA relâchée en moyenne dans chaque fente synaptique. Notre modèle biomathématique ne faisant pas de différence entre toutes ces caractéristiques physiologiques, les hypothèses que nous avons formulées sont applicables indépendamment à l'une ou à l'autre.

Nous choisissons de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'aire de l'onde augmente lorsque l'efficacité des synapses inhibitrices diminue, et en particulier lorsque le nombre moyen de récepteurs GABAergiques post-synaptiques diminuent, ce qui peut être aisément provoqué expérimentalement. Nous avons, dans la section qui suit, utilisé deux modalités expérimentales différentes, *in vivo* et *in vitro*, afin de tester cette hypothèse du modèle biomathématique.

4 Vérification expérimentale du lien entre l'onde et le degré d'inhibition

Le modèle biomathématique prédit qu'une diminution de l'efficacité de la connexion inhibitrice des interneurones vers les cellules pyramidales dans CA1 entraîne un accroissement de l'onde des PES enregistrées dans cette structure. Nous proposons ici de vérifier cette hypothèse en diminuant artificiellement le degré d'inhibition à l'aide d'antagoniste des récepteurs GABA_A, qui sont les principaux récepteurs inotropes du système nerveux central. Cette vérification a été menée selon deux modalités expérimentales. La première vise à travailler sur les mêmes PES, donc dans le modèle KA-IH *in vivo*, en injectant un antagoniste des récepteurs GABA_A dans tout l'organisme. La seconde expérience utilise un autre modèle de pointes « épileptiques », dans des tranches d'hippocampe *in*

vitro, ce qui permet d'administrer l'antagoniste du GABA_A directement et seulement dans cette structure.

4.1 Blocage *in vivo* des récepteurs GABA_A chez des souris épileptiques

La picrotoxine (PTX) est un composé chimique extrait des fruits de la Coque du Levant (*Anamirta cocculus*). Ce produit agit comme antagoniste non-compétitif des récepteurs GABA_A (Yoon *et al.* 1993). Il est considéré comme un convulsivant car la diminution d'inhibition qu'il provoque entraîne une augmentation de l'excitabilité qui peut aboutir à une convulsion. Notre objectif est d'administrer de la PTX à des souris déjà épileptiques pour mesurer une éventuelle modification de la morphologie des PES qu'elles présentent spontanément.

4.1.1 Méthode

Trois souris C57BL/6J ont subi une injection intra-hippocampique d'acide kaïnique (KA) et une implantation d'électrodes suivant le protocole décrit dans le Chapitre 3 (section 3.2). Entre six et neuf semaines après l'opération ces souris ont été placées dans une cage de Faraday pour une séance d'EEG. Durant cinq heures, nous avons enregistré les LFP dans les différentes structures implantées, dont l'hippocampe droit. Trois heures après le début de l'acquisition, chaque souris a reçu une injection intrapéritonéale d'une solution de PTX (SIGMA-ALDRICH, 2 mg/kg) et de sérum physiologique (NaCl 9 %). L'enregistrement des LFP a ensuite continué pendant les deux heures restantes.

Les PES dans ces signaux ont été annotées par un expert avant et après l'injection de PTX. La morphologie des PES recueillies a ensuite été analysée suivant la méthode de caractérisation détaillée précédemment.

4.1.2 Résultats

Observée séparément, chacune des trois souris a présenté une augmentation significative de l'aire de l'onde des PES (Figure 5.15B). L'amplitude de la pointe montre une diminution significative dans un cas sur trois, une diminution non significative dans un autre cas, et une stabilité dans le dernier cas (Figure 5.15A). L'analyse appariée de ces données fait ressortir une augmentation de 120 % de l'aire de l'onde, alors que l'amplitude de la pointe ne varie pas significativement.

Ces résultats, obtenus *in vivo*, montrent que la diminution de l'action GABAergique (GABA_A), et donc de l'efficacité des connexions inhibitrices des interneurons sur les cellules pyramidales entraîne, dans les PES, une augmentation de l'aire de l'onde alors que la pointe ne semble pas modifiée. Le fait que, dans cette expérience, l'amplitude de la pointe ne change pas soutient l'hypothèse selon laquelle c'est bien la diminution du degré d'inhibition qui agit sur l'aire de l'onde et non pas une amplification de la volée de PA à l'origine de la pointe (autre possibilité pour augmenter l'onde dans le modèle biomathématique).

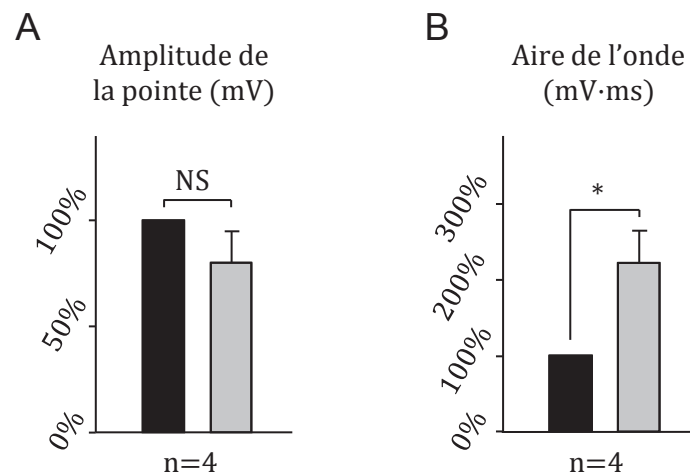


Figure 5.15 - Changements morphologiques des PES après injection de PTX *in vivo*. Diagramme de comparaison de la moyenne et de l'erreur standard des caractéristiques morphologiques (A/ amplitude de la pointe ; B/ aire de l'onde) des PES enregistrées *in vivo*, avant et après l'injection i.p. de picrotoxine (PTX). Chaque graphe présente les données appariées et normalisées sur la valeur moyenne avant l'injection de PTX. (*) : $p < 0,05$ avec un test t de Student païré.

4.2 Blocage *in vitro* des récepteurs GABA_A sur tranches organotypiques d'hippocampe

Afin de tester *in vitro* l'influence d'une diminution de l'inhibition sur la morphologie des PES, nous avons utilisé des tranches organotypiques d'hippocampe de rat. Après mise en culture, les coupes d'hippocampe de jeunes rats continuent à se développer et peuvent être maintenues en vie plusieurs semaines. Ainsi, dans une tranche organotypique, le nombre de connexions par neurones est beaucoup plus proche du tissu vivant que ne l'est le nombre de connexions dans des tranches aiguës classiques (Gähwiler *et al.* 1997). Lorsque l'excitabilité de ces tranches est artificiellement augmentée, le signal LFP enregistré dans le *stratum radiatum* (*str. rad.*) de la région CA1 présente des pointes isomorphes des PES enregistrées *in vivo* (Figure 5.16). Pour diminuer le degré d'inhibition dans ces tranches d'hippocampe, nous avons utilisé de la bicuculline, un antagoniste compétitif des récepteurs GABA_A (Curtis *et al.* 1970 ; Khawaled *et al.* 1999). L'objectif est ici de comparer la morphologie des pointes « épileptiques » observées pour différentes concentrations de bicuculline dans la tranche, c'est-à-dire pour différents niveaux d'inhibition.

4.2.1 Méthode

Les tranches organotypiques sont préparées à partir de rat Wistar mâles âgés de six jours, comme décrit dans (Gähwiler *et al.* 1997). Les hippocampes sont disséqués puis coupés en tranches de 375 μm qui sont maintenues en incubation sur des lames de verre dans un milieu de culture à 36 °C. Après deux à trois semaines, les tranches *in vitro* sont placées sous microscope dans une chambre d'enregistrement (AXIOSCOPE FS, ZEISS, Oberkochen, Allemagne). Le LFP dans le *str. rad.* est enregistré à l'aide d'un amplificateur (AXON AXOPATCH 200B AMPLIFIER, MOLECULAR DEVICES), et échantillonnée à 10 kHz puis filtrée à 2 kHz. Durant l'enregistrement, la tranche est perfusée en

continue (1-2 ml/min) avec un liquide cébrospinal artificiel (ACSF) normal stabilisé à 95 % de O₂ et 5 % de CO₂ et contenant : 124 mM de NaCl, 2,5 mM de KCl, 26 mM de NaHCO₃, 1,25 mM de NaH₂PO₄, 10 mM de glucose, 2 mM de CaCl₂, 2 mM de MgCl₂ (pH 7,4 et température 34 °C). Afin d'imposer différents degrés d'excitabilité et ainsi générer des pointes, la perfusion d'ACSF est modifiée pour diminuer le taux d'ions Mg²⁺, et est combinée avec une perfusion de différentes concentrations de bicuculline (0 μM, 10 μM ou 50 μM ; TOCRIS). Deux tranches ont été enregistrées sans bicuculline, quatre tranches ont été perfusées avec 10 μM de bicuculline et trois tranches ont été perfusées avec 50 μM. Chaque tranche d'hippocampe n'a été utilisée que pour une concentration de bicuculline donnée.

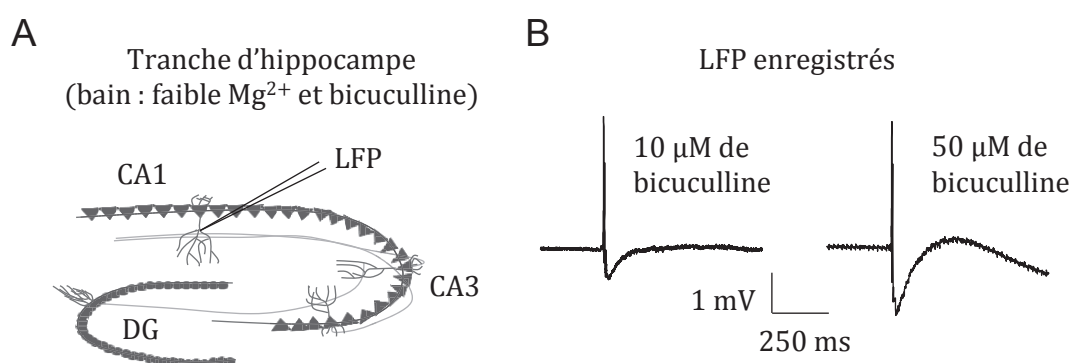


Figure 5.16 - Modèle de pointes épileptiques dans des tranches d'hippocampes de rats. A/ Schéma d'hippocampe montrant le site de mesure du LFP *in vitro*. B/ Pointes « épileptiques » enregistrées pour deux concentrations différentes de bicuculline.

Les pointes « épileptiques » enregistrées par ce procédé sont analysées à l'aide du logiciel CLAMPFIT (PCLAMP, MOLECULAR DEVICES). Leur morphologie a dû être caractérisée manuellement à cause du bruit particulier à ce type d'enregistrements *in vitro*.

4.2.2 Résultats

La méthode utilisée permet d'enregistrer des événements transitoires de type pointes « épileptiques » ressemblant morphologiquement aux PES observées *in vivo* (Figure 5.16 B). Ces événements ont été observés aussi bien avec une concentration de bicuculline de 10 μM ($n = 51$) que de 50 μM ($n = 28$), mais n'ont pas été observés sans bicuculline. La comparaison des caractéristiques morphologiques révèle que l'amplitude de la pointe ne change pas significativement entre les deux concentrations (Figure 5.17 A). A contrario, l'aire de l'onde connaît une augmentation significative, plus 100 % en moyenne, entre une faible (10 μM) et une forte (50 μM) concentration de bicuculline (Figure 5.17 B). Ce modèle *in vitro* de pointe épileptique semble donc confirmer l'hypothèse du modèle théorique selon laquelle l'aire de l'onde augmente à mesure que le degré d'inhibition sur les cellules pyramidales de CA1 diminue.

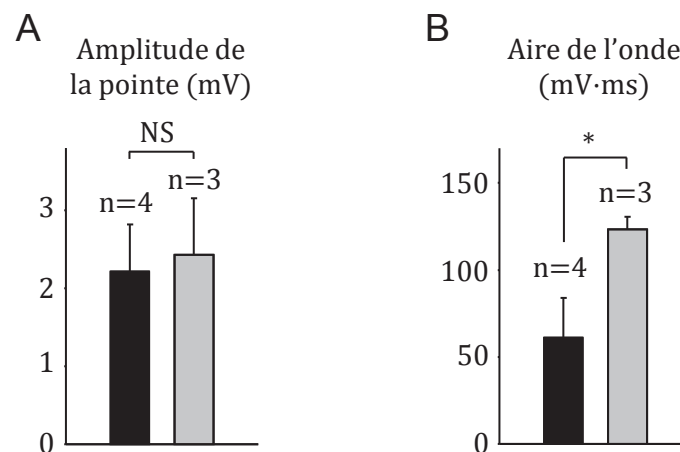


Figure 5.17 - Influence de la bicuculline sur la morphologie des pointes épileptiques. Diagrammes affichant la moyenne, ainsi que l'erreur standard, des caractéristiques morphologiques des pointes obtenues dans des tranches d'hippocampes perfusées avec 10 µM ($n = 51$ pointes parmi $N = 4$ tranches) et 50 µM ($n = 28$ pointes parmi $N = 3$ tranches) de bicuculline. Les deux caractéristiques morphologiques étudiées sont l'amplitude de la pointe (A) et l'aire de l'onde (B). (*): $p < 0,05$ avec un test t de Student.

5 Discussion

Dans ce chapitre, nous avons tenté d'interpréter les changements morphologiques des pointes épileptiques sporadiques (PES) observées pendant l'épileptogénèse en termes de modifications physiopathologiques sous-jacentes. Nous avons pour cela proposé une modélisation biomathématique, physiologiquement argumentée, des PES afin de déterminer les paramètres de connectivité influençant leur morphologie. Il a été montré que ces événements peuvent être simulés par des modèles neuronaux à l'échelle cellulaire tels que les modèles compartimentaux (*Demont-Guignard et al. 2009*), mais ces modèles sont plus complexes, notamment au regard du nombre de paramètres et du coût de calcul. C'est pourquoi nous avons choisi d'implémenter un modèle de population neuronale, à deux sous-populations, qui possède un nombre restreint de paramètres, ce qui le rend plus facile à identifier. Ce choix est justifié par le fait que les PES sont des activités impliquant une forte synchronie au sein d'une population locale de neurones, il y a donc peu de différence entre l'activité d'un neurone et celles des neurones voisins du même type, contrairement à d'autres événements transitoires tels que les *Fast Ripples* (*Wendling et al. 2012*). La rapidité des calculs du modèle de population nous a permis d'effectuer un très grand nombre de simulations pour identifier des paramètres susceptibles d'avoir une influence sur la morphologie des PES simulées. Nous avons pour cela procédé suivant deux méthodes d'analyse de sensibilité, d'abord visuellement, puis automatiquement grâce à une méthode basée sur l'analyse de la variance. Deux caractéristiques morphologiques ont été étudiées dans les PES simulées : l'amplitude de la pointe et l'aire de l'onde.

L'analyse de sensibilité du modèle théorique montre qu'un paramètre important dans la morphologie des PES simulées est la force de la volée de PA provenant des projections excitatrices de la région CA3 vers les cellules pyramidales de CA1. Plus ce paramètre est important, plus la PES

résultante est ample, aussi bien sa pointe que son onde. Ce phénomène est assez intuitif en soi. Par rapport à l'épileptogenèse et aux résultats du Chapitre 4, cette hypothèse du modèle théorique suggère que l'impact de la volée de PA initiant les PES est de plus en plus fort, à mesure que l'épilepsie s'installe.

Nos résultats montrent aussi que l'aire de l'onde est liée à l'efficacité de la connexion inhibitrice des interneurones vers les cellules pyramidales. Il est souvent admis que l'onde est le reflet d'une action inhibitrice, mais nous montrons ici que l'onde croît lorsque le degré d'inhibition diminue. Ce phénomène a priori contrintuitif a pu être vérifié par deux expérimentations, *in vivo* et *in vitro*. En outre, ce résultat amène à une interprétation intéressante des données électrophysiologiques que nous avons enregistrées chez la souris et qui montraient une augmentation de l'aire de l'onde au cours de l'épileptogenèse. En effet, nos observations suggèrent que, dans le modèle KA-IH, l'épileptogenèse est liée à une érosion progressive du degré d'inhibition sur les cellules pyramidales au cours des semaines suivant l'injection de KA. Cette hypothèse rejoint celles d'autres travaux qui ont montré une diminution de l'inhibition GABAergique dans les épilepsies temporales (*Ben-Ari & Dudek 2010*). En particulier deux phénomènes pourraient être impliqués dans cette diminution de l'inhibition. Le premier est la dégénérescence des projections dendritiques des interneurones GABAergiques sur les cellules pyramidales (*Cossart et al. 2001*). Le second est la variation du potentiel d'inversion du GABA_A, qui rend ainsi le GABA dépolarisant. Ce deuxième phénomène a été observé chez l'homme (*Cohen et al. 2002 ; Huberfeld et al. 2007*), mais aussi pendant l'épileptogenèse dans des modèles animaux d'épilepsie du lobe temporal (*Staley 2008*).

Bien que les événements simulés semblent présenter un « rebond », directement après l'onde, nous avons préféré ne pas l'étudier. La raison est que ce rebond est beaucoup trop bref pour pouvoir être assimilé au rebond observé dans les PES enregistrées *in vivo*. Cette différence est certainement due aux simplifications que nous avons introduites et nous empêche donc d'émettre des hypothèses mécanistiques précises sur l'origine du rebond. Cependant, on peut faire une certaine analogie entre l'augmentation de ce rebond dans les PES réelles et simulées, qui semble, dans les deux cas, liée à une augmentation générale de l'amplitude de ces événements. Ce rebond, tout comme l'onde, semble retranscrire une perte de la stabilité de la population de CA1 modélisée, qui met alors plus de temps, et oscille plus, pour retrouver son point d'équilibre après un choc qu'est la volée de PA provenant de CA3. L'augmentation de l'excitabilité générale de la population, qui peut être induite par une diminution de l'inhibition, est très certainement à l'origine de la perte de stabilité, qui est reflétée dans le caractère oscillant de la morphologie des PES.

Conclusion & perspectives

Cette thèse a permis de mettre en évidence la présence de pointes épileptiques sporadiques (PES) dans les potentiels de champs locaux (LFP) enregistrés dans l'hippocampe dans le modèle kainate intra-hippocampique (KA-IH) chez la souris, un modèle animal d'épilepsie mésiale du lobe temporal (EMLT). Nous avons développé des méthodes de traitement du signal afin de détecter ces PES dans les signaux LFP et de caractériser leur morphologie, suivant trois composantes : la pointe, l'onde et le rebond. Les tests effectués sur le détecteur proposé ont permis de valider nos choix méthodologiques. Ensuite, ces méthodes ont été appliquées aux signaux LFP acquis durant l'épileptogenèse dans le modèle KA-IH. D'une part, nous avons confirmé l'augmentation de la fréquence d'occurrence des PES à mesure que l'épilepsie s'installe, observation qui a été faite dans un autre modèle d'épilepsie temporelle chez le rat (*White et al. 2010*). D'autre part, nous avons révélé une augmentation générale de l'amplitude de ces trois composantes. De plus, nos résultats montrent une augmentation de l'aire de l'onde et du rebond. Nous pensons donc que ces changements morphologiques peuvent constituer des marqueurs du processus d'épileptogenèse. Afin de comprendre leur signification physiopathologique, nous avons développé, à partir de précédents travaux au sein de l'équipe (*Wendling et al. 2002*), un modèle biomathématique d'une population neuronale de l'hippocampe capable de simuler des PES. Nous avons effectué une analyse de la sensibilité du modèle à certains paramètres d'excitabilité de deux manières, visuelle et automatique. Cette analyse a mis en évidence l'action contrintuitive du degré d'inhibition dans la population modélisée sur l'aire de l'onde des PES. Deux expériences de blocage des récepteurs GABA_A ont permis de valider ce résultat, *in vivo* dans le modèle KA-IH, et *in vitro* dans des tranches organotypiques d'hippocampe de rat. Ainsi, l'onde des PES semble bien refléter le niveau d'excitabilité du tissu cérébral. Nous pensons qu'elle constitue un biomarqueur de la perte d'inhibition observée au cours du processus d'épileptogenèse (*Cossart et al. 2001*). En conclusion, cette thèse apporte des connaissances nouvelles pour l'étude de l'épileptogenèse car elle fournit un moyen d'observer son déroulement.

Les perspectives découlant de ce travail de thèse sont nombreuses, d'abord concernant des aspects méthodologiques. Premièrement, nous avons fait le choix d'utiliser le modèle KA-IH mais il serait intéressant d'appliquer les méthodes que nous proposons à d'autres modèles expérimentaux. Il existe beaucoup de modèles d'épileptogenèse. Comme l'ont fait (*White et al. 2010*) chez le rat en étudiant la fréquence de pointes épileptiques semblables aux PES, il serait intéressant d'analyser la morphologie de ces événements, afin de confronter ces résultats. Deuxièmement, au-delà des pointes

épileptiques, d'autres événements transitoires sont présents pendant l'épileptogenèse dans le LFP, comme les *Fast Ripples* (cf. Chapitre 3 section 4.3). Il existe aujourd'hui des moyens pour étudier ces événements au cours de l'épileptogenèse. D'une part, des méthodes de détection spécifique de ces événements ont récemment été publiées (*Salami et al. 2012 ; Birot et al. 2013*). D'autre part, un travail effectué au sein du laboratoire a montré qu'il était possible de simuler des *Fast Ripples* dans un modèle biomathématique détaillé (microscopique) (*Demont-Guignard et al. 2012*). Une perspective évidente serait donc d'appliquer aux *Fast Ripples* l'approche que nous avons utilisée dans cette thèse. Dernièrement, dans le domaine de la modélisation, il serait intéressant d'améliorer le réalisme des PES simulées, principalement sur la durée de l'onde et du rebond. Une piste de travail serait d'ajouter d'autres connexions inter-populations, tels que l'excitation NMDAergique, plus lente que l'excitation AMPAergique que nous avons modélisée.

Au-delà de l'aspect scientifique, nous espérons que cette thèse ouvre des perspectives plus concrètes sur le plan médical. D'abord, en suscitant un intérêt pour la morphologie des pointes épileptiques enregistrées en SEEG. Ces pointes, souvent nommées pointes intercritiques en clinique, présentent de nombreuses similitudes avec les PES : elles sont souvent composées d'une partie pointe et d'une partie onde et sont observables dans l'hippocampe dans les EMLT. L'hypothèse selon laquelle l'onde est un marqueur de l'excitabilité, et plus précisément de la perte d'inhibition, présente un intérêt certain pour les épiléptologues. Finalement, ce biomarqueur pourra peut-être permettre, alors même que les crises sont rares ou encore inexistantes, d'évaluer l'efficacité de stratégies thérapeutiques visant à ralentir, voire stopper, le processus d'épileptogenèse.

Ces travaux de thèse ont été acceptés pour publication dans la revue internationale *EPILEPSIA* sous le titre « *Shape features of epileptic spikes are a marker of epileptogenesis in mice* ». Au-delà des résultats présentés ici, cet article propose un biomarqueur normalisé basé sur les caractéristiques morphologiques des PES. Dans un souci de généralisation des résultats, ce biomarqueur a été testé sur des souris issues de lignées consanguines différentes. Cela constitue un premier pas vers une possible application à l'homme.

Bibliographie

- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T. & O'Keefe, J. eds., 2007. *The hippocampus book* 1st ed., New York: Oxford University Press.
- Avoli, M., D'Antuono, M., Louvel, J., Köhling, R., Biagini, G., Pumain, R., D'Arcangelo, G. & Tancredi, V., 2002. Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. *Prog Neurobiol*, 68(3), pp.167–207.
- Baram, T.Z., Gerth, A. & Schultz, L., 1997. Febrile seizures: an appropriate-aged model suitable for long-term studies. *Brain Res Dev Brain Res*, 98(2), pp.265–70.
- Bartolomei, F., Wendling, F., Régis, J., Gavaret, M., Guye, M. & Chauvel, P., 2004. Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 61(1-3), pp.89–104.
- Basseville, M. & Nikiforov, I. V., 1993. *Detection of Abrupt Changes: Theory and Application*, Prentice-Hall, Inc.
- Ben-ari, Y., 1985. Limbic seizure and brain damage produced by kainic acid: mechanisms and relevance to human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 14(2), pp.375–403.
- Ben-Ari, Y. & Dudek, F.E., 2010. Primary and secondary mechanisms of epileptogenesis in the temporal lobe: there is a before and an after. *Epilepsy Curr*, 10(5), pp.118–25.
- Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., Van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D., Plouin, P. & Scheffer, I.E., 2010. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), pp.676–85.
- Berger, H., 1929. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), pp.527–70.
- Binnie, C.D., 2000. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a review. *Seizure*, 9(3), pp.161–9.
- Biro, G., Kachenoura, A., Albera, L., Bénar, C. & Wendling, F., 2013. Automatic detection of fast ripples. *J Neurosci Methods*, 213(2), pp.236–49.
- Blanchard, S., Papadopoulo, T., Bénar, C.-G., Voges, N., Clerc, M., Benali, H., Warnking, J., David, O. & Wendling, F., 2011. Relationship between flow and metabolism in BOLD signals: insights from biophysical models. *Brain Topogr*, 24(1), pp.40–53.
- Bloch, F. & Rabi, I., 1945. Atoms in Variable Magnetic Fields. *Reviews of Modern Physics*, 17(2-3), pp.237–244.

- Bouilleret, V., Loup, F., Kiener, T., Marescaux, C. & Fritschy, J.-M., 2000. Early loss of interneurons and delayed subunit-specific changes in GABA(A)-receptor expression in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 10(3), pp.305–24.
- Bourien, J., 2003. *Analyse de distributions spatio-temporelles de transitoires dans des signaux vectoriels. Application à la détection-classification d'activités paroxystiques intercritiques dans des observations EEG*. Université de Rennes 1.
- Bragin, A., Engel, J., Wilson, C.L., Fried, I. & Buzsáki, G., 1999. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus*, 9(2), pp.137–42.
- Bragin, A., Engel, J., Wilson, C.L., Fried, I. & Mathern, G.W., 1999. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100--500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid--treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*, 40(2), pp.127–37.
- Brodie, M.J., Barry, S.J.E., Bamagous, G.A., Norrie, J.D. & Kwan, P., 2012. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 78(20), pp.1548–54.
- Cattabeni, F. & Di Luca, M., 1997. Developmental models of brain dysfunctions induced by targeted cellular ablations with methylazoxymethanol. *Physiol Rev*, 77(1), pp.199–215.
- Chabrol, E., Navarro, V., Provenzano, G., Cohen, I., Dinocourt, Céline, Rivaud-Péchoux, S., Fricker, D., Baulac, M., Miles, R., Leguern, E. & Baulac, S., 2010. Electroclinical characterization of epileptic seizures in leucine-rich, glioma-inactivated 1-deficient mice. *Brain*.
- Chapouthier, G., Launay, J.-M., Venault, P., Breton, C., Roubertoux, P.L. & Crusio, W.E., 1998. Genetic selection of mouse lines differing in sensitivity to a benzodiazepine receptor inverse agonist. *Brain Res*, 787(1), pp.85–90.
- Chauvière, L., Doublet, T., Ghestem, A., Siyoucef, S.S., Wendling, F., Huys, R., Jirsa, V., Bartolomei, F. & Bernard, C., 2012. Changes in interictal spike features precede the onset of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 71(6), pp.805–14.
- Cohen, I., Navarro, V., Clemenceau, S., Baulac, M. & Miles, R., 2002. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science*, 298(5597), pp.1418–21.
- Cossart, R., Dinocourt, C., Hirsch, J.C., Merchan-Perez, A., De Felipe, J., Ben-Ari, Y., Esclapez, M. & Bernard, C., 2001. Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nat Neurosci*, 4(1), pp.52–62.
- Croft, R.J. & Barry, R.J., 2000. Removal of ocular artifact from the EEG: a review. *Neurophysiol Clin*, 30(1), pp.5–19.
- Cross, J.H., 2011. Epilepsy in the WHO European region: fostering epilepsy care in Europe. *Epilepsia*, 52(1), pp.187–8.
- Curtis, D.R., Duggan, A.W., Felix, D. & Johnston, G.A., 1970. GABA, bicuculline and central inhibition. *Nature*, 226(5252), pp.1222–4.

- Demont-Guignard, S., Benquet, P., Gerber, U., Biraben, A., Martin, B. & Wendling, F., 2012. Distinct hyperexcitability mechanisms underlie fast ripples and epileptic spikes. *Ann Neurol*, 71(3), pp.342–52.
- Demont-Guignard, S., Benquet, P., Gerber, U. & Wendling, F., 2009. Analysis of intracerebral EEG recordings of epileptic spikes: insights from a neural network model. *IEEE Trans Biomed Eng*, 56(12), pp.2782–95.
- Dichter, M.A., 2009. Posttraumatic epilepsy: the challenge of translating discoveries in the laboratory to pathways to a cure. *Epilepsia*, 50 Suppl 2, pp.41–5.
- Dubé, C., Vezzani, A., Behrens, M., Bartfai, T. & Baram, T.Z., 2005. Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol*, 57(1), pp.152–5.
- Eeckman, F.H. & Freeman, W.J., 1991. Asymmetric sigmoid non-linearity in the rat olfactory system. *Brain Res*, 557(1-2), pp.13–21.
- Engel, J., 2011. Biomarkers in epilepsy: introduction. *Biomark Med*, 5(5), pp.537–44.
- Fatourechi, M., Bashashati, A., Ward, R.K. & Birch, G.E., 2007. EMG and EOG artifacts in brain computer interface systems: A survey. *Clin Neurophysiol*, 118(3), pp.480–94.
- Filibian, M., Frasca, A., Maggioni, D., Micotti, E., Vezzani, A. & Ravizza, T., 2012. In vivo imaging of glia activation using (1) H-magnetic resonance spectroscopy to detect putative biomarkers of tissue epileptogenicity. *Epilepsia*.
- Foffani, G., Uzcategui, Y.G., Gal, B. & Menendez de la Prida, L., 2007. Reduced spike-timing reliability correlates with the emergence of fast ripples in the rat epileptic hippocampus. *Neuron*, 55(6), pp.930–41.
- Frogerais, P., 2008. *Modélisation et identification en épilepsie : de la dynamique des populations neuronales aux signaux EEG*. Université de Rennes 1.
- Gähwiler, B.H., Capogna, M., Debanne, D., McKinney, R.A. & Thompson, S.M., 1997. Organotypic slice cultures: a technique has come of age. *Trends Neurosci*, 20(10), pp.471–7.
- Garroway, A.N., Grannell, P.K. & Mansfield, P., 1974. Image formation in NMR by a selective irradiative process. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 7(24), pp.L457–L462.
- Girgis, M., 1981. Electrical versus cholinergic kindling. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 51(4), pp.417–25.
- Goddard, G. V., 1967. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214(5092), pp.1020–1.
- Gomes, W.A. & Shinnar, S., 2011. Prospects for imaging-related biomarkers of human epileptogenesis: a critical review. *Biomark Med*, 5(5), pp.599–606.

- Gotman, J., 1999. Automatic detection of seizures and spikes. *J Clin Neurophysiol*, 16(2), pp.130–40.
- Gotman, J., 1976. *Experiments in the automation and quantification of EEG interpretation localized brain lesions and epilepsy*. McGill University.
- Gotman, J. & Wang, L.Y., 1991. State-dependent spike detection: concepts and preliminary results. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 79(1), pp.11–9.
- Grouiller, F., Vercueil, L., Krainik, A., Segebarth, C., Kahane, P. & David, O., 2007. A comparative study of different artefact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. *Neuroimage*, 38(1), pp.124–37.
- Guedes de Oliveira, P., Queiroz, C. & Lopes da Silva, F.H., 1983. Spike detection based on a pattern recognition approach using a microcomputer. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 56(1), pp.97–103.
- Guelpa, G. & Marie, A., 1911. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire. *Rev Ther Médico-Chirurgicale*, 78, pp.8–13.
- Heinrich, C., Lähteinen, S., Suzuki, F., Laharie, A.-M., Huber, S., Häussler, U., Haas, C., Larmet, Y., Castren, E. & Depaulis, A., 2011. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 42(1), pp.35–47.
- Heinrich, C., Nitta, N., Flubacher, A., Müller, M., Fahrner, A., Kirsch, M., Freiman, T., Suzuki, F., Depaulis, A., Frotscher, M. & Haas, C., 2006. Reelin deficiency and displacement of mature neurons, but not neurogenesis, underlie the formation of granule cell dispersion in the epileptic hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 26(17), pp.4701–13.
- Hinkley, D. V., 1971. Inference about the change-point from cumulative sum tests. *Biometrika*, 58(3), pp.509–523.
- Huberfeld, G., Wittner, L., Clemenceau, S., Baulac, M., Kaila, K., Miles, R. & Rivera, C., 2007. Perturbed chloride homeostasis and GABAergic signaling in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 27(37), pp.9866–73.
- Jansen, B.H. & Rit, V.G., 1995. Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns. *Biol Cybern*, 73(4), pp.357–66.
- Jefferys, J.G.R., Menendez de la Prida, L., Wendling, F., Bragin, A., Avoli, M., Timofeev, I. & Lopes da Silva, F.H., 2012. Mechanisms of physiological and epileptic HFO generation. *Prog Neurobiol*, 98(3), pp.250–64.
- Jensen, F.E., Applegate, C.D., Holtzman, D., Belin, T.R. & Burchfiel, J.L., 1991. Epileptogenic effect of hypoxia in the immature rodent brain. *Ann Neurol*, 29(6), pp.629–37.

- Jupp, B., Williams, J., Binns, D., Hicks, R.J., Cardamone, L., Jones, N., Rees, S. & O'Brien, T.J., 2012. Hypometabolism precedes limbic atrophy and spontaneous recurrent seizures in a rat model of TLE. *Epilepsia*, 53(7), pp.1233–44.
- Kharatishvili, I., Sierra, A., Immonen, R.J., Gröhn, O.H.J. & Pitkänen, A., 2009. Quantitative T2 mapping as a potential marker for the initial assessment of the severity of damage after traumatic brain injury in rat. *Exp Neurol*, 217(1), pp.154–64.
- Khawaled, R., Bruening-Wright, A., Adelman, J.P. & Maylie, J., 1999. Bicuculline block of small-conductance calcium-activated potassium channels. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 438(3), pp.314–21.
- Kloeden, P.E. & Platen, E., 1992. *Numerical Solution of Stochastic Differential Equations (Stochastic Modelling and Applied Probability)* First., Springer.
- Koh, J.Y., Goldberg, M.P., Hartley, D.M. & Choi, D.W., 1990. Non-NMDA receptor-mediated neurotoxicity in cortical culture. *J Neurosci*, 10(2), pp.693–705.
- Kwan, P. & Brodie, M.J., 2000. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 342(5), pp.314–9.
- Larousse, 2012. épilepsie. Available at: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/épilepsie/30424> [Accessed December 11, 2012].
- Lauterbur, P.C., 1973. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, 242(5394), pp.190–191.
- Lévesque, M., Bortel, A., Gotman, J. & Avoli, M., 2011. High-frequency (80-500Hz) oscillations and epileptogenesis in temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 42(3), pp.231–41.
- Li, G., Wang, S.-W., Rabitz, H., Wang, S. & Jaffé, P., 2002. Global uncertainty assessments by high dimensional model representations (HDMR). *Chemical Engineering Science*, 57(21), pp.4445–4460.
- Lipton, S.A. & Rosenberg, P.A., 1994. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med*, 330(9), pp.613–22.
- Lopes da Silva, F.H., Hoeks, A., Smits, H. & Zetterberg, L.H., 1974. Model of brain rhythmic activity. The alpha-rhythm of the thalamus. *Kybernetik*, 15(1), pp.27–37.
- Lopes da Silva, F.H., Van Hulten, K., Lommen, J.G., Storm van Leeuwen, W., Van Veelen, C.W. & Vliegthart, W., 1977. Automatic detection and localization of epileptic foci. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 43(1), pp.1–13.
- Lopes da Silva, F.H., Van Rotterdam, A., Barts, P., Van Heusden, E. & Burr, W., 1976. Models of neuronal populations: the basic mechanisms of rhythmicity. *Prog Brain Res*, 45, pp.281–308.

- Löscher, W. & Brandt, C., 2010. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. *Pharmacol Rev*, 62(4), pp.668–700.
- Löscher, W. & Schmidt, D., 2011. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*, 52(4), pp.657–78.
- Van Luijckelaar, E.L. & Coenen, A.M., 1986. Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci Lett*, 70(3), pp.393–7.
- Matsumoto, H. & Ajmone-Marsan, C., 1964. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. *Exp Neurol*, 9(4), pp.286–304.
- McIntosh, T.K., Vink, R., Noble, L., Yamakami, I., Fernyak, S., Soares, H. & Faden, A.L., 1989. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a lateral fluid-percussion model. *Neuroscience*, 28(1), pp.233–44.
- Meier, R., Häussler, U., Aertsen, A., Deransart, C., Depaulis, A. & Egert, U., 2007. Short-term changes in bilateral hippocampal coherence precede epileptiform events. *Neuroimage*, 38(1), pp.138–49.
- Molae-Ardekani, B., Márquez-Ruiz, J., Merlet, I., Leal-Campanario, R., Gruart, A., Sánchez-Campusano, R., Birot, G., Ruffini, G., Delgado-García, J.-M. & Wendling, F., 2012. Effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on cortical activity: A computational modeling study. *Brain Stimul*.
- Nadler, J. V., 1981. Minireview. Kainic acid as a tool for the study of temporal lobe epilepsy. *Life Sci*, 29(20), pp.2031–42.
- Nashef, L. & Sander, J.W., 1996. Sudden unexpected deaths in epilepsy--where are we now? *Seizure*, 5(3), pp.235–8.
- Nehlig, A., 2011. Hippocampal MRI and other structural biomarkers: experimental approach to epileptogenesis. *Biomark Med*, 5(5), pp.585–97.
- Nemri, A., 2010. Santiago Ramón y Cajal. *Scholarpedia*, 5(12), p.8577.
- Nunez, P.L., 1981. A study of origins of the time dependencies of scalp EEG: i--theoretical basis. *IEEE Trans Biomed Eng*, 28(3), pp.271–80.
- O'Keefe, J. & Dostrovsky, J., 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*, 34(1), pp.171–5.
- Ozdamar, O. & Kalayci, T., 1998. Detection of spikes with artificial neural networks using raw EEG. *Comput Biomed Res*, 31(2), pp.122–42.
- Page, E.S., 1954. Continuous inspection schemes. *Biometrika*, 41(1-2), pp.100–115.
- Paglioli, Eliseu, Palmini, A., Paglioli, Eduardo, Da Costa, J.C., Portuguese, M., Martinez, J. V., Calcagnotto, M.E., Hoefel, J.R., Raupp, S. & Barbosa-Coutinho, L., 2004. Survival

- analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 45(11), pp.1383–91.
- Paxinos, G. & Franklin, K.B.J., 2001. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates* Second Edi., Academic Press.
- Pinsky, P.F. & Rinzel, J., 1994. Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced Traub model for CA3 neurons. *J Comput Neurosci*, 1(1-2), pp.39–60.
- Pitkänen, A., 2010. Therapeutic approaches to epileptogenesis--hope on the horizon. *Epilepsia*, 51 Suppl 3, pp.2–17.
- Pitkänen, A. & Lukasiuk, K., 2011. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol*, 10(2), pp.173–86.
- Pitkänen, A., Schwartzkroin, P.A. & Moshé, S.L. eds., 2005. *Models of Seizures and Epilepsy* 1st ed., Academic Press.
- Purcell, E., Torrey, H. & Pound, R., 1946. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, 69(1-2), pp.37–38.
- Rabitz, H. & Aliş, Ö.F., 1999. General foundations of high-dimensional model representations. *J Math Chem*, 25(2-3), pp.197–233.
- Ramón y Cajal, S., 1909. *Histologie du système nerveux de l'homme & des vertébrés*. Édition fr., Paris: Maloine.
- Riban, V., Boullieret, V., Pham-Lê, B.T., Fritschy, J.-M., Marescaux, C. & Depaulis, A., 2002. Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*, 112(1), pp.101–11.
- Robinson, P.A., Loxley, P.N., O'Connor, S.C. & Rennie, C.J., 2001. Modal analysis of corticothalamic dynamics, electroencephalographic spectra, and evoked potentials. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 63(4 Pt 1), p.041909.
- Roper, S.N., 1998. In utero irradiation of rats as a model of human cerebrocortical dysgenesis: a review. *Epilepsy Res*, 32(1-2), pp.63–74.
- Roux, E. & Borrel, A., 1898. Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. *Ann Inst Pasteur*, 4, pp.225–239.
- Sagher, O., 2012. Editorial: Epilepsy surgery. *J Neurosurg*.
- Salami, P., Lévesque, M., Gotman, J. & Avoli, M., 2012. A comparison between automated detection methods of high-frequency oscillations (80-500 Hz) during seizures. *J Neurosci Methods*, 211(2), pp.265–71.
- Saltelli, A., 2002. Making best use of model evaluations to compute sensitivity indices. *Computer Physics Communications*, 145(2), pp.280–297.

- Saltzberg, B., Lustick, L.S. & Heath, R.G.*, 1971. Detection of focal depth spiking in the scalp EEG of monkeys. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 31(4), pp.327–33.
- Semah, F., Picot, M.C., Adam, C., Broglin, D., Arzimanoglou, A., Bazin, B., Cavalcanti, D. & Baulac, M.*, 1998. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*, 51(5), pp.1256–62.
- Senhadji, L.*, 1993. *Approche multirésolution pour l'analyse des signaux non stationnaires*. Université de Rennes 1.
- Senhadji, L., Dillenseger, J.-L., Wendling, F., Rocha, C. & Kinie, A.*, 1995. Wavelet analysis of EEG for three-dimensional mapping of epileptic events. *Ann Biomed Eng*, 23(5), pp.543–52.
- Senhadji, L. & Wendling, F.*, 2002. Epileptic transient detection: wavelets and time-frequency approaches. *Neurophysiol Clin*, 32(3), pp.175–92.
- Shinnar, S., Hesdorffer, D.C., Nordli, D.R., Pellock, J.M., O'Dell, C., Lewis, D. V, Frank, L.M., Moshé, S.L., Epstein, L.G., Marmarou, A. & Bagiella, E.*, 2008. Phenomenology of prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. *Neurology*, 71(3), pp.170–6.
- Simon, J.R., Contrera, J.F. & Kuhar, M.J.*, 1976. Binding of [3H] kainic acid, and analogue of Lglutamate, to brain membranes. *J Neurochem*, 26(1), pp.141–7.
- Simonato, M., Löscher, W., Cole, A.J., Dudek, F.E., Engel, J., Kaminski, R.M., Loeb, J.A., Scharfman, H., Staley, K.J., Velíšek, L. & Klitgaard, H.*, 2012. Finding a better drug for epilepsy: Preclinical screening strategies and experimental trial design. *Epilepsia*, 53(11), pp.1860–1867.
- Sobol', I.*, 2001. Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates. *Mathematics and Computers in Simulation*, 55(1-3), pp.271–280.
- Soltesz, I. & Staley, K.J. eds.*, 2008. *Computational Neuroscience in Epilepsy* 1st ed., Academic Press.
- Staba, R.J. & Bragin, A.*, 2011. High-frequency oscillations and other electrophysiological biomarkers of epilepsy: underlying mechanisms. *Biomark Med*, 5(5), pp.545–56.
- Staley, K.J.*, 2008. Does plasticity of the GABA(A) reversal potential contribute to epileptogenesis? *Epilepsy Curr*, 8(4), pp.107–10.
- Stephen, L.J., Kwan, P. & Brodie, M.J.*, 2001. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*, 42(3), pp.357–62.
- Suffczynski, P., Wendling, F., Bellanger, J.-J. & Lopes da Silva, F.H.*, 2006. Some insights into computational models of (patho)physiological brain activity. *Proceedings of the IEEE*, 94(4), pp.784–804.

- Suzuki, F., Guilhem, D., Junier, M.P., Sørensen, J.C. & Onteniente, B., 1995. Morphogenetic effect of kainate on adult hippocampal neurons associated with a prolonged expression of brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience*, 64(3), pp.665–74.
- Suzuki, F., Heinrich, C., Boehrer, A., Mitsuya, K., Kurokawa, K., Matsuda, M. & Depaulis, A., 2005. Glutamate Receptor Antagonists and Benzodiazepine Inhibit the Progression of Granule Cell Dispersion in a Mouse Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Cell*, 46(2), pp.193–202.
- Talairach, J., Bancaud, J., Bonis, A., Szikla, G. & Tournoux, P., 1962. Functional stereotaxic exploration of epilepsy. *Confin Neurol*, 22, pp.328–31.
- Talairach, J., Bancaud, J., Szikla, G., Bonis, A., Geier, S. & Vedrenne, C., 1974. Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthodologie stéréotaxique et résultats opératoires. *Neurochirurgie*, 20 Suppl 1, pp.1–240.
- Temkin, N.R., 2009. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia*, 50 Suppl 2, pp.10–3.
- De Tisi, J., Bell, G.S., Peacock, J.L., McEvoy, A.W., Harkness, W.F.J., Sander, J.W. & Duncan, J.S., 2011. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet*, 378(9800), pp.1388–95.
- Tokuhara, D., Sakuma, S., Hattori, H., Matsuoka, O. & Yamano, T., 2007. Kainic acid dose affects delayed cell death mechanism after status epilepticus. *Brain Dev*, 29(1), pp.2–8.
- Traub, R.D., Wong, R.K., Miles, R. & Michelson, H., 1991. A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances. *J Neurophysiol*, 66(2), pp.635–50.
- Tremblay, É. & Ben-Ari, Y., 1984. Usefulness of parenteral kainic acid as a model of temporal lobe epilepsy. *Revue d'électroencéphalographie et de neurophysiologie clinique*, 14(3), pp.241–6.
- Turski, W.A., Cavalheiro, E.A., Schwarz, M., Czuczwar, S.J., Kleinrok, Z. & Turski, L., 1983. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav Brain Res*, 9(3), pp.315–35.
- Velasco, A.L., Wilson, C.L., Babb, T.L. & Engel, J., 2000. Functional and anatomic correlates of two frequently observed temporal lobe seizure-onset patterns. *Neural Plast*, 7(1-2), pp.49–63.
- Vergnes, M., Marescaux, C., Micheletti, G., Reis, J., Depaulis, A., Rumbach, L. & Warter, J.M., 1982. Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized non-convulsive epilepsy. *Neurosci Lett*, 33(1), pp.97–101.
- Vincent, P. & Mulle, C., 2009. Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity. *Neuroscience*, 158(1), pp.309–23.

- Van Vliet, E.A., Forte, G., Holtman, L., Den Burger, J.C.G., Sinjewel, A., De Vries, H.E., Aronica, E. & Gorter, J.A., 2012. Inhibition of mammalian target of rapamycin reduces epileptogenesis and blood-brain barrier leakage but not microglia activation. *Epilepsia*, 53(7), pp.1254–63.
- Wendling, F., 2008. Computational models of epileptic activity: a bridge between observation and pathophysiological interpretation. *Expert Rev Neurother*, 8(6), pp.889–96.
- Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, J.-J. & Chauvel, Patrick, 2002. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *Eur J Neurosci*, 15(9), pp.1499–508.
- Wendling, F., Bartolomei, F., Mina, F., Huneau, C. & Benquet, P., 2012. Interictal spikes, fast ripples and seizures in partial epilepsies - combining multi-level computational models with experimental data. *Eur J Neurosci*, 36(2), pp.2164–77.
- Wendling, F., Bartolomei, F. & Senhadji, L., 2009. Spatial analysis of intracerebral electroencephalographic signals in the time and frequency domain: identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, 367(1887), pp.297–316.
- Wendling, F., Bellanger, J.-J., Bartolomei, F. & Chauvel, Patrick, 2000. Relevance of nonlinear lumped-parameter models in the analysis of depth-EEG epileptic signals. *Biol Cybern*, 83(4), pp.367–78.
- Wheless, J.W., 2008. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 49 Suppl 8, pp.3–5.
- White, A.M., Williams, P.A., Hellier, J.L., Clark, S., Dudek, F.E. & Staley, K.J., 2010. EEG spike activity precedes epilepsy after kainate-induced status epilepticus. *Epilepsia*, 51(3), pp.371–83.
- Wieser, H.-G., Bl, I., Boon, P., Chauvel, Patrick, Cendes, F., Lanorelle, N. De, Engel, J., Halasz, P., Hauser, W.A., Heinemann, U., Henry, T., Jackson, G., Knowlton, R.C., Otto, H., Onat, F.Y., Ozkara, C., Taylor, D., Spreafico, R., Spencer, D.D., et al., 2004. *Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis*,
- Williamson, P.D., French, J.A., Thadani, V.M., Kim, J.-H., Novelly, R.A., Spencer, S.S., Spencer, D.D. & Mattson, R.H., 1993. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol*, 34(6), pp.781–7.
- Wilson, H.R. & Cowan, J.D., 1972. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophys J*, 12(1), pp.1–24.
- Wilson, S.B., Turner, C.A., Emerson, R.G. & Scheuer, M.L., 1999. Spike detection II: automatic, perception-based detection and clustering. *Clin Neurophysiol*, 110(3), pp.404–11.
- Wright, J.J. & Liley, D.T., 1995. Simulation of electrocortical waves. *Biol Cybern*, 72(4), pp.347–56.

- Wu, J., 1991. Microscopic model for selective permeation in ion channels. *Biophys J*, 60(1), pp.238–51.
- Yeung, L.C., Shouval, H.Z., Blais, B.S. & Cooper, L.N., 2004. Synaptic homeostasis and input selectivity follow from a calcium-dependent plasticity model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(41), pp.14943–8.
- Yoon, K.-W., Covey, D.F. & Rothman, S.M., 1993. Multiple mechanisms of picrotoxin block of GABA-induced currents in rat hippocampal neurons. *J Physiol*, 464, pp.423–39.
- Zetterberg, L.H., Kristiansson, L. & Mossberg, K., 1978. Performance of a model for a local neuron population. *Biol Cybern*, 31(1), pp.15–26.
- Ziehn, T. & Tomlin, A.S., 2009. GUI-HDMR – A software tool for global sensitivity analysis of complex models. *Environmental Modelling & Software*, 24(7), pp.775–785.
- Zijlmans, M., Jiruska, P., Zelmann, R., Leijten, F.S.S., Jefferys, J.G.R. & Gotman, J., 2012. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Ann Neurol*, 71(2), pp.169–78.

Table des abréviations et sigles

CA(1, 2, 3)	Différentes parties (1, 2 et 3) de la Corne d'Ammon
DHP	Décharge hippocampique paroxystique
EEG	Électroencéphalographie, ou parfois électroencéphalogramme
EMLT	Épilepsie mésiale du lobe temporal
GD	Gyrus denté
KA	Acide kaïnique
KA-IH	Désigne le modèle <i>in vivo</i> d'épilepsie chez la souris obtenue par une injection intra-hippocampique d'acide kaïnique.
LFP	Potentiel de champ local (ang. : <i>Local Field Potential</i>)
PES	Pointes épileptiques sporadiques
PTX	Picrotoxine
SEEG	Stéréo-électroencéphalographie
str. pyr.	<i>Stratum pyramidale</i> : couche pyramidale
str. rad.	<i>Stratum radiatum</i> : couche radiale

Table de figures

Figure 1.1 - Révision de la Terminologie et de l'Organisation des Crises 2010.	14
Figure 1.2 - Révision de la Terminologie et de l'Organisation des Épilepsies 2010.	15
Figure 1.3 - Brochure explicative pour les patients épileptiques (Eisai 2011).	17
Figure 1.4 - Électroencéphalogramme de scalp enregistré dans un service hospitalier.	18
Figure 1.5 - IRM cérébrales d'un patient présentant une sclérose hippocampique.	19
Figure 1.6 - Imageries fonctionnelles du cerveau.	20
Figure 1.7 - La formation hippocampique.	21
Figure 1.8 - Crises typiques d'EMLT.	23
Figure 3.1 - Formation hippocampique chez la souris.	37
Figure 3.2 - EEG enregistrés pendant l'état de mal.	39
Figure 3.3 - Échelle de Heinrich des décharges épileptiques.	40
Figure 3.4 - <i>Fast Ripples</i> et ondes-pointues.	41
Figure 3.5 - Électrodes utilisées en expérimentation animale.	42
Figure 3.6 - Système d'enregistrement.	44
Figure 3.7 - Modifications histologiques.	45
Figure 3.8 - Signal LFP et spectrogramme d'une décharge hippocampique paroxystique.	46
Figure 3.9 - Signal LFP et spectrogramme d'une crise convulsive.	46
Figure 3.10 - Décharges d'ondes-pointues et <i>Fast Ripples</i>	47
Figure 3.11 - Pointes épileptiques sporadiques (PES) chez la souris et chez l'homme.	48
Figure 3.12 - Traces des électrodes dans l'hippocampe et signaux LFP associés.	49
Figure 4.1 - Différentes activités de fond.	53
Figure 4.2 - Signaux et spectrogrammes de pointes sporadiques seules.	54
Figure 4.3 - Réponse impulsionnelle fini utilisée pour le filtrage.	59
Figure 4.4 - Chronogrammes de la méthode de détection automatique.	63
Figure 4.5 - Fenêtre sigmoïdale.	64
Figure 4.6 - Intégration d'une pointe dans un signal d'activité de fond.	65
Figure 4.7 - Courbes ROC du détecteur POSPIK pour différentes bandes passantes.	66
Figure 4.8 - Quatre fenêtres temporelles pour le filtrage.	67
Figure 4.9 - Courbes ROC du détecteur POSPIK pour différentes fenêtres temporelles.	68
Figure 4.10 - Pointes intervenants durant les décharges.	69
Figure 4.11 - Vue détaillée de PES typiques.	70
Figure 4.12 - Segmentation d'une PES.	71
Figure 4.13 - Composantes et caractéristiques d'une PES typique.	72
Figure 4.14 - Évolution des fréquences moyennes des PES.	74
Figure 4.15 - Pointes moyennes pendant l'épileptogenèse.	75
Figure 4.16 - Évolution des caractéristiques de la pointe.	76
Figure 4.17 - Évolution des caractéristiques de l'onde.	77
Figure 4.18 - Évolution des caractéristiques du rebond.	78
Figure 5.1 - Différents niveaux de détail de la modélisation biomathématique neuronale.	82
Figure 5.2 - Schéma fonctionnel d'une sous-population neuronale.	84
Figure 5.3 - Schéma du modèle à deux sous-populations.	85

Figure 5.4 - Réponses synaptiques.....	87
Figure 5.5 - Fonction sigmoïde du modèle de population.....	88
Figure 5.6 - Activité de base du modèle.....	92
Figure 5.7 - Activité paroxystique du modèle.....	93
Figure 5.8 - Pointes épileptiques : simulée et réelles.....	93
Figure 5.9 - Exemples de pointes simulées.....	94
Figure 5.10 - Cas limites des PES simulées.....	95
Figure 5.11 - Représentation de l'influence des paramètres sur l'amplitude de la pointe.....	96
Figure 5.12 - Représentation de l'influence des paramètres sur l'aire de l'onde.....	97
Figure 5.13 - Morphologie des PES simulées en fonction du taux d'inhibition.....	99
Figure 5.14 - Stabilité du modèle en fonction du taux d'inhibition.....	100
Figure 5.15 - Changements morphologiques des PES après injection de PTX <i>in vivo</i>	102
Figure 5.16 - Modèle de pointes épileptiques dans des tranches d'hippocampes de rats.....	103
Figure 5.17 - Influence de la bicuculline sur la morphologie des pointes épileptiques.....	104

Table des matières

RÉSUMÉ	1
ABSTRACT	3
REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
INTRODUCTION GÉNÉRALE	9
CHAPITRE 1 CONTEXTE : L'ÉPILEPSIE	11
1 L'épilepsie	11
1.1 Définition et généralités	11
1.2 Classification des épilepsies	13
2 Prise en charge clinique : modalités thérapeutiques et diagnostiques	15
2.1 Traitements : suppression ou réduction de la fréquence des crises	15
2.2 Modalités diagnostiques pour l'épilepsie	17
3 L'épilepsie mésiale du lobe temporal (EMLT) avec sclérose hippocampique (SH)	21
3.1 Quelques notions anatomo-fonctionnelles sur la formation hippocampique	21
3.2 Syndrome électro-clinique et anomalies structurelles	22
4 De l'ictogénèse à l'épileptogénèse	24
4.1 Approches palliatives contre préventives	24
4.2 Quels biomarqueurs de l'épileptogénèse ?	25
4.3 De la nécessité d'utiliser des modèles expérimentaux	27
CHAPITRE 2 OBJECTIF ET FORMALISATION DU PROBLÈME	29
1 Objectif : identification/interprétation de marqueurs dans les signaux électrophysiologiques liés à l'installation progressive de l'épilepsie dans un modèle animal	29
2 Formalisation du problème	30
CHAPITRE 3 MODÈLE ANIMAL D'ÉPILEPSIE MÉSIALE DU LOBE TEMPORAL	33
1 Les modèles murins <i>in vivo</i> d'épilepsie	33
1.1 Modèles innés	34
1.2 Modèles acquis	35

1.3	Éthique animale	36
2	Le modèle « kainate » intra-hippocampique chez la souris	36
2.1	Acide kaïnique et récepteurs kainate	36
2.2	Description du modèle KA-IH	37
2.3	Modifications structurelles	38
2.4	Marqueurs électrophysiologiques	38
3	Protocole expérimental pour le suivi de l'épileptogenèse	41
3.1	Animaux	41
3.2	Opération chirurgicale	42
3.3	Suivi des modifications électrophysiologiques	43
3.4	Relecture des signaux	44
3.5	Vérification histologique	44
4	Résultats	45
4.1	Modifications histologiques	45
4.2	Décharges hippocampiques paroxystiques (DHP) et crises convulsives	45
4.3	Marqueurs électrophysiologiques « silencieux ».	47
4.4	Position des électrodes et aspect du signal	48
5	Discussion	49
 CHAPITRE 4 DÉTECTION DES POINTES ÉPILEPTIQUES SPORADIQUES (PES) DANS LES SIGNAUX EEG INTRACÉRÉBRAUX ET CARACTÉRISATION DES CHANGEMENTS À LONG TERME		 51
1	Détection des pointes	51
1.1	Description des signaux traités et des événements transitoires recherchés	52
1.2	État de l'art sur les méthodes de détection	55
1.3	Proposition d'un détecteur spécifique des PES	57
1.4	Évaluation des performances	63
2	Caractérisation morphologique des PES	70
2.1	Description de la forme des PES	70
2.2	Segmentation automatique des PES	71
2.3	Les caractéristiques des composantes	72
3	Résultats sur le suivi pendant l'épileptogenèse	73
3.1	Fréquence d'occurrence PES	73
3.2	Évolution de la morphologie des PES	74
4	Discussion	78
 CHAPITRE 5 INTERPRÉTATION DES CHANGEMENTS MORPHOLOGIQUES DES POINTES ÉPILEPTIQUES BASÉE SUR UN MODÈLE BIOMATHÉMATIQUE		 81
1	Les modèles biomathématiques en neurosciences	82
1.1	Différentes approches de la modélisation en neurosciences	82
1.2	Les modèles de populations locales de neurones	83
2	Modélisation proposée pour les pointes épileptiques	84
2.1	Modèle d'une population neuronale de CA1	85
2.2	Simulation de l'activité du modèle	89
2.3	Activités simulées	92

3	Effets des paramètres sur la morphologie des PES	95
3.1	Méthode automatique d'analyse de la sensibilité	95
3.2	Résultats sur la pointe	96
3.3	Résultats sur l'onde	97
4	Vérification expérimentale du lien entre l'onde et le degré d'inhibition	100
4.1	Blocage <i>in vivo</i> des récepteurs GABA _A chez des souris épileptiques	101
4.2	Blocage <i>in vitro</i> des récepteurs GABA _A sur tranches organotypiques d'hippocampe	102
5	Discussion	104
	CONCLUSION & PERSPECTIVES	107
	BIBLIOGRAPHIE	109
	TABLE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES	121
	TABLE DE FIGURES	123
	TABLE DES MATIÈRES	125
	PUBLICATIONS ASSOCIÉES	129
	Articles de revues	129
	Articles de conférences	129
	ANNEXES	131
	ANNEXE 1 COLORATION DE NISSL : PROTOCOLE UTILISÉ	133
1	Préparation du Crésyl violet :	133
2	Coloration des coupes :	133
3	Référence	133
	ANNEXE 2 MODÈLE BI-EXPONENTIEL DE RÉPONSE SYNAPTIQUE	135
1	Paramètres de forme de la bi-exponentielle	135
2	Mise sous forme d'équation différentielle	136
3	Référence	136
	ANNEXE 3 BASE THÉORIQUE DE L'ANALYSE DE SENSIBILITÉ BASÉE SUR LA VARIANCE	137
1	Analyse de sensibilité basée sur la variance	137
2	Références	138

Publications associées

Articles de revues

Huneau C, Benquet P, Dieuset G, Biraben A, Martin B, Wendling F, 2013. Shape features of epileptic spikes are a marker of epileptogenesis in mice. *Epilepsia*. (sous presse).

Articles de conférences

Huneau C, Benquet P, Biraben A, Martin B, Wendling F, 2013. Détection et modélisation biomathématique d'événements transitoires dans l'EEG pendant l'installation d'une épilepsie chez la souris. *Colloque GRETSI - Brest*.

Huneau C, Demont-Guignard S, Biraben A, Benquet P, Martin B, Wendling F, 2011. Pointes épileptiques : biomarqueurs de l'épileptogénèse ? *Colloque RITS (Recherche en Imagerie et Technologies pour la Santé) - Rennes*.

Huneau C, Demont-Guignard S, Benquet P, Martin B, Wendling F, 2010. Time-domain features of epileptic spikes as potential bio-markers of the epileptogenesis process. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2010:6007-6010*.

Annexes

ANNEXE 1 COLORATION DE NISSL : PROTOCOLE UTILISÉ	133
ANNEXE 2 MODÈLE BI-EXPONENTIEL DE RÉPONSE SYNAPTIQUE	135
ANNEXE 3 BASE THÉORIQUE DE L'ANALYSE DE SENSIBILITÉ BASÉE SUR LA VARIANCE	137

Annexe 1

Coloration de Nissl : protocole utilisé

1 Préparation du Crésyl violet :

- Diluer 2 g de Crésyl violet acétate dans 400 ml d'eau ultra-pure (mQ)
- Bien agiter
- Conserver dans une bouteille opaque à la lumière (emballée de papier d'aluminium)
- Laisser reposer au moins 24 heures
- Filtrer avant utilisation

2 Coloration des coupes :

Placer les lames dans un panier qui sera trempé successivement dans les bains suivant pendant les durées indiquées.

1) Crésyl	8 min
2) H ₂ O distillée	rinçage
3) Ethanol 50 %	1 min
4) Ethanol 70 %	1 min
5) Ethanol 95 %	1 min
6) Ethanol 95 %	1 min
7) Ethanol 100 %	1 min
8) Ethanol 100 %	1 min
9) Butan-1-ol	8 min
10) Butan-1-ol	8 min

Ensuite, monter entre lames et lamelles avec du Roti®-Histokitt II (CARL ROTH).

3 Référence

Banny, T.M. & Clark, G., 1950. The new domestic cresyl echt violet. Stain Technol, 25(4), pp.195–6.

Annexe 2

Modèle bi-exponentiel de réponse synaptique

Cette annexe est dédiée à la description de la fonction bi-exponentielle utilisée pour modéliser le transfert synaptique, qu'il soit inhibiteur ou excitateur, dans une population neuronale. Elle décrit les différents paramètres et leur influence sur la forme de la réponse synaptique ; et détaille le calcul permettant d'écrire ce transfert synaptique sous forme d'un système d'équations différentielles du premier ordre.

$$h(t) = \gamma(\lambda_1, \lambda_2) \lambda_1 \frac{e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t}}{\lambda_1 - \lambda_2} \Theta(t)$$

1 Paramètres de forme de la bi-exponentielle

La forme des potentiels post-synaptiques (PPS) peut être décrite par leur amplitude, et les temps de montée et de descente. Ces caractéristiques sont paramétrées par les valeurs λ_1 et λ_2 . Les équations suivants sont tirées de l'annexe de l'article (*Molae-Ardekani et al. 2012*).

L'amplitude Λ apparaît dans l'équation lorsque l'on fait ressortir le facteur de normalisation γ , dont l'équation est donnée ci-dessous.

$$\gamma(\lambda_1, \lambda_2) = \begin{cases} \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2}\right)^{\frac{\lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2}} & \text{si } \lambda_1 \neq \lambda_2 \\ \exp(1) & \text{sinon} \end{cases}$$

Le temps de montée t_m correspond au temps pour atteindre le maximum, alors que le temps de descente t_d est la durée, depuis le sommet, nécessaire pour que la courbe décroisse jusqu'à 37 % de l'amplitude maximum Λ . Dans la fonction bi-exponentielle, les temps de montée et de descente, peuvent être réglés indépendamment l'un de l'autre.

$$t_m = \frac{\ln\left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2}\right)}{\lambda_1 - \lambda_2}$$

$$t_d = t_m \left(0,90211 + 2 \frac{\sinh\left(\ln\left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2}\right)\right)}{\ln\left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2}\right)} + 0,30538 \frac{\tanh\left(0,7992 \times \ln\left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2}\right)\right)}{\ln\left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2}\right)} \right)$$

2 Miae aoua forme d'équation différentielle

Le modèle de transfert synaptique utilisé transforme une densité de potentiels d'action afférents u en un PPS v . Mathématiquement, cela correspond à un filtre passe-bas dont la réponse impulsionnelle h admet une transformée de Laplace H , qui constitue la fonction de transfert du filtre (p indique la variable de Laplace).

$$H(p) = \gamma \lambda_1 \frac{1}{(p + \lambda_1)(p + \lambda_2)}$$

On peut alors écrire la relation suivante reliant les transformées de Laplace de l'entrée et de la sortie, U et V .

$$p^2V(p) + (\lambda_1 + \lambda_2)pV(p) + \lambda_1\lambda_2V(p) = \gamma\lambda_1U(p)$$

Ce calcul aboutit à une équation différentielle du deuxième ordre.

$$\ddot{v}(t) + (\lambda_1 + \lambda_2)\dot{v}(t) + \lambda_1\lambda_2v(t) = \gamma\lambda_1u(t)$$

L'introduction d'une troisième variable ramène ce problème au système d'équations différentielles du premier ordre qui a été utilisé dans cette thèse.

$$\begin{cases} \dot{v}_1 = v_2 \\ \dot{v}_2 = \gamma\lambda_1u - (\lambda_1 + \lambda_2)v_2 - \lambda_1\lambda_2v_1 \end{cases}$$

3 Référence

Molae-Ardekani, B. et al., 2012. Effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on cortical activity: A computational modeling study. *Brain Stimul.*

Annexe 3

Base théorique de l'analyse de sensibilité basée sur la variance

Cette annexe est une traduction partielle de l'annexe de l'article de (Blanchard et al. 2011). Elle a pour objectif de donner les bases théoriques sur lesquelles est fondée la méthode d'analyse de sensibilité utilisée dans cette thèse.

1 Analyse de sensibilité basée sur la variance

Cette méthode est basée sur une décomposition de type ANOVA de la sortie du modèle (caractéristiques morphologiques étudiées). En considérant que chaque caractéristique est une fonction Φ non-linéaire d'un vecteur inconnu des paramètres θ , la décomposition ANOVA de Φ peut s'écrire :

$$\Phi(\theta) = \Phi_0 + \sum_i \Phi_i(\theta_i) \sum_{ij} \Phi_{ij}(\theta_i, \theta_j) + \dots + \Phi_{12\dots n}(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n)$$

Ici, le terme $\Phi_0 = \int \Phi(\theta)d\theta$ est la valeur moyenne de la sortie. Comme l'écrivent (Li et al. 2002), la fonction du premier ordre $\Phi_i(\theta_i)$ représente la contribution marginale du i -ème paramètre d'entrée θ_i à la caractéristique de sortie $\Phi(\theta)$. La fonction du second ordre $\Phi_{ij}(\theta_i, \theta_j)$ représente, quant à elle, la contribution conjointe de la paire (θ_i, θ_j) à la caractéristique considérée, et ainsi de suite jusqu'au dernier terme qui contient les résidus à l'ordre n (contribution conjointe de tous les paramètres d'entrée). Les variances marginales et conjointes (2nd ordre) sont données par :

$$\sigma_i = \int \Phi_i^2 d\theta_i$$

$$\sigma_{ij} = \int \Phi_{i,j}^2 d\theta_i d\theta_j$$

La variance totale de la sortie $\Phi(\theta)$ est donnée par $\sigma_T = \int \Phi^2(\theta)d\theta - \Phi_0^2$. On peut donc calculer, à partir de la première équation, la variance relative de chaque contribution par rapport à la variance totale σ_T de la sortie :

$$S_i = \frac{\sigma_i}{\sigma_T}, 1 \leq i \leq n$$

$$S_{ij} = \frac{\sigma_{ij}}{\sigma_T}, 1 \leq i \leq n, 1 \leq j \leq n, i \neq j$$

Les indices de sensibilité S_i et S_{ij} quantifient respectivement l'influence marginale du paramètre θ_i et l'influence conjointe des paramètres θ_i et θ_j sur la caractéristique morphologique étudiée. En pratique, la variance totale est facile à calculer, mais le calcul des nombreuses intégrales impliquées dans les variances marginales devient très difficile lorsque le nombre de paramètres d'entrée augmente. Sur ce point des améliorations peuvent être faites en utilisant des méthodes de types Monte Carlo (*Saltelli 2002 ; Sobol' 2001*) dans le but de maximiser le nombre d'échantillons sans trop augmenter le coût de calcul. Afin de réduire le nombre d'échantillons, (*Rabitz & Aliş 1999*) a proposé une approche alternative qui fait une approximation de la sortie grâce à des projections φ des fonctions Φ avant le calcul des indices de sensibilité. Ces projections peuvent être vues comme un méta-modèle représentant la sortie. Par exemple avec une représentation polynomiale, on peut démontrer que Φ_i et Φ_{ij} peuvent s'écrire comme des polynômes de ces projections :

$$\Phi_i(\theta_i) \approx \sum_{r=1}^k \alpha_r^i \varphi_r(\theta_i)$$

$$\Phi_{ij}(\theta_i, \theta_j) \approx \sum_{p=1}^l \sum_{q=1}^m \beta_{ij}^{pq} \varphi_p(\theta_i) \varphi_q(\theta_j)$$

Plus tard, (*Li et al. 2002*) ont amélioré cette méthode en montrant que dans le cas d'approximations polynomiales, on peut directement avoir accès aux variances marginales et conjointes :

$$\sigma_i \approx \sum_{r=1}^k (\alpha_r^i)^2$$

$$\sigma_{ij} \approx \sum_{p=1}^l \sum_{q=1}^m (\beta_{pq}^{ij})^2$$

2 Références

- Blanchard, S., Papadopoulo, T., Bénar, C.-G., Voges, N., Clerc, M., Benali, H., Warnking, J., David, O. & Wendling, F., 2011. Relationship between flow and metabolism in BOLD signals: insights from biophysical models. Brain Topogr, 24(1), pp.40–53.*
- Li, G., Wang, S.-W., Rabitz, H., Wang, S. & Jaffé, P., 2002. Global uncertainty assessments by high dimensional model representations (HDMR). Chemical Engineering Science, 57(21), pp.4445–4460.*
- Rabitz, H. & Aliş, Ö.F., 1999. General foundations of high-dimensional model representations. J Math Chem, 25(2-3), pp.197–233.*

Saltelli, A., 2002. Making best use of model evaluations to compute sensitivity indices. *Computer Physics Communications*, 145(2), pp.280–297.

Sobol', I., 2001. Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates. *Mathematics and Computers in Simulation*, 55(1-3), pp.271–280.