



HAL
open science

Étude du rôle perceptivo-mnésique du lobe temporal médial par les potentiels évoqués intracérébraux

Julien Krieg

► **To cite this version:**

Julien Krieg. Étude du rôle perceptivo-mnésique du lobe temporal médial par les potentiels évoqués intracérébraux. Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, 2016. Français. NNT : 2016LORR0302 . tel-01731232

HAL Id: tel-01731232

<https://theses.hal.science/tel-01731232>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



Ecole Doctorale BIOSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « sciences de la vie et de la santé »

par

Julien KRIEG

**Etude du rôle perceptivo-mnésique
du lobe temporal médial par les
potentiels évoqués intracérébraux.**

Membres du jury : Rapporteurs :

M. Maxime GUYE, MD, PhD, Professeur de biophysique, Faculté de médecine, CEMEREM-CNRS UMR 7339, Aix-Marseille Université, France.

M. Olivier DESPRES, Neuropsychologue, PhD, Professeur de psychologie, Faculté de psychologie de Strasbourg, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA) - UMR 7364 (CNRS / Uds), Université de Strasbourg, France.

Examineurs :

Mme Martine GAVARET, MD, PhD, Professeur de neurologie, Faculté de médecine, Inserm U894, Centre de psychiatrie et neurosciences, Université Paris Descartes, France.

Mme Valérie LOUIS-DORR, PhD, Professeur d'électronique et d'automatique, CRAN-CNRS UMR 7039, Université de Lorraine, France.

M. Louis-Georges MAILLARD, MD, PhD, Professeur de neurologie, Faculté de médecine, CRAN-CNRS UMR 7039, Université de Lorraine, France.

M. Christian-Georges BENAR, PhD, HDR en électronique et traitement du signal, INSERM UMRS 1106 Institut des Neurosciences et Systèmes (INS), Aix-Marseille Université, France.

Laboratoire de rattachement : Centre de Recherche en Automatique de Nancy, CRAN-CNRS UMR 7039.

*A ma tante Ghislaine Soulier, née Adam, que
j'ai toujours appelé « Tata Ghislaine ».*

CONTENU

Table 1: Liste des abréviations (en anglais)	8
INTRODUCTION	9
1-Introduction avec le cortex cérébral du mammifère.....	9
2- La connectivité cérébrale : ses principaux concepts	10
2.1 La connectivité structurelle, fonctionnelle et effective à l'échelle du neurone	10
2.2 La connectivité structurelle, fonctionnelle et effective à l'échelle d'une région cérébrale	12
2.3 La connectivité structurelle, fonctionnelle et effective à l'échelle du neurone par les stimulations électriques	16
2.4 La connectivité structurelle, fonctionnelle et effective à l'échelle d'une région cérébrale par les stimulations électriques	18
3- La connectivité effective par CCEPs.....	23
3.1 L'occurrence des potentiels évoqués comme un marqueur de connectivité effective	24
3.2 L'amplitude des potentiels évoqués comme un marqueur de connectivité effective	26
3.3 La latence des potentiels évoqués comme un marqueur de connectivité effective.....	27
Figure préliminaire :	30
4- La connectivité effective en électrophysiologie cognitive.....	31
5- Le lobe temporal et la voie visuelle ventrale.....	32
6- Objectifs	36
CHAPITRE 1 : MATERIELS ET METHODES	37
Partie 1 : Le modèle de connectivité effective occipito-temporal.....	37
1.1.1-Les Sujets.....	37
1.1.2-Placement des électrodes et enregistrements par SEEG.....	37
Table 2 : Caractéristiques des patients explorés (en anglais).	38
1.1.3-Régions d'intérêt (ROIs) de la cartographie effective	39
1.1.3.1 Le lobe temporal.....	39
Figure 1:.....	40
1.1.3.2 Le lobe occipital	40
1.1.4-Les paramètres de stimulation électrique	41
1.1.4.1 Quelle fréquence ?.....	41
1.1.4.2 Quelle intensité ?.....	41
1.1.4.3 Pulse monophasique ou bi-phasique ?.....	42
1.1.4.4 Quelle durée du pulse ?	42
1.1.4.5 Les paramètres de stimulations analysés dans cette étude	42

1.1.5 Simulation de la stimulation électrique théorique	43
1.1.5.1 Simulation de la réponse du filtre d'acquisition à la stimulation électrique théorique.....	43
Figure 2:.....	44
1.1.5.2 Estimation de la propagation de l'artefact de stimulation dans le tissu cérébral	45
Figure 3:.....	46
Partie 2 : Traitement des données	46
1.2.1 Choix des plots d'intérêt.....	46
Figure 4:.....	47
Table 3: Détails des plots enregistrés/stimulés dans chaque ROI et hémisphère pour chaque patient.....	48
Figure 5:.....	51
Figure 6:.....	52
Figure 7:.....	53
1.2.2 Analyse statistique de l'occurrence des CCEPs	53
Figure 8:.....	56
Figure 9:.....	58
Figure 10:.....	59
1.2.3 Calcul des poids de connectivité effective issu des caractéristiques du CCEP	60
1.2.3.1 Résumé des résultats pour chaque sujet.....	60
Figure 11:.....	61
1.2.3.2 Résumé des résultats dans le model occipito-temporal ipsilateral à travers les sujets	62
1.2.4 Construction des matrices de connectivité effective.....	63
1.2.5 Visualisation 3D du modèle de connectivité effective au sein du lobe temporal	64
Figure 12:.....	65
Partie 3 : Analyse des réseaux par la théorie des graphes	66
1.3.1 La centralité des nœuds (ROIs) et des arêtes (liens).....	66
1.3.2 La ségrégation fonctionnelle des nœuds	66
1.3.2.1 la modularité spectrale de Newman	66
1.3.2.2 Le within-module degree z-score et l'index de participation	67
1.3.3 Analyse statistique des mesures de la théorie des graphes	67
CHAPITRE 2 : RESULTATS.....	69
Partie 1 : Résultats des stimulations	69
2.1.1 Les matrices de connectivité globales bilatérales et seuillées	69
Figure 13:.....	70
Figure 14:.....	71

Figure 15:.....	73
Figure 16:.....	74
2.1.2 Modèle de connectivité effective ipsilatéral du lobe temporal	75
2.1.3 Resultats des stimulations du lobe temporal ipsilatéral	76
2.1.3.1. Distribution of elements in each matrix	76
Figure 17:.....	77
2.1.3.2. Independence of weights through matrices	78
Figure 18:.....	78
Table 4 : Effective connectivity weights (numerical) for OM, AM and LM.	79
For OM, the number of responsive explorations on the total number of explorations is shown into brackets for each value. For AM and LM, relative standard error through responsive explorations are shown into brackets.	79
Partie 2 : Résultats de la caractérisation des matrices de connectivité effective par les mesures de la théorie des graphes.....	80
2.2.1 Results on graph metrics applied on effective connectivity matrices.....	80
2.2.1.1 Centrality of nodes and edges.....	80
Figure 19:.....	80
Table 5: summary of results on centrality measures applied on the three connectivity matrices OM, AMnorm and LMnorm.	81
Figure 20:.....	82
Figure 21:.....	83
Figure 22:.....	84
Figure 23:.....	85
Figure 24:.....	86
2.2.1.1.1 Centrality of the temporal pole	87
Figure 25:.....	88
2.2.1.1.2 Centrality of the amygdala	89
Figure 26:.....	90
2.2.1.1.3 Centrality of the anterior hippocampus.....	91
Figure 27:.....	92
2.2.1.1.4 Centrality of the posterior hippocampus	93
Figure 28:.....	94
2.2.1.1.5 Centrality of the rhinal cortex	95
Figure 29:.....	96
2.2.1.1.6 Centrality of the posterior parahippocampal gyrus	97

Figure 30:.....	98
2.2.1.1.7 Centrality of the anterior fusiform gyrus	99
Figure 31:.....	100
2.2.1.1.8 Centrality of the posterior fusiform gyrus	101
Figure 32:.....	102
2.2.1.1.9 Centrality of the inferior temporal gyrus	103
Figure 33:.....	104
2.2.1.1.10 Centrality of the middle temporal gyrus	105
Figure 34:.....	106
2.2.1.1.11 Centrality of the superior temporal gyrus.....	107
Figure 35:.....	108
2.2.1.2 Fonctionnal segregation of nodes	109
Table 6: Summary of results on functional segregation measures applied on the three connectivity matrices OM, AMnorm and LMnorm.	109
2.2.1.2.1 Newman’s spectral modularity.....	110
Figure 36:.....	111
2.2.1.2.2 The within-module degree z-score in OM with the modularity of OM	112
2.2.1.2.3 The within-module degree z-score in AM _{norm} with the modularity of AM _{norm}	112
2.2.1.2.4 Participation index	112
Figure 37:.....	113
Figure 38:.....	114
CHAPITRE 3 : DISCUSSION	115
Partie 1 : Interprétation anatomo-fonctionnelle des caractéristiques des CCEPs	115
3.1.1 Interprétation anatomo-fonctionnelle de l’occurrence des CCEPs: cas particulier de l'amygdale (Am)	115
3.1.2 Interprétation anatomo-fonctionnelle de l’amplitude des CCEPs: cas particulier de l'hippocampe (AH / PH)	116
3.1.3 Interprétation anatomo-fonctionnelle de la latence des CCEPs	117
Partie 2 : Un modèle de connectivité effective	118
3.2.1 Indépendance et corrélation entre les caractéristiques des CCEPs	118
3.2.2 Interprétation de la distribution de probabilité de l’occurrence	119
3.2.3 Interprétation de la distribution de probabilité de l’amplitude.....	119
3.2.4 Interprétation de la distribution de probabilité de la latence	120
Partie 3 : Comparaison et interprétation des mesures de la théorie des graphes appliquées sur l'OM, AMnorm et LMnorm	121

3.3.1 La centralité des nœuds et des arêtes	121
3.3.1.1 Nœud NON central à travers les matrices: le gyrus temporal supérieur (T1)	121
3.3.1.2 Nœuds centraux au sein du lobe temporal: l'amygdale, l'hippocampe antérieur et le cortex rhinal	121
3.3.1.2.1 L'amygdale.....	121
3.3.1.2.2 Le cortex rhinal	122
3.3.1.2.3 L'hippocampe antérieur	123
3.3.2 Ségrégation fonctionnelle des nœuds en modules et nœuds d'interface entre les modules	125
3.3.2.1 la modularité spectrale de Newman	125
3.3.2.2 Les nœuds et arêtes dirigées à l'interface des modules fonctionnels	127
3.3.2.2.1 Le pôle temporal (TP) : une interface entre les structures temporales latérales polaires et ventrales médiales.....	127
3.3.2.2.2 Le gyrus temporal moyen (T2) : une interface entre les structures temporales ventrales médiales et latérales polaires	128
3.3.2.2.3 Le gyrus fusiform temporel antérieur (AT4) : une interface duale entre les structures médiales et néocorticales	128
3.3.2.2.4 La voie hippocampe postérieur / gyrus parahippocampique postérieur (PH / PT5) : une interface duale entre les structures médiales et néocorticales	129
Partie 4 : Limites et perspectives de cette étude	130
CONCLUSION	132
REMERCIEMENTS	133
REFERENCES	134
RESUME DE THESE	152
SUMMARY OF THE THESIS.....	152

TABLE 1: LISTE DES ABBREVIATIONS (EN ANGLAIS)

BA	Brodman Area
EEG	Electro-EncephaloGraphy
MEG	Magneto-EncephaloGraphy
SEEG	Stereo-Electro-EncephaloGraphy
ECoG	Electro-CorticoGraphy
CCEP	Cortico-Cortical Evoked Potential
ERP/EP	Event Related Potential/Evoked Potential
CT-scan	Computerized Tomography Scanner
MRI	Anatomical Magnetic Resonance Imaging
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
DTI	Diffusion Tensor Imaging
S1 to S16	Subject 1 to subject 16
S1bis	Second SEEG exploration in S1
DNE	Dysembryoplastic NeuroEpithelial tumour
ROI	Region Of Interest
TP	Temporal Pole
Am	Amygdala
AH	Anterior Hippocampus
PH	Posterior Hippocampus
AT5	Anterior parahippocampal gyrus (Rhinal cortex)
PT5	Posterior parahippocampal gyrus
AT4	Anterior Temporal fusiform gyrus
PT4	Posterior Temporal fusiform gyrus
T3	Inferior Temporal gyrus
T2	Middle Temporal gyrus
T1	Superior Temporal gyrus
N1	First significant component of the CCEP
OM	Occurrence Matrix (normalized by construction)
AM	Amplitude Matrix
AM _{norm}	Normalized Amplitude Matrix
LM	Latency Matrix
LM _{norm}	Normalized Latency Matrix
ECM	Effective Connectivity Model
Q	Coefficient of maximization (Newman's spectral modularity)
WMDZ	Within Module Degree Z-score
PI	Participation Index
OM-VM	Module ventral medial in the modularity of OM
OM-LP	Module lateral polar in the modularity of OM
AM-M	Module medial in the modularity of AM
AM-VLP	Ventral lateral polar subnetwork complementary to AM-M in the modularity of AM
R	Correlation Coefficient
RSD	Relative Standard Deviation
SE-TS	Standard Error Through Subjects (for one edge)
SE-TW	Standard Error Through Weights (for one node/ROI)
GOF	Goodness Of Fit
R ²	Coefficient of Determination (Square of the Correlation Coefficient)
RMSE	Root Mean Square Error

INTRODUCTION

1-INTRODUCTION AVEC LE CORTEX CEREBRAL DU MAMMIFERE

Le cortex cérébral des mammifères est constitué du néocortex (constituant 80% du cerveau humain, ne se retrouvant de manière infime chez le reptile ou l'oiseau) et l'allocortex subdivisé en archicortex (rhinencéphale chez le poisson, important dans le traitement olfactif) et en paléocortex (partie développée chez le reptile, comprenant chez l'homme, le gyrus parahippocampique et des noyaux centraux). Le néocortex est plissé, donnant un aspect de collines (circonvolution, gyrus) et de vallées (sillon, fissures) qui ont permis aux neuroanatomistes de le caractériser morphologiquement en deux hémisphères et/ou cinq lobes. Ainsi, on compte le lobe « occipital » intervenant dans la vision, « pariétal » intervenant dans la représentation de l'environnement par rapport à soi, les sensations somestésiques ainsi que le langage, « frontal » jouant un rôle dans la prise de décision, les relations sociales, la motricité ainsi que l'olfaction, « temporal » intervenant dans la caractérisation spatiale de l'environnement et l'audition, et un lobe interne « insulaire », sur la face médiale de la fissure sylvienne qui sépare le lobe temporal des lobes pariétaux et frontaux, intervenant dans les fonctions sensorimotrices olfactives/gustative, le rapport social/émotionnel. Les aires motrices, auditives et visuelles des lobes frontal, temporal et occipital sont également impliquées dans la fonction du langage. C'est une fonction cognitive complexe qui s'explique par l'interaction de plusieurs aires cérébrales connectées telles que les aires de Wernicke (lobe temporel) et de Broca (lobe frontal). L'organisation structurelle du néocortex est telle que la substance grise est en superficie (corps cellulaire des neurones) et la substance blanche (fibre axonique) connectent les neurones entre eux en parcourant l'intérieur du volume. La substance grise contient six couches laminaires superposées comprenant différentes concentrations et populations de neurones qui caractérisent ainsi la cytoarchitecture du néocortex. La cytoarchitecture caractérise la densité et la taille des neurones ainsi que le nombre de couches laminaires qui constitue la substance grise observée en histologie. C'est par cette caractérisation, que Korbinian Brodmann décrit en (1909), 52 aires (Brodmann Areas, BA) différentes du néocortex. L'archicortex ne contient que de trois à quatre couches laminaires et est constitué en partie de l'hippocampe et du gyrus dentelé. Le paléocortex contient de trois à cinq couches laminaires et est constitué en partie par le gyrus parahippocampique. Puisque le nombre de couches de neurone est supposé être lié à la capacité de traitement de l'information, on considère dans l'évolution que le paléocortex est une structure de transition du développement cérébral de l'archicortex vers le néocortex. Des connexions entre ces couches laminaires ont montré une organisation « en colonne » du néocortex, tel que chaque colonne représente une unité fonctionnelle multicellulaire.

L'hippocampe est une structure très ancienne faisant partie du rhinencéphale, elle se retrouve au niveau médial interne du lobe temporal bilatéralement, postérieur à l'amygdale (intervient dans le système des émotions), se prolonge via la queue de l'hippocampe vers le fornix et est une structure essentielle du système limbique intervenant notamment dans le système de la récompense. La forme de cette structure rappelle la forme d'un hippocampe marin. Depuis les travaux de Brenda Milner (1957) sur le patient « H.M. », décrivant une incapacité du patient à créer de nouveaux souvenirs (défaut de mémoire antérograde) et de se souvenir d'évènements jusqu'à dix ans en arrière (défaut de mémoire rétrograde de 10 ans) après la résection bilatérale de l'hippocampe dans le traitement chirurgical de son épilepsie, l'hippocampe est indéfectiblement lié à la mémoire dite « déclarative », i.e. qui peut se verbaliser. C'est certainement la structure la plus étudiée en neurosciences, d'une cytoarchitecture sensiblement identique à travers la classe des mammifères, elle bénéficie même d'un journal scientifique portant son nom (« *Hippocampus* »). Le gyrus parahippocampique parcourt latéralement l'hippocampe jusqu'au gyrus lingual du cortex occipital. Le lobe temporal, qui nous intéresse particulièrement dans cette thèse, contient l'hippocampe, le gyrus parahippocampique (BA 34, 35, 28), latéralement le gyrus fusiforme (BA 36, 37), le gyrus temporal inférieur (BA 20, 37), le gyrus temporal moyen (BA 21, 37), le gyrus temporal supérieur (BA 22, 41, 42, 39) se terminant au fond de la fissure sylvienne, antérieurement le pôle temporal (BA 38) et enfin l'amygdale (composée de noyaux amygdaliens) faisant front à la tête de l'hippocampe au niveau de l'uncus (partie médiale antérieure du gyrus parahippocampique). Postérieurement au lobe temporal on retrouve le lobe occipital (BA 19, 18 et 17).

2- LA CONNECTIVITE CEREBRALE : SES PRINCIPAUX CONCEPTS

2.1 LA CONNECTIVITE STRUCTURELLE, FONCTIONNELLE ET EFFECTIVE A L'ECHELLE DU NEURONE

Le concept de connectivité structurelle cérébrale apparaît avec la « doctrine du neurone » établie et démontrée par Santiago Ramón y Cajal (1894) ce qui lui valut le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1906. En effet, à cette époque le cerveau était considéré, notamment par Camillo Golgi comme un organe à part entière. En utilisant et développant la technique de marquage des cellules des tissus au nitrate d'argent inventée par Golgi, Cajal prouve que les cellules nerveuses sont séparées par un espace appelé « synapse », et donc que le cerveau était un organe composé d'une multitude d'unités structurelles communicant entre elles via ces synapses. Cajal donne des descriptions très précises de la cytoarchitecture du cortex (1899). Il a également décrit la connectivité intrinsèque de l'hippocampe qui reste toujours d'actualité sur un modèle trisynaptique en partant de la voie axonale perforante du cortex enthorinal (gyrus parahippocampique antérieur) vers les cellules granuleuses du gyrus denté, projetant vers les cellules pyramidales

de la sous-partie CA3 (Corne d'Ammon 3) et qui projettent elles ensuite vers la sous-partie CA1 de l'hippocampe (1911). Rafael Lorente de Nó, élève de Ramón y Cajal qui continua les recherches sur l'organisation structurelle de l'hippocampe, est l'auteur de la dénomination des compartiments fonctionnels de l'hippocampe tels que CA1, CA2, CA3 (Corne d'Ammon, 1934). Il est également pionnier dans l'étude de la structure latéral à l'hippocampe antérieur, le cortex entorhinal (gyrus parahippocampique antérieur) (Lorente de Nó 1933).

Les études de la connectivité structurelle par marquage au nitrate d'argent ont continué jusqu'aux années 70 chez le Singe rhésus notamment (Krieg 1963, Van Hoesen et al. 1972, Van Hoesen et Pandya 1975, Herzog et Van Hoesen 1976). Néanmoins, le pouvoir de pénétration du nitrate d'argent dans la longueur de l'axone n'était pas suffisant pour atteindre les cibles corticales à longue distance ($\sim > 5\text{cm}$), ne permettant pas de compléter l'ensemble des connexions du néocortex par cette technique. Il fallut attendre la fin des années 70, et le développement de nombreux marqueurs biochimiques avec des qualités de transport axonal rétrograde (Mesulam 1978, Keizer et al. 1983, Kuypers et Huisman 1984, Lichtman et Purves 1985) ou antérograde (Gerfen et Sawchenko 1984), pour finalement atteindre un niveau de complexité très avancé des connaissances des connexions chez l'animal tel que le rat ou le Singe rhésus. On peut citer les travaux monumentaux de l'étude de la connectivité structurelle des régions temporelle médiales chez le rat et le singe (Aggleton et al. 1980, Turner et al. 1980, Insausti et al. 1987, Romanski et LeDoux 1993, Suzuki and Amaral 1994, Stefanacci et al. 1996, Stefanacci and Amaral 2000, 2002, Amaral et al. 2003, Muñoz et Insausti 2005, Insausti et Amaral 2008) qui s'étendent sur plusieurs décennies jusqu'à nos jours. La puissance de ces travaux réside notamment dans le fait qu'ils permettent d'une part de distinguer les voies efférentes des voies afférentes, donnant un sens du transport de l'information et de l'intégration, mais aussi de décrire des topographies précises des afférences/efférences axonales dans les différentes couches de la matière grise. Aujourd'hui, le premier cerveau virtuel (The virtual brain, <http://thevirtualbrain.org/tvb/zwei>, Sanz Leon et al. 2013) est construit en grande partie sur le modèle des connexions cérébrales de la base de données CoCoMac (Bakker et al. 2012) issue du Singe rhésus. Toutefois l'extrapolation à l'homme de ces travaux anatomiques chez l'animal ne permet pas le décryptage complet et exact du « connectome » humain (ensemble des connexions des structures du cerveau humain, Sporns et al. 2005, 2013).

En connaissant l'ensemble des connexions neuronales d'un cerveau humain, et en retranscrivant les lois d'intégrations neurales, il serait théoriquement possible de créer une « intelligence artificielle humaine » ou des modèles pathologiques virtuels de maladies cérébrales (telles que l'épilepsie) permettant de stopper par exemple l'expérimentation médicamenteuse chez l'animal ou l'Homme dans ce domaine. Le problème est que nous ne connaissons pas encore l'ensemble de ces connexions chez l'Homme. On sait aujourd'hui que le cerveau est constitué d'environ 100 milliards de neurones, avec 10 000 synapses en moyenne par neurone, et que la longueur des axones des neurones va du micromètre au

mètre. En prenant une moyenne de 1 millimètre par axone, cela représente 100 000 kilomètres d'axones mis bout à bout, de quoi faire « plusieurs fois le tour de la Terre sur l'équateur avec un seul cerveau humain » (citation du Pr. Sebastian Seung : https://www.ted.com/speakers/sebastian_seung). Cette image peut donner la mesure du travail qu'il reste à faire pour un jour décrypter le connectome humain.

2.2 LA CONNECTIVITE STRUCTURELLE, FONCTIONNELLE ET EFFECTIVE A L'ECHELLE D'UNE REGION CEREBRALE

Une révolution biomédicale dont les principes ont été posés dans les années 70, apparaît dans les années 90, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Cette technique permet pour la première fois l'imagerie des tissus mous de l'ensemble du corps de manière non invasive (Damadian 1971). Le corps étant placé dans un champ magnétique constant et intense (actuellement jusqu'à 7 teslas), des antennes représentant un repère orthonormé envoient des ondes électromagnétiques avec un gradient d'intensité (Lauterbur 1973) dans les trois directions de l'espace. Cette technique exploite l'écho du champ magnétique (spin) renvoyé par l'ensemble des protons du corps dont les propriétés électromagnétiques varient en fonction de la nature des tissus constitués par ces protons et d'où on extrait des images contrastées. Cette prouesse technologique est soumise néanmoins à quelques contraintes, telle que la résolution spatiale du dispositif, qui dépend de l'intensité du champ magnétique appliqué. Lors des phases d'acquisitions IRM, le sujet est allongé, ne doit pas bouger et parfois retenir sa respiration, garantissant la netteté de l'image volumique reconstruites par les acquisitions séquentielles. Malgré tout, les protons dans les tissus ne sont pas immobiles. Le proton (H^+) est entre autres un des constituants de l'eau ou de la graisse. L'eau est une petite molécule qui se diffuse très facilement dans le corps humain constitué justement d'eau en grande partie. Ainsi, la diffusion des protons pendant les séquences d'acquisition volumique était perçue comme un artefact, tel un artefact de mouvement, jusque dans les années 80, car le temps d'acquisition IRM était suffisamment long pour que les molécules d'eau se déplacent de quelques millimètres dans le tissu, dégradant la résolution spatiale des images. Cet artefact est très vite devenu une nouvelle source d'information (Le Bihan et Breton 1985, Merboldt et al. 1985, Taylor et Bushell 1985, Le Bihan et al. 1986, Turner et al. 1990). En effet, d'après la loi de diffusion des éléments dans un milieu anisotrope établie par Adolf Fick en 1855, les molécules d'eau du cerveau diffusent de manière préférentielle dans la direction longitudinale de l'axone. En interpolant les indices de direction et de vélocité de la diffusion des protons dans le cerveau, on peut y extraire les trajectoires des fibres nerveuses de manière non-invasive. Cette nouvelle prouesse technologique n'en est qu'à ses débuts, et a redonné l'espoir de pouvoir décrypter un jour le connectome humain *in vivo* (Powell et al. 2004, Catani et Thiebaut de Shotten 2008) par cette technique appelée Imagerie par Tenseur de Diffusion (DTI, Diffusion Tensor Imaging en anglais). Une limite de cette technique reste la résolution spatiale dans l'exploration du cerveau humain, le

diamètre des fibres axonales et dendritiques étant de l'ordre de dizaines de micromètres, alors que la résolution spatiale de l'IRM est de l'ordre du millimètre. Le grand avantage de l'IRM et du DTI est l'échantillonnage spatial qui permet l'acquisition simultanée de l'ensemble du volume cérébral. Deux consortiums internationaux, un américain (The human connectome project, <http://www.humanconnectome.org>) et un européen (The human brain project, <https://www.humanbrainproject.eu/fr>) sont en cours pour décrypter le connectome humain. Barack Obama a déclaré durant son second mandat que l'état américain allait débloquer 100 millions de dollars durant cette décennie pour aider la recherche sur la connectivité structurelle cérébrale humaine dans son pays (<http://www.independent.co.uk/news/science/president-barack-obama-pledges-100m-to-unlock-secrets-of-the-brain-8557466.html>). Sachant que tout est relatif, cette somme faramineuse ne représente néanmoins qu'un millième de dollar par neurone d'un seul cerveau humain...

L'imagerie par résonance magnétique a également permis d'extraire des indices fonctionnels du cerveau. En effet, le fonctionnement des régions du cerveau implique une consommation d'oxygène accrue et donc un approvisionnement plus important d'oxygène par le sang. Ces variations du niveau d'oxygène dans les régions cérébrales est mesurable par la technique d'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf, fMRI en anglais) par l'acquisition volumique de l'activité hémodynamique. En considérant des cohérences d'amplitude de la variation de la réponse hémodynamique à travers les régions cérébrales, on accède au concept de connectivité fonctionnelle en IRMf. Cette co-variation n'impliquant pas, dans tous les cas, une connectivité structurelle directe, l'interprétation de cette mesure doit tenir compte d'un réseau fonctionnel avec une consommation d'oxygène covariante dans un intervalle de temps donné. Etant donné que des variations séquentielles de l'activité hémodynamique peuvent être observée dans des régions distribuées du volume cérébrale, on peut émettre l'hypothèse d'un lien de causalité entre les événements corroborant l'activité cérébrale. Ce concept de causalité a donné naissance au concept de connectivité effective telle que l'on cherche à mesurer l'influence qu'une population de neurones exerce sur une autre population de neurones (Friston 1994, 2011). De nombreuses équipes travaillent actuellement sur la connectivité fonctionnelle à l'état de repos (Wang et al. 2011), et le changement des réseaux fonctionnels lors de transitions telles que veille/sommeil par exemple (Larson-Prior et al. 2011).

Les études de connectivité du cerveau visent à caractériser les voies d'intégration spécifiques, dont la complexité est à l'origine de la cognition. Elles reposent sur l'hypothèse que les fonctions du cerveau ne peuvent être expliquées comme émanant de la propriété de régions individuelles, mais résulteraient des interactions entre aires corticales distribuées et fonctionnellement connectées (Zeki et Shipp 1988, Keller et al. 2011), comme il a été observé par exemple dans la voie ventrale occipito-temporal au cours de tâches de perception des visages (Rossion et al. 2003, 2012). La doctrine du

« connexionnisme structurel » s'étend aujourd'hui vers le « connexionnisme structuro-fonctionnel » comme le véritable réseau à décrypter pour comprendre la complexité de la résultante des interactions biochimiques et électrophysiologiques du cerveau, c'est-à-dire notre comportement. Une véritable ébullition scientifique autour de la connectivité fonctionnelle s'est développée au début des années 2000, apportant aux chercheurs de nombreux algorithmes de mesure de connectivité fonctionnelle tels que « cross-correlation, mutual information, generalized synchronisation ou phase synchronisation » (Quian Quiroga et al. 2002, David et al. 2004, Ansari-Asl et al. 2006) valant aussi bien dans des modalités différentes d'acquisition du signal tels que l'IRMf ou l'électrophysiologie (Sakkalis 2011, Bastos and Schoffelen 2016), respectivement en calculant ces indices à travers les voxels ou les électrodes, ces derniers représentant l'échantillonnage spatial de chaque technique. Ce tumulte scientifique a contribué à brouiller la définition même de la connectivité fonctionnelle, en rendant son interprétation dépendante des techniques de mesure ou des algorithmes utilisés (Horwitz 2003, Fingelkurts et al. 2005).

Néanmoins, cette ébullition a aussi contribué à l'éclosion d'un nouveau concept, comme une branche de la connectivité fonctionnelle, la connectivité « effective » dont la définition la plus claire se retrouve dans la synthèse de Karl Friston (1994, 2011), transféré chez l'homme pour l'IRMf, et qui s'étend aussi à l'électrophysiologie. La connectivité fonctionnelle est définie comme une « corrélation temporelle entre des événements neurophysiologiques distants » et la connectivité effective comme « l'influence qu'un système neuronal exerce sur un autre ». Le concept de connectivité effective se comprend bien en termes de transfert de l'information des aires sensibles primaires vers les aires secondaires comme l'ont montré les travaux de Schiller et collègues (Schiller et Malpeli 1977, Sandell et Schiller 1982). En réponse à une stimulation sensorielle, les structures primaires sont nécessaires à l'activation neuronale des structures secondaires, alors que les secondaires ne sont pas nécessaires à l'activation des primaires, même si elles semblent participer à leur modulation. Cette asymétrie fonctionnelle est donc un indice dirigé et pondéré de l'influence d'une population neuronale sur une autre, caractéristique intrinsèque de la connectivité effective. Quelle structure est à l'origine du transfert de l'information vers une autre ? Même si on sait que toutes les structures sont connectées réciproquement de manière directe ou indirecte, à quel moment une structure dirige une autre ? Où commence et où termine le transfert de l'information ? Y'a-t-il réellement un centre de convergence de l'information, ou un chef d'orchestre à l'origine de notre cognition ? René Descartes parlait déjà en 1648, dans le « Traité de l'Homme », de la conscience et de l'inconscience comme relevant de « flux animaux » venant frapper la glande pinéale (au « centre » du cerveau) pour interagir avec l'âme. La connectivité effective tient ainsi compte des flux d'information à travers les populations de neurones au sein du cortex cérébral. Si les flux d'information issus des aires visuelles occipitales primaires vers les aires secondaires temporales et pariétales ont donné naissance à des concepts de « ventral et dorsal stream » (Mishkin and

[Ungerleider 1982](#), [Tanaka et al. 1996](#), [Grill-Spector 2003](#), [Kravitz et al. 2013](#)), les modulations des structures de haut niveau d'intégration tel que les structures mnésiques en « aval » de ces courants sont beaucoup plus complexes à mettre en évidence dans les paradigmes cognitifs. Les interactions avec les structures de haut niveau sont plus diffuses car plus éloignées temporellement de l'instant de la stimulation que les réponses primaires. Il y a une tendance actuelle issue de la connectivité structurelle qui tend à mettre en avant les « chemins à contre-courants » en faisant état de la densité des connexions des structures de haut niveau d'intégration vers les structures de plus bas niveau ([Markov et al. 2013](#)). Les paradigmes mnésiques exploitent le « priming » ou « l'amorçage » pour l'encodage de stimuli dans une période de temps précédent la phase de récupération ou de reconnaissance ([Maillard et al. 2010](#) par exemple). Ce priming est lui aussi obligatoirement sensoriel avant d'être intégré de manière mnésique, rendant difficile, sans indice de connectivité effective, la détermination des structures à l'origine de la modulation de l'activité évoquée par la reconnaissance au sein d'une structure donnée. Les études lésionnelles sont ainsi toujours très efficaces pour déterminer et évaluer les déficits cognitifs liés à une perturbation structurelle au sein d'un réseau cognitif. Dans le cadre de la mémoire, ces modulations peuvent être observées à plus ou moins long terme. Néanmoins les études mnésiques de modèles lésionnels ont encore peu exploré des tâches cognitives à très court terme, dans de courts laps de temps relevant classiquement de la perception. Une étude lésionnelle du lobe temporal médial a néanmoins montré une implication de ces structures dans des tâches de catégorisation d'objets fragmentés, tel que les structures médiales participent à la représentation en temps réel des objets ([Waren et al. 2012](#)). Ceci va donc à l'encontre d'une ségrégation fonctionnelle entre des structures purement « perceptives » ou purement « mnésiques ». Puisque les modèles lésionnels du lobe temporal médial ne montrent pas de déficit dans la catégorisation d'objets non-fragmentés, il existe certainement des flux d'informations dans de courts laps de temps entre les structures perceptives et mnésiques qui participent à la représentation complète d'un objet présenté de manière fragmentée. L'électrophysiologie, qui bénéficie d'une haute résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde, semble être l'outil adéquat pour étudier ces influences non-stationnaires dirigées et pondérées dans de courts laps de temps.

Au début des années 2000, l'étude des réseaux sociaux sur internet a remis au goût du jour les travaux mathématiques sur la théorie des graphes. En effet, ces outils mathématiques ont été développés par la suite du problème des sept ponts de Königsberg introduit en 1741 par Leonhard Euler, qui se demandait s'il était possible de faire le tour de la ville en ne traversant qu'une seule fois chacun de ses ponts. Cette notion de la détermination mathématique du plus court chemin entre deux points parmi tous les chemins possibles dans un réseau de transport a donc été la base de la théorie des graphes pour caractériser un réseau. De nombreux algorithmes ont été récemment développés pour caractériser les échanges entre les parties du réseau en sociologie, en économie ou en

télécommunication et servent désormais à caractériser les connexions structurelles du cerveau humain (Sporns 2014). Les études d'imagerie volumique cérébrale telle que l'Imagerie par Tenseur de Diffusion (DTI) ou l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), ont bénéficié de l'application des mesures de la théorie des graphes pour extraire les régions centrales des réseaux explorés et discuter des interprétations fonctionnelles de régions cérébrales interconnectées (Bullmore et Sporns 2009, He et Evans 2010, Wang et al. 2011).

2.3 LA CONNECTIVITE STRUCTURELLE, FONCTIONNELLE ET EFFECTIVE A L'ECHELLE DU NEURONE PAR LES STIMULATIONS ELECTRIQUES

Les travaux de Luigi Galvani (1791) sont le commencement de l'étude de l'électrophysiologie en montrant que des phénomènes électriques sont liés à l'activité musculaire et les nerfs. Luigi Rolando (1809) aurait été le premier à utiliser le courant galvanique pour stimuler électriquement le crâne de patients pour définir des fonctions du cerveau. En 1870, Gustav Fritsch et Eduard Hitzig sont les premiers à stimuler électriquement le cerveau directement et *in vivo*, sans crâne ni cuir chevelu pour intermédiaire, et ont montré que des stimulations électriques localisées du cerveau d'un chien provoquaient des contractions de certains de ses muscles du côté opposé à l'hémisphère stimulé, déterminant ainsi le cortex moteur primaire de l'animal. En 1875, Richard Caton avait enregistré le cerveau d'animaux craniotomisés *in vivo* avec un galvanomètre et a montré que des dépolarisations électriques corticales localisés étaient produites par le cerveau et étaient présentes lors de stimulations visuelles. En 1876, David Ferrier publie ses travaux pionnier sur la localisation précise des fonctions cérébrales par les stimulations électriques, en montrant une spécificité des mouvements de l'animal en fonction de la localisation précise des stimulations électriques sur le cortex. En 1891, Arsène d'Arsonval introduit la notion de stimulation électrique haute fréquence en physiologie. En 1884, Victor Horsley fut le premier neurochirurgien à utiliser la stimulation électrique per opératoire pour localiser la zone épileptogène, en comparant les réponses comportementales évoquées par la stimulation électrique à la sémiologie des crises spontanées du patient. Il invente avec Robert H. Clarke un système permettant le placement et le repérage des électrodes cérébrales dans un repère cartésien, la morphologie globale du cerveau restant quasi similaire entre individu d'une même espèce. L'appareil de Horsley-Clarke (1908) également nommé « méthode stéréotaxique » était alors développé pour l'expérimentation animale.

Julius Bernstein (1912) est reconnu pour sa « théorie membranaire » de la génération du « potentiel d'action » nommé ainsi car issu des études sur l'effet de la conduction nerveuse vers les muscles. Les travaux de Rafael Lorente De Nó ont entre autres, largement contribué à la compréhension de la conduction nerveuse cérébrale, telle que l'information était transmise via l'axone des neurones par cette dépolarisation électrique appelée

potentiel d'action. Il contribua également aux notions de transfert unilatéral de l'information par la synapse du bouton axonique pré-synaptique vers les récepteurs dendritiques post-synaptiques, ainsi qu'à l'intégration de l'information dendritique par sommation via le corps cellulaire du neurone, ceci notamment à l'aide de stimulations électriques cérébrales chez le rat (Lorente De Nó 1935a, 1935b, 1935c, 1938a, 1938b, 1939, 1947a, 1947b). On comprend alors que la connectivité structurelle neuronale, comme transporteur de l'information électrique, servait également sa fonction d'intégrateur logique, rendant ces concepts indissociables à l'échelle du neurone. On doit au prix Nobel (1963) Alan Hodgkin et Andrew Huxley, la mesure du potentiel d'action en utilisant, de par sa taille facilitant l'expérimentation, les enregistrements électrophysiologiques des axones du calamar géant (Hodgkin et Huxley 1939). On leur doit également la découverte de la conduction saltatoire des fibres myélinisées par les nœuds de Ranvier (Huxley et Stämpfli 1949) et la théorie du mécanisme de passage membranaires des courants ioniques qui génère les potentiels d'action (Hodgkin et Huxley 1952). La transmission synaptique qui elle est chimique, a un effet inhibiteur (neurotransmetteur GABA) ou excitateur (neurotransmetteur glutamate) du neurone post-synaptique, qui offre de multiples combinaisons par sommation négative (hyperpolarisation membranaire par passage transmembranaire d'ions chlorure) ou positive (dépoliarisation par passage transmembranaire d'ions sodium par exemple). Cet effet modulateur de l'intégration du neurone postsynaptique, peut être considéré comme une connectivité « effective » à l'échelle du neurone. Les stimulations électriques in vitro ont mis en avant un paramètre de la conduction électrique des neurones tel que la vitesse de la conduction axonale.

La « chronaxie » est le terme inventé en 1909 par Louis Lapicque tel qu'elle mesure le temps de l'excitabilité des cellules nerveuses soumises à une stimulation électrique d'intensité fixée (Lapicque 1925). Si on savait que cette constante de temps variait de tissus en tissus, Louis Lapicque introduit la notion que la variation de ces constantes de temps fournissait un aiguillage temporel dans les réseaux neuronaux et devait avoir une raison fonctionnelle pour l'organisation et l'harmonie de la physiologie autant chez l'homme que chez l'animal (Chauchard 1960). Herbert S. Gasser et Josef Erlanger reçoivent le prix Nobel en 1944 pour leurs travaux montrant que la vitesse de conduction des axones augmente avec leur diamètre et que ces différentes vitesses peuvent servir à différentes fonctions (Gasser et Erlanger 1927). Depuis les travaux pionnier montrant une relation linéaire entre la vitesse de conduction et le diamètre de l'axone (Hursh 1939), on sait aujourd'hui que cette relation est bien linéaire pour les fibres myélinisées, mais parabolique (vitesse moindre pour diamètre équivalent) pour les fibres non-myélinisées (Waxman and Bennett 1972, Waxman and Swadlow 1976). On sait également que la vitesse des fibres axoniques du cortex du mammifère varie de 0.3 à 120m/s, et en concordance avec les travaux de Gasser et Erlanger (1927), une hypothèse émise pour expliquer cette grande différence est que certaines fonctions cérébrales telles que les fonctions sensibles transmettraient l'information

sensorielle de manière rapide afin de nourrir (« feed-forward ») avec un meilleur échantillonnage temporel de l'information, les structures de plus haut niveau d'intégration telles que les structures mnésiques (Swadlow 2000). Ces différentes vélocités axonales pourraient également servir à synchroniser les informations convergentes provenant de structures éloignées par diverses distances de la structure intégratrice, notamment dans l'hypothèse du binding temporel par synchronisation (Waxman 1975, Engel et Singer 2001).

En 1949, Donald Hebb établit la « théorie des assemblées de neurones » selon laquelle, « Cells that fire together, wire together » (« les neurones qui dépolarisent en même temps, se connectent entre eux »). Cette règle qui donne les bases de l'apprentissage et de développement des réseaux de neurones est établie sur l'hypothèse que des stimulations répétées d'un neurone pré- vers un neurone post-synaptique va augmenter l'efficacité de leur connexion synaptique. Cette théorie va inspirer les travaux sur la plasticité synaptique (modification des caractéristiques de connectivité de la synapse), et notamment la découverte de la « long-term potentiation » (« potentialisation à long-terme ») (Bliss et Lømo 1973) tel que les cellules du gyrus dentelé réduisaient leur seuil d'excitabilité sur plusieurs heures ou journées, en réponse à la stimulation électrique de la voie perforante chez le lapin *in vitro*, donnant des indications physiologiques sur la théorie de la mémoire au niveau cellulaire. Par la suite, Levy et Steward (1983) ont découvert qu'en fonction du timing inter-stimulations électriques, on pouvait également observer une « long-term depression ». Les études sur le timing des potentiels d'actions ont ensuite mis en évidence, d'abord sous forme de model computationnel (Gestner et al. 1996) puis par l'expérimentation (Markram et al. 1997, Turrigiano et al. 1998, Bi et Poo 1998, Turrigiano and Nelson 2004) la « short-term synaptic plasticity » tel que l'amplitude des réponses du neurone postsynaptique est plus ample et que le seuil d'excitabilité décroît lorsque les potentiels d'action présynaptiques issus de différentes synapses arrivaient simultanément ou avec un timing particulier de quelques dizaines de millisecondes au niveau du neurone postsynaptique.

2.4 LA CONNECTIVITE STRUCTURELLE, FONCTIONNELLE ET EFFECTIVE A L'ECHELLE D'UNE REGION CEREBRALE PAR LES STIMULATIONS ELECTRIQUES

En 1929, Hans Berger découvrait l'activité électrique rythmique et prolongée de populations de neurones telle que le rythme « alpha » par des enregistrements électrophysiologiques à la surface du crâne humain. En 1939, Pauline et Hallowell Davis publient leurs travaux sur les effets d'une stimulation acoustique sur l'activité électrique du cerveau et décrivent ainsi les premiers « Potentiels Evoqués » (PE) électrophysiologiques, i.e. l'activité électrique synchrone d'une population de neurones en réponse à une stimulation dans une région localisée, qui donne naissance à un potentiel électrique de l'ordre de la dizaine de microvolts mesurable à la surface du scalp. Depuis, l'étude des rythmes cérébraux et des potentiels évoqués enregistrés par des électrodes de manière intracérébrale (SEEG,

Stéréo-Electro-EncéphaloGraphie), à la surface du néocortex (ECoG, Electro-CorticoGraphie), à la surface du scalp (EEG, Electro-EncéphaloGraphie) à faible distance du scalp (MEG, Magneto- EncéphaloGraphie), constituent la colonne vertébrale de l'analyse de l'électrophysiologie du cerveau à l'échelle d'une population de neurones chez l'Homme *in vivo*.

Les travaux de Penfield et Boldrey (1937) révolutionnent l'utilisation des stimulations électriques cérébrales par leur utilisation per opératoire pour la localisation et la préservation des aires motrices éloquentes lors de la chirurgie de l'épilepsie. Les travaux de Penfield et Rasmussen (1950) confirment la grande spécificité somatotopique des aires motrices au niveau du sillon central en décrivant « l'homonculus moteur et l'homonculus sensori-moteur ». La méthode stéréotaxique de Horsley-Clarke est transférée à l'homme en coordonnées cartésiennes (Spiegel and Wycis 1947) et sphériques (Leksell 1949) avec un repère morphologique tel que la glande pinéale, pour localiser les structures cérébrales pathologiques (tumeurs, épilepsie) à léser par radiochirurgie. José M.R. Delgado fut pionnier dans l'implantation d'électrodes intracérébrales chez l'homme, pour l'enregistrement des lobes frontaux chez des patients psychotiques (Delgado and Hamlin 1954). Robert G. Heath fut pionnier dans l'utilisation d'une méthode stéréotaxique pour implanter des électrodes et effectuer des biopsies du tissu cérébral chez l'homme (Becker et al. 1957, Heath et al. 1961). Par la suite, Talairach et Bancaud ont développés pendant les années 60 la méthode d'enregistrement d'électro-encéphalographie intracérébrale par stéréotaxie (SEEG, Bancaud et Talairach 1973), permettant également grâce au repère de Talairach (Talairach and Tournoux 1988) qui tient compte de repère anatomiques telles que les commissures antérieure et postérieure (fibres nerveuses reliant les deux hémisphères cérébraux au niveau proche de l'hippocampe antérieur et postérieur), d'explorer le fonctionnement d'un réseau de structures cérébrales corticales superficielles et profondes par l'implantations d'électrodes intracérébrales pour la chirurgie de l'épilepsie. Ces implantations permettent l'évaluation pré-chirurgicale de la zone épileptogène chez les patients épileptiques pharmaco-résistant grâce à des enregistrements pouvant durer plusieurs jours, afin d'optimiser les chances d'enregistrer une ou plusieurs crises d'épilepsie, favorisant la détection de la zone de départ des crises, la zone épileptogène. Leurs travaux pionnier en matière de stimulation électrique de l'amygdale et de l'hippocampe chez l'homme ont décrit les réponses électriques réciproques évoqués par la stimulation de ces structures. Ils ont montré une absence de réponse dans les structures limbiques du lobe temporal controlatéral (Buser et al. 1971, Buser et Bancaud 1983), soutenant que la commissure antérieure ne relie pas ces structures ou du moins montre une différence fonctionnelle chez l'homme par rapport à l'animal par exemple (Andersen 1959). De plus, ils ont montré une asymétrie de connectivité effective entre l'amygdale et l'hippocampe, avec plus de potentiels évoqués dans l'hippocampe par la stimulation de l'amygdale que dans le sens inverse (Buser et al. 1971, Buser et Bancaud 1983), et que cette asymétrie était moins

marquée chez les patients dont l'amygdale était impliquée dans la génération ou la propagation des crises d'origines temporales médiales. Le développement de l'enregistrement par stéréotaxie intracérébrale chez l'homme, ou d'autres techniques intracrâniennes (Spencer et al. 2006) telle l'électrocorticographie, pour les besoins cliniques de la chirurgie de l'épilepsie a donné un avantage considérable à la recherche dans le domaine de l'électrophysiologie du cerveau, par rapport à l'animal. Le cerveau du rat, ou même du macaque sont plus petits que le cerveau humain, demandant encore plus de précision à l'implantation des électrodes intracérébrales. Ainsi, les travaux exceptionnels chez l'animal, étant donné la possibilité de repérer histologiquement l'implantation de l'électrode, se focalisent sur les interactions électrophysiologiques topographiques ou laminaires entre population de neurones, à une échelle quasi cellulaire dans un réseau restreint à quelques structures cérébrales (De Curtis et al. 2016). Ces travaux ont ainsi corroboré le plus souvent les études par marquage histologique (Hjorth-Simonsen et Jeune 1972) telle que la mise en évidence d'une organisation sur l'axe septo-temporal de l'hippocampe des projections du cortex entorhinal suivant l'axe latéro-médial (Van Groen et Lopes Da Silva 1985, Uva and De Curtis 2003). Il est également discuté le caractère inhibiteur du relai cortex périrhinal/cortex entorhinal des informations néocorticales afférentes vers l'hippocampe (Biella et al. 2001, 2002, Pelletier 2004, De Curtis et Paré 2004, De Villers-Sidani et al. 2004) qui pourrait être médié par les interactions entre le cortex périrhinal et l'amygdale (Kajiwara et al. 2003, Willems et al. 2016, Pelletier 2002, 2005), ainsi que le caractère dual du cortex périrhinal quand à son implication dans le dialogue hippocampo-néocortical (Buzsáki 1996, De Villers-Sidani et al. 2004) repris chez l'homme (Halgren et al. 2006).

L'avantage des explorations intracérébrales chez l'homme par rapport à l'animal, hormis le fait d'avoir la possibilité d'explorer le cerveau de l'Homme, est l'obligation d'explorer un réseau de structures à grande échelle dans le but de détecter la zone épileptogène dans le meilleur des cas, ou les structures impliquées secondairement dans un réseau épileptogène plus vaste, à différencier du/des foyer(s) épileptogène(s). Le désavantage de l'exploration humaine par rapport à l'animal pour la recherche, serait l'impossibilité d'effectuer un repérage histologique des régions explorées qui n'ont pas été réséquées lors de la chirurgie, laissant la précision spatiale des implantations dépendantes de la précision de l'IRM servant à repérer les électrodes, actuellement de l'ordre du millimètre. Le repérage histologique des électrodes sur les structures réséquées reste anecdotique (Rutecki et al. 1989). Rutecki et al. (1989) ont stimulé l'hippocampe et le cortex entorhinal chez des patients épileptiques, et ont montré que la réponse évoquée dans l'hippocampe par la stimulation du cortex entorhinal était plus complexe (composante négative de faible amplitude suivie de deux composantes plus amples positive/négative) dans le cas d'un hippocampe non-sclérosé que dans le cas d'un hippocampe sclérosé (une composante positive puis négative), en faveur d'une diminution de la complexité des

connexions intrinsèque de l'hippocampe. Ils observent également que la latence du premier pic des potentiels évoqués était en général plus courte dans le cas d'une réponse évoquée « complexe » (environ 12 ms) que « simple » (environ 22 ms). La première « matrice de connectivité fonctionnelle » issue des stimulations électriques a été extraite par Wilson et al. (1990) au sein du lobe temporal médial, étudiant pour la première fois plus de deux structures simultanément chez l'homme, telles que l'amygdale, l'hippocampe, le présubiculum, le cortex entorhinal et le gyrus parahippocampique postérieur offrant une perspective de l'observation de la dynamique d'un réseau étendu, dans son ensemble. Aujourd'hui, les progrès en échantillonnage spatial et les progrès computationnels permettent tracer un réseau de connectivité fonctionnelle de l'ensemble du cerveau ou du réseau limbique à l'aide de stimulations électriques (Lacruz et al. 2007, David et al. 2013, Keller et al. 2014a, Entz et al. 2014, Enatsu et al. 2015a).

Les stimulations de régions profondes (sous-corticales) ont été marquées par le prix Nobel décerné à Walter R. Hess en 1949 (voir Shampo et al. 2011) pour ses travaux chez l'animal montrant que la stimulation de l'hypothalamus pouvait, en fonction de leur localisation, accélérer ou déprimer les activités rythmiques des organes internes (rythme cardiaque, respiration). Plus tard, James Olds découvre le « système de la récompense » tel qu'un comportement peut être renforcé ou conditionné par la stimulation de la région septale faisant partie du système limbique chez l'animal (Olds et Milner 1954, Olds 1955). Les implantations d'électrodes pour des stimulations électriques appliquées chez des patients montrant des troubles psychiatriques ont été longtemps controversées notamment par les risques liés à la nature et au contrôle du comportement humain (Heath 1963, Delgado 1964, 1971, Moan et Haeath 1972). Depuis le succès des travaux d'Alim L. Benabib et de Pierre Pollak commencés dans les années 80, pour le traitement de la maladie de Parkinson par la stimulation électrique haute fréquence (>100Hz) des noyaux sous-thalamiques (Benabib 2003), l'utilisation des stimulations électriques pour usage thérapeutique de troubles neurologiques ne fait plus débat. Ainsi, de nombreuses études caractérisent l'effet de stimulations électriques sur de nombreuses pathologies, telle que l'utilisation de la stimulation électromagnétique transcrânienne, une méthode non-invasive de stimulation électromagnétique à faible distance de la surface du crâne, que je ne développerai pas dans cette introduction, mais que je citerais pour exemple dans le traitement de la fibromyalgie (Knijnik et al. 2016).

Ainsi, de nombreuses réponses comportementales ont été rapportées dans la littérature par les stimulations électriques. Néanmoins, la majorité des stimulations électriques n'évoquent pas de réactions comportementales, créant le concept « d'aire silencieuse » qui cache en réalité notre manque de maîtrise des paramètres de stimulations mais également de connaissance sur l'effet et la propagation des stimulations électriques au sein du réseau cérébral (Selimbeyoglu and Parvizi 2010, Borchers et al. 2012). La plupart des stimulations utilisées sont de fréquence relativement élevée (40-60Hz pour les stimulations

néocorticales, 120-180Hz pour les stimulations sous corticales) et les effets excitateurs ou inhibiteurs sont encore discutés. L'interprétation prudente est d'affirmer une modulation effective de la dynamique de la région stimulée. Dans la gamme des « basses fréquences » (<100Hz), la stimulation pourrait exploiter le caractère excitateur de la région cérébrale et de transmission de l'information par dépolarisation axonales. En revanche, au-dessus de 100Hz, la plasticité synaptique pourrait être déprimée par l'excès d'information qui ne peut plus être transmis par la synapse induisant un effet inhibiteur de la zone stimulée (McIntyre et al. 2004). L'intensité de la stimulation est également discutée, du fait de la variabilité du seuil d'excitabilité inter-sujets et inter-régions éloquents, en fonction également de l'orientation des électrodes dans le tissu (Stephani et Koubeissi 2015). De plus, la notion de spécificité des stimulations fait aussi débat (Borchers et al. 2012), ainsi que la propagation des signaux électrophysiologiques vers des cibles directs et indirectes (Logothetis et al. 2010, Keller et al. 2011). La localisation des fonctions motrices primaires exploite les réactions comportementales du patient, tels que la contraction de muscles en réponse à la stimulation électrique d'une aire primaire motrice corticale. Les stimulations électriques des aires associatives cérébrales sont plus complexes à interpréter par les sensations ou le comportement du sujet car parfois difficile à expliquer par le patient ou très subjectives, mais aussi parce que ces structures associatives font partie d'un réseau de plus ou moins nombreuses structures connectées, et dont les interactions électrophysiologiques multiples de ces structures distribuées, qui sont à l'origine de la sensation consciente multimodale, sont encore aujourd'hui difficilement observables dans leur ensemble simultanément ou dans un très court laps de temps (Borchers et al. 2012).

La médecine est ainsi faite, qu'elle n'attend pas toujours la compréhension d'un mécanisme, pour s'en servir à des fins thérapeutiques, ce qui lui donne cette avance sur la recherche, mais également le besoin de recherches, pour discuter ses observations. De manière heuristique, les recherches sur l'épilepsie ont montré que les stimulations électriques à une fréquence (50Hz) dans les régions épilpetogènes sont capables de spécifiquement provoquer des crises (Bancaud et al. 1974, Chauvel et al. 1993). Aujourd'hui, les stimulations électriques font donc partie des outils de routine de l'exploration fonctionnelle et pathologique des patients épileptiques sujets à une évaluation pré-chirurgicale SEEG en vue de la résection de la zone épileptogène (Kovac et al. 2016). Depuis les travaux de Valentin et al. (2002), qui montre une relation entre une activité inter-ictale induite par des stimulations de très basse fréquence (1Hz) dans les régions appartenant au réseau épileptogène, l'utilisation de ces stimulations basses fréquence dans l'exploration du réseau cérébral pathologique (David et al. 2008, Iwasaki et al. 2010, Enatsu et al. 2012a, 2012b, 2013a) et fonctionnel augmente considérablement (Matsumoto et al. 2004, 2007, 2012, Catenoix et al. 2005, 2011, Terada et al. 2008, David et al. 2010, 2013, Koubeissi et al. 2012, Kubota et al. 2013, Almashaikhi et al. 2014a, 2014b, Keller et al. 2014a, Entz et al. 2014, Enatsu et al. 2013b, 2015a, 2015b, Lacuey et al. 2015). Les stimulations hautes

fréquences durent quelques secondes, pendant lesquelles il est très difficile d'analyser le signal électrophysiologique sous-jacent à l'artéfact de stimulation (Hofmanis et al. 2013), et dans le cas d'une réponse comportementale de la corrélérer à une activité électrophysiologique. Les stimulations basses fréquences ont l'avantage de laisser l'opportunité d'analyser les réponses électrophysiologiques entre les pulses. De par leur fréquence et leur amplitude, ces stimulations provoquent des activités électrophysiologiques très proche de l'activité pathologique inter-ictale, et peuvent donc consister en un modèle de l'activité inter-ictal ou pré-ictal (Kovac et al. 2016). David et al. (2008) montre que les stimulations à 1Hz provoquent une plasticité des réponses hippocampiques (changement de polarité des réponses) pouvant être à l'origine de la perturbation de l'équilibre du réseau temporal médial amenant à la génération d'une crise d'épilepsie. L'étude des réseaux épileptogènes notamment par l'étude de l'activité spontanée lors du départ des crises montre un grand intérêt clinique (Wendling et al. 2010). L'utilisation des stimulations basses fréquences, qui permettent d'accéder ou de forcer chaque entrée du réseau, d'observer et de quantifier l'effet de la stimulation sur l'ensemble des régions explorées représente donc un outil sérieux de l'analyse des réseaux cérébraux et notamment les connexions effectives à longue distance (David et al. 2010). Lacuey et al. (2015) montrent des potentiels évoqués dans l'hippocampe ipsilatéral et contralatéral par la stimulation du fornix, avec des latences allant de 2 à 7 ms et de 5 à 14 ms respectivement, en prenant compte de l'onset de la réponse, en faveur d'une connectivité fonctionnelle hippocampique bilatérale au niveau de la commissure postérieure.

3- LA CONNECTIVITE EFFECTIVE PAR CCEPS

En parallèle des techniques de neuroimagerie, de nombreuses études ont utilisé les Potentiels Evoqués Cortico-Corticaux (CCEPs en anglais) issus de stimulations électriques intracrâniennes à basse fréquence (ou par « chocs impulsionsnels ») pour décrire la connectivité anatomique et fonctionnelle du cortex cérébral (revue dans David et al. 2010). Ces potentiels sont évoqués, dans des régions distribuées, par des stimulations électriques intracérébrales ou sous-durales réalisées chez les patients souffrant d'épilepsie partielles pharmaco-résistante faisant l'objet d'une exploration fonctionnelle pré-opératoire (Valentin et al. 2002, David et al. 2008). Contrairement aux techniques de neuro-imagerie par résonance magnétique tel que le DTI, les CCEPs permettent l'étude de la directionnalité et la réciprocité des connexions fonctionnelles grâce à l'utilisation de stimulations bidirectionnelles comparables à travers les régions d'intérêt (Matsumoto et al. 2004, David et al. 2013, Keller et al. 2014, 2014b, Entz et al. 2014), telles que les asymétries des potentiels évoqués permettraient de discuter du sens orthodromique ou antidromique, ou du caractère effectif de la connexion. En effet, les enregistrements électrophysiologiques bénéficient d'une haute résolution temporelle (de l'ordre de la milliseconde) qui permet

d'observer des modulations fonctionnelles des structures enregistrées dans des fenêtres de temps très courtes. Cependant, la propagation du signal électrophysiologique issu de stimulations électriques dans les réseaux fonctionnels mérite encore quelques clarifications (Logothetis et al. 2010, Borchers et al. 2012, Keller et al. 2013).

Trois caractéristiques électrophysiologiques principales ont été classiquement extraites des CCEPs dans la littérature : l'occurrence, l'amplitude et la latence des potentiels évoqués par les stimulations pour caractériser les modulations de la dynamique des régions cérébrales du réseau. L'occurrence des CCEPs est calculée comme le pourcentage de plots activés par région explorée (Catenox et al. 2011, Almashaikhi et al. 2014a, 2014b), ou comme le pourcentage des régions d'intérêt réactives à travers les sujets (Lacruz et al. 2007, David et al. 2013). Un plot est considéré comme réactif lorsque la moyenne des CCEPs à travers les répétitions de pulses est statistiquement supérieure à un seuil d'amplitude.

3.1 L'OCCURRENCE DES POTENTIELS EVOQUES COMME UN MARQUEUR DE CONNECTIVITE EFFECTIVE

L'occurrence est principalement utilisée pour évaluer la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales, étant l'observation de la co-variation de la dynamique de ces régions (David et al. 2010). Matsumoto et al. (2004) ont suggéré que cette mesure pourrait aussi refléter la connectivité structurelle entre les régions corticales en se basant sur l'observation que l'asymétrie de l'occurrence des réponses pouvait rendre compte de la dispersion des fibres (convergence/divergence) relative à la surface d'intégration des connexions réciproques entre les régions de Wernicke et Broca. Une asymétrie d'occurrence a été observée dans les travaux pionnier de Buser et collègues (Buser et al. 1971, Buser et Bancaud 1983), tel que l'hippocampe évoque moins de réponses dans l'amygdale que de manière réciproque et que cette asymétrie fonctionnelle s'atténuait chez les patients montrant une épilepsie temporale. Ce résultat a été également observé par la suite dans les travaux de Wilson et al. (1990), tel que l'hippocampe postérieur n'évoquait pas ou très peu de réponses dans l'amygdale, alors que cette asymétrie était moins prononcée avec la partie antérieure et médiane de l'hippocampe. Les travaux de Wilson et collègues (1990, 1991) confirment les résultats quant à l'absence d'occurrence de réponses des structures limbiques controlatérales, en dépit de la forte connectivité effective ipsilatérale observée. En utilisant également des pulses successifs séparée de 50 ms, afin d'observer une éventuelle plasticité synaptique telle celle observée par Lømo (1971), le présubiculum contralatéral a montré exceptionnellement des potentiels évoqués variables en occurrence et en latence sur un seul site d'enregistrement en réponse à la stimulation par paire de pulses du présubiculum ipsilatéral. Si Buser et collègues (1971) utilisent le terme de « connectivité fonctionnelle » et de « voltage effectif » (1983), c'est Wilson et collègues (1990, 1991) qui utilisent la première fois le terme « stimulation effective ». Ils classent les structures telles

qu'elles sont « effectives » à provoquer des réponses dans un pourcentage de site, et « responsives » aux stimulations du cortex médial ce qui conduit à une pondération de la connectivité des structures par leur occurrence de potentiels évoqués. Ils décrivent ainsi le cortex entorhinal et le présubiculum comme les structures les plus capables de moduler et d'être modulées par les autres structures du système limbique. Catenoix et al. (2005) appuient le concept de connectivité effective issu des CCEPs, et montrent une occurrence de potentiels évoqués dans le cortex orbito-frontal ipsilatéral après stimulation de l'hippocampe. Lacruz et al. (2007) ont tracé la connectivité fonctionnelle par stimulations électrique de l'ensemble des lobes frontaux/temporaux à une échelle régionale macroscopique. Ils comptabilisent en termes d'occurrence le nombre de régions répondantes par hémisphères. Ils ont notamment délimité le lobe temporal en régions 'médiale' et 'latérale' ainsi que le lobe frontal en régions 'médiale', 'latérale' et 'orbitale'. Ils observent une plus grande connectivité interhémisphérique au niveau du lobe frontal que temporal. Le cortex temporal latéral montre une plus grande connectivité réciproque ipsilatérale avec les cortex frontal latéral et frontal médial que le cortex temporal médial, et une connectivité similaire que le cortex temporal médial avec le cortex orbito-frontal. Ils montrent également une forte connectivité des structures médiales temporales, notamment de l'hippocampe et du cortex entorhinal, vers les structures du cortex temporal latéral ipsilatéral. Catenoix et al. (2011) vont s'intéresser plus précisément aux connexions efférentes de l'hippocampe, en ne comptabilisant que les réponses à la stimulation de l'hippocampe dans l'ensemble des régions temporales et frontales explorées. Ils classent le poids/la force des connexions en fonction de l'occurrence des potentiels évoqués. Ils montrent notamment une forte occurrence de potentiels évoqués dans le cortex entorhinal mais aussi dans les régions néocorticales telles que le pôle temporal et le gyrus fusiforme antérieur. Ils montrent une occurrence moyenne dans les régions néocorticales latérales telles que le gyrus temporal moyen et inférieur, avec une grande variabilité en latence, qu'ils discutent comme des activations latérales provenant de chemins indirects via le gyrus parahippocampique. En utilisant cette même méthode, Almashaikhi et al. (2014a) décrivent la connectivité intra-insulaire, en délimitant chacun de ses cinq gyri comme une région d'intérêt. Ils montrent des connexions réciproques entre chaque gyrus sauf entre les gyri antérieurs et postérieurs inférieurs. Ils n'observent pas de connectivité insulaire interhémisphérique. Dans une seconde étude (Almashaikhi et al. 2014b), ils décrivent les connexions efférentes extra-insulaires, et montrent un réseau de connectivité étendu, notamment vers les régions perisylviennes et péricentrales. Des connexions avec le lobe temporal, pariétal et orbito-frontal sont également décrites, ainsi qu'une absence de connectivité avec le cortex médial frontal et cingulaire. Keller et al. (2014a, 2014b) utilisent l'amplitude des potentiels évoqués comme un marqueur pondéré pour tracer les « connexions effectives » du cortex cérébral dans une matrice. Après binarisation par un seuil d'amplitude qui transforme la matrice pondérée en matrice d'occurrences non pondérées, ils appliquent des mesures de la théorie des graphes pour mettre en avant les

asymétries observées par la technique. Dans le réseau vaste du langage, ils montrent que les régions ayant le plus d'effets comportementaux moteurs ont également plus de connexions sortantes (source d'influence sur le réseau), telles que certaines régions pericentrales, frontales et temporales, alors que les régions pariétale supérieure, temporale latérale et préfrontale latérale sont caractérisées par de plus fortes connexions entrantes (reçoivent une forte influence du réseau). Ces asymétries fonctionnelles sont caractéristiques de la connectivité effective. Ainsi, la même équipe (Entz et al. 2014) étudie désormais la connectivité effective de l'ensemble du néocortex. En couvrant la majeure partie du néocortex, et en délimitant les régions d'intérêt par regroupement en aires de Brodmann (BA), ils confirment le caractère asymétrique des potentiels évoqués réciproques, et montrent également que la force des connexions diminue avec la distance par rapport au plot stimulé (Keller et al. 2014a, Entz et al. 2014). Au niveau du lobe temporal, ils relèvent une connectivité étendue du cortex inféro-temporal (BA 20) avec les lobes temporaux latéral et médial, frontal, pariétal et occipital, tandis que les gyrus temporaux moyen et supérieur (BA 21 et 22) montrent des connexions moins étendues et particulièrement fortes avec le gyrus de Heschl (gyrus temporal transverse, BA 41-42).

3.2 L'AMPLITUDE DES POTENTIELS EVOQUES COMME UN MARQUEUR DE CONNECTIVITE EFFECTIVE

Matsumoto et al. (2004) ont utilisé pour la première fois l'amplitude des potentiels évoqués comme un marqueur pondéré de la connectivité effective réciproque entre les aires de Wernicke (gyrus temporal supérieur postérieur/gyrus angulaire, compréhension du langage) et de Broca (frontale latérale, production du langage). Ils ont formulé l'hypothèse que la région montrant les plus grandes amplitudes du potentiel de champ local était la région la plus fortement connectée au site de stimulation. Ils ont également décrit un réseau fonctionnel reliant les aires corticales motrices médiales et latérales de manière somatotopique homologue et réciproque (Matsumoto et al. 2007). Matsumoto et al. (2012) ont utilisé cette méthode pour construire une carte de connectivité fonctionnelle précise entre les lobes pariétal et frontal, et ont montré que les régions pariétales les plus postérieures étaient connectées avec les régions du lobe frontal les plus antérieures de manière réciproque et par symétrie avec le sillon central. Ainsi, l'amplitude des CCEPs, qui reflète le degré de synchronisation des neurones autour du plot répondant de l'électrode, pourrait être un marqueur électrophysiologique qualitatif et quantitatif de la connectivité fonctionnelle entre les régions distantes répondant à la stimulation. En utilisant la même méthode, Koubeissi et al. (2012) ont montré une connexion réciproque entre les régions périsylviennes du langage et le cortex basotemporal de manière bilatérale. Enatsu et al. (2013b) ont montré une connectivité des aires motrices 'négatives' (revue dans Filevich et al. 2012) avec un réseau pariéto-frontal plus étendu que les aires motrices et sensibles primaires, montrant l'importance du réseau des aires associatives impliquées dans le

contrôle moteur. Kubota et al. (2013) montrent une connectivité bidirectionnelle entre l'hippocampe et le cortex cingulaire postérieur. Ils observent également des potentiels évoqués par la stimulation de l'hippocampe, dans le cortex orbito-frontal, le gyrus frontal médial supérieur ainsi que le gyrus parahippocampique postérieur. Enatsu et al. (2015a) ont décrit la connectivité effective du système limbique. Ils montrent des potentiels évoqués de forte amplitude en réponse à la stimulation de l'hippocampe antérieur dans les structures médiales et latérales du lobe temporal, ainsi que dans le gyrus cingulaire postérieur, le cortex médial orbito-frontal et l'insula dans l'hémisphère ipsilatéral. La stimulation de l'hippocampe postérieur a montré des potentiels évoqués dans les structures médiales et latérales du lobe temporal ainsi que dans le gyrus cingulaire postérieur. La stimulation du pôle temporal a évoqué des réponses au sein du lobe temporal médial. Les stimulations du gyrus parahippocampique ont évoqué des réponses dans l'hippocampe et le gyrus cingulaire postérieur. La stimulation de l'amygdale a montré une connectivité étendue de cette structure avec le lobe temporal médial et latéral, le cortex orbito-frontal, le gyrus cingulaire, l'aire prémotrice supplémentaire, le cortex pré-moteur, l'insula et le lobule pariétal. La stimulation du gyrus cingulaire antérieur a montré des potentiels évoqués au sein des aires pariétales et frontales médiales. La stimulation du gyrus cingulaire postérieur a montré des potentiels évoqués au sein de l'hippocampe, du précuneus et du cuneus ainsi que des réponses dans le lobule pariétal et des aires occipitales latérales. La stimulation du cortex orbito-frontal essentiellement médial a montré des potentiels évoqués dans le cortex préfrontal adjacent. Dans cette étude, ils pondèrent la force des connexions par l'amplitude/l'énergie de la réponse évoquée. Enatsu et al. (2015b) décrivent de la même manière la connectivité effective entre les lobes insulaire et frontal. Ils rapportent notamment des efférences insulaires vers les aires prémotrice et motrice supplémentaires ainsi qu'avec les opercules frontal et temporal. Ainsi, l'amplitude semble être un marqueur robuste et pondéré de la connexion effective entre les structures cérébrales. Une remarque s'impose néanmoins quant à l'utilisation de différentes intensités à travers les sites de stimulation dans les études précédemment citées qui peuvent biaiser certaines pondérations, étant donné que l'amplitude des potentiels évoqués cortico-corticaux augmente avec l'intensité de la stimulation (Rutecki et al. 1989, Wilson et al. 1990).

3.3 LA LATENCE DES POTENTIELS EVOQUES COMME UN MARQUEUR DE CONNECTIVITE EFFECTIVE

La latence des potentiels évoqués cortico-corticaux est certainement, avec l'occurrence, le paramètre électrophysiologique le plus communément référencé dans la littérature. La latence de l'onset (Wilson et al. 1990, Lacuey et al. 2015) ou du pic (Buser et al. 1971, Buser et Bancaud 1983, Matsumoto et al. 2004, 2007, 2012, Lacruz et al. 2007, Catenox et al. 2011, David et al. 2013) de la première composante des CCEPs peut révéler des aspects de la connectivité fonctionnelle différents de ceux issus de l'occurrence. Buser et

al. (1971) ont observé un temps de latence plus court des CCEPs enregistrés dans l'amygdale après stimulation de l'hippocampe que dans le sens inverse, et une occurrence plus importante des CCEPs dans l'hippocampe après avoir stimulé l'amygdale que de manière réciproque. Ceci suggère que la latence peut être utilisée comme un marqueur complémentaire d'un poids de connectivité donné par l'occurrence (David et al. 2013). Une certaine logique voudrait qu'une telle cartographie de connectivité fonctionnelle repose sur l'hypothèse que des latences plus longues sont plus susceptibles de refléter des connexions secondaires (indirectes) alors que les latences les plus courtes seraient plus susceptibles de révéler des régions fonctionnellement plus proches, voire des voies de projection axonale directes. Néanmoins, rien ne le prouve sachant que certaines structures ou fonctions pourraient montrer des caractéristiques de vitesse du transfert de l'information propre à chacune. Le premier pic du potentiel évoqué représente la synchronisation de la volée afférente de potentiels d'actions (Creutzfeldt et al. 1965, Tovee et al. 1993). L'onset du premier pic correspond à l'arrivée du premier potentiel d'action (Wilson et al. 1990). En divisant la distance entre les sites de stimulation et de réponses par la latence de l'onset du premier pic évoqué, Wilson et al. (1990) décrivent la vitesse de conduction des structures du lobe temporal médial variant de 1 à 4 m/s. Ils classent notamment la force des connexions observées selon des latences au sein du lobe temporal médial et ont interprété le transfert rapide de l'information observé à partir du cortex entorhinal notamment vers l'hippocampe comme un marqueur de la position dominante du cortex entorhinal dans le système limbique. Ils montrent également que les potentiels évoqués par la stimulation de l'amygdale sont les plus tardifs et révèlent ainsi les plus lentes vitesses de conduction du système limbique. A partir du pic de la première composante du potentiel évoqué nommé « N1 » par Matsumoto et al. (2004), ils décrivent des latences réciproques similaires entre les aires de Wernicke et de Broca (entre 20 et 40 ms). Catenoix et al. (2005) décrivent des potentiels évoqués par la stimulation de l'hippocampe dans le cortex orbito-frontal avec de longues latences (222 ms en moyenne), et discutent ainsi que les réponses peuvent être évoqués indirectement par la stimulation de l'hippocampe possiblement via l'amygdale. Matsumoto et al. (2007) ont recensé une connectivité réciproque sensiblement similaire du cortex moteur médial vers le cortex moteur latéral (22/29 ms). Lacruz et al. (2007) relèvent également des latences courtes pour les connexions frontales inter-hémisphériques réciproques (inférieures à 60ms). Ayant utilisé à la fois des enregistrements par SEEG et par ECoG, ils ne détectent pas de différence entre les latences des pics évaluées avec les deux types d'électrodes. Catenoix et al. (2011) observent des latences plus courtes vers l'amygdale par la stimulation de l'hippocampe antérieur (inférieures à 50 ms) que postérieur (environ 100 ms), de même pour le cortex entorhinal (environ 20 ms contre environ 40 ms). Malgré une forte occurrence de réponses dans le pôle temporal, ils relèvent de longues latences des CCEPs dans cette structure (supérieures à 100 ms) par la stimulation de l'hippocampe. Ils relèvent également des latences très variables dans le cortex temporal latéral allant de 13 à 320 ms. Un schéma simplifié des connexions effectives et de leur

latence est présenté en figure *préliminaire* pour les études de connectivité effectives par CCEPs au sein du lobe temporal jusqu'en 2011. Cette représentation s'est trouvée utile pour m'imprégner du sujet au début de ma thèse, et me remémorer certaines observations au cours de la thèse. On peut y observer relativement peu de descriptions des connexions du cortex temporal médial vers le cortex temporal latéral ou vers le lobe occipital dans la littérature. Tareda et al. (2008) montrent des latences interhémisphériques de 9 à 24ms entre les structures homologues bilatérales du cortex moteur. Matsumoto et al. (2012) montrent une corrélation de la distance entre les sites de stimulation et d'enregistrement et la latence du pic des CCEPs (de 10 à 50 ms). Ils discutent cette observation en faveur de l'exploration d'une connexion monosynaptique (directe) entre les structures frontales et pariétales symétriques par rapport au sillon central, car dans le cas d'un passage subcortical polysynaptique de l'information, cette corrélation serait moins susceptible d'apparaître. Koubeissi et al. (2012) a montré une grande variabilité de latences dans le système du langage allant de 20 à 160 ms environ. David et al. (2013) prennent l'initiative de construire un atlas du cortex cérébral en considérant l'occurrence et la latence des CCEPs. Au début de la création d'une base de données multicentrique, ils montrent un exemple chez un sujet de propagation des CCEPs issue de la stimulation de l'hippocampe antérieur qui est plus rapide dans le gyrus parahippocampique postérieur (<60ms) que dans le gyrus frontal médian ou le gyrus cingulaire antérieur (environ 140ms). Ils montrent également une asymétrie d'occurrence telle que la stimulation du gyrus cingulaire antérieur provoque une réponse évoquée dans le gyrus frontal médian mais pas dans l'hippocampe antérieur ni le gyrus parahippocampique postérieur. Kubota et al. (2013) montrent des latences moyennes bidirectionnelles équivalentes entre l'hippocampe et le cortex cingulaire postérieur (entre 20 et 60 ms). Enatsu et al. (2013b) montrent des latences proches de 60 ms en moyenne dans le réseau pariéto-frontal exploré. Néanmoins ils relèvent des latences plus courtes dans les enregistrements intracérébraux comparées aux enregistrements ECoG qu'ils discutent par la différence du type d'électrodes utilisées contrairement aux observations de Lacruz et al. (2007). Almashaikhi et al. (2014a) ont montré une latence moyenne des connexions intrainsulaires de 26 ms qu'ils trouvent longue étant donné les courtes distances entre ces structures, et comparées aux latences de même ordre (Matsumoto et al. 2004) au niveau du faisceau arqué plus long. Ils discutent que le contrôle moteur pourrait faire intervenir une intégration fonctionnelle plus rapide que l'intégration fonctionnelle insulaire. Almashaikhi et al. (2014b) ont montré une latence moyenne des connexions efférentes insulaires de 33 ms qu'ils trouvent égales en comparant les longues et courtes distances entre les structures contrairement à ce qu'avait montré Matsumoto et al. (2012), et discutent cette différence par l'utilisation d'électrodes différentes dans chacune de ces études (SEEG vs ECoG). La latence est le paramètre le plus fréquemment rapporté mais c'est aussi le plus controversé à travers la littérature.

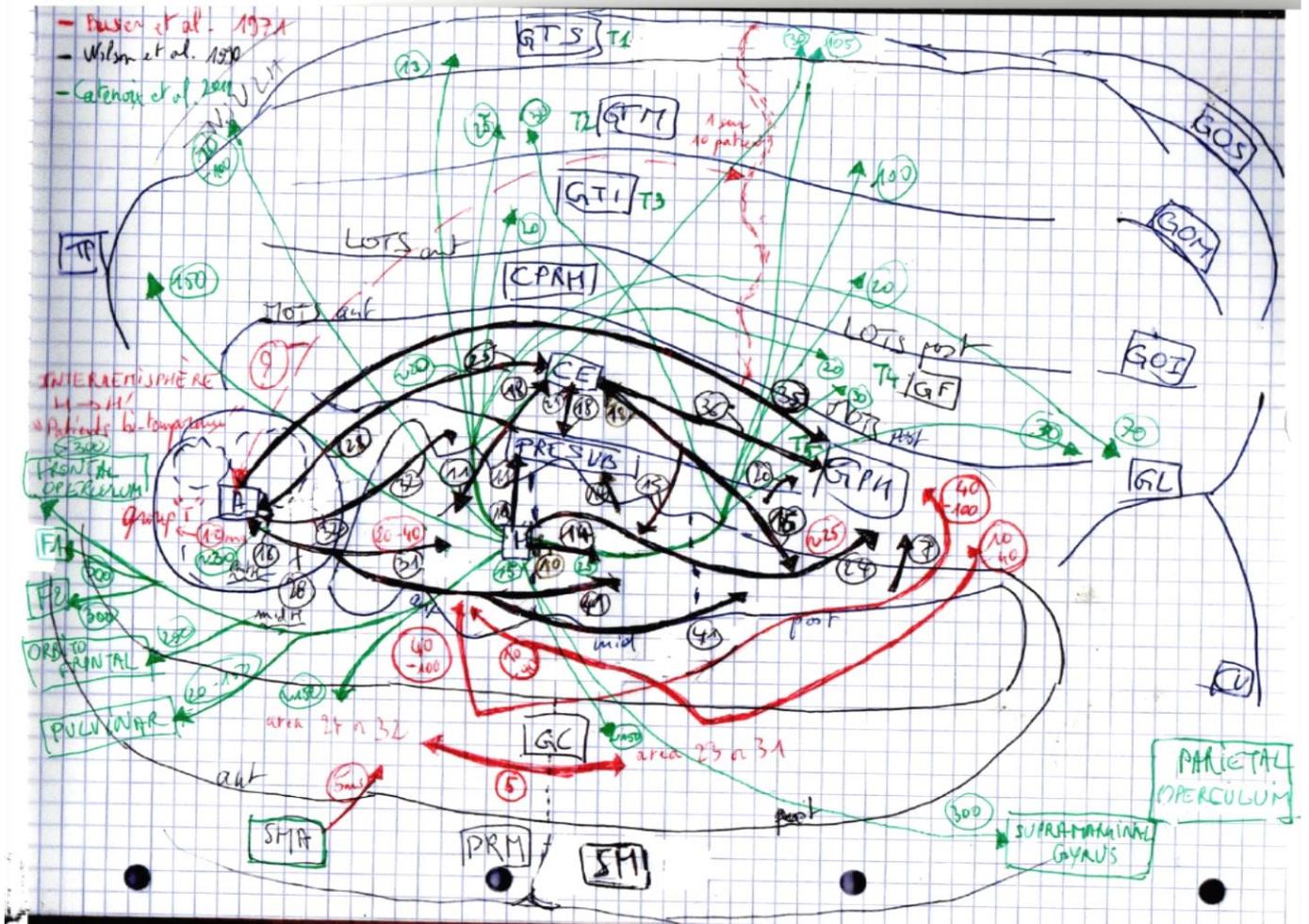


FIGURE PRELIMINAIRE : Schéma « au brouillon » des connexions observées par Buser et al. 1971 (flèches en rouge), Wilson et al. 1990 (flèches noires) et Catenoux et al. 2011 (flèches vertes). La latence de chaque connexion est annotée dans le cercle le plus proche de la flèche (même couleur). Les flèches bi-directionnelles montrent les connexions réciproques. Les connexions principales concernent le lobe temporal. Quelques connexions avec le lobe fronto-central-parietal sont également décrites. On observe peu de descriptions des connexions du cortex temporal médial vers le cortex temporal latéral ou vers le lobe occipital. Lobe temporal : TP (pôle temporal) ; GTS, GTM, GTI (gyri temporaux supérieur, moyen et inférieur) ; CPRH (cortex périrhinal) ; CE (cortex entorhinal) ; PRESUB (présubiculum) ; A (amygdale) ; H (Hippocampe) ; GPH (gyrus parahippocampique postérieur, GF (gyrus fusiform temporel postérieur). Lobe frontal et central : GC (gyrus cingulaire) ; SM (aire sensori-motrice) ; PRM (cortex prémoteur) ; SMA (aire motrice supplémentaire) ; F1, F2 (gyri frontaux supérieur et moyen). Lobe occipital : CU (cuneus) ; GL (gyrus Lingual) ; GOS, GOM, GOI (gyri occipitaux supérieur, moyen et inférieur).

4- LA CONNECTIVITE EFFECTIVE EN ELECTROPHYSIOLOGIE COGNITIVE

Les techniques d'enregistrement électro-encéphalographiques bénéficient d'une grande résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde. Les enregistrements de surface ont déterminé plusieurs bandes de fréquences (delta [0.1 ; 3 Hz], thêta [3 ; 8 Hz], alpha [8 ; 12 Hz], bêta [12, 40 Hz], gamma [40 ; 120 Hz]) de l'activité électrique du cerveau à travers le temps relatives à des modes de fonctionnement du cerveau et de transfert de l'information cérébrale (Buzsáki 2006). Si le rythme alpha (8-12 Hz) découvert par Hans Berger en 1929 a longtemps été décrit comme un mode de repos des régions enregistrées, les hautes fréquences gamma (40-120 Hz) seraient liées à un traitement local et actif de la population de neurones sous-jacente. De même que pour l'IRM fonctionnel, les mesures de cohérence d'amplitude ou de phase ont contribué à l'étude de réseaux fonctionnels notamment sur les enregistrements de surface (EEG). Néanmoins ces mesures de cohérence sont souvent appliquées à travers les voies d'enregistrement, dans une même bande de fréquence. En effet, très peu d'études analysent des cohérences à travers les électrodes et les bandes de fréquences, sachant que les structures sensorielles primaires du néocortex peuvent contenir beaucoup d'oscillations alpha, alors que l'hippocampe qui est une structure mnésique est parcouru par des oscillations thêta (3-7 Hz) par exemple. Classiquement, les études ne font pas l'hypothèse d'une possible fonction de transfert de l'information modulant les fréquences entre les structures. Babiloni et al. (2004) ont mis en avant de possibles cohérence à travers les bandes de fréquences sur des enregistrements intracébraux par SEEG. Ils discutent du rapport entre l'activité thêta de l'hippocampe et l'activité gamma du gyrus temporal inférieur dans une tâche d'anticipation et de récence visuo-motrice.

Plusieurs mesures de connectivité effective ont été développées et appliquées en électrophysiologie tels que le H^2 (Liégeois-Chauvel et al. 2014), la causalité de Granger (Boatman-Reich et al 2010) ou la Modélisation dynamique causale (Dynamic Causal Modeling, Friston et al. 2003). Si les deux premières mesures sont appropriées pour être appliquées sur des fenêtres de temps très court, la causalité entre deux signaux est supposée stable au cours du temps (régime stationnaire), ce qui peut être le cas lors de tâches perceptives de faible niveau mais n'est probablement pas le cas lors de processus de haut niveau. En revanche, le dynamic causal modeling se base sur une probabilité bayésienne pour pondérer une influence réciproque entre les régions. Cette dernière mesure est donc appropriée à l'analyse de la dynamique et la plasticité du réseau sur des séries de données temporelles, mais le paramétrage difficile de cette mesure peut freiner son utilisation pratique et clinique (David et al. 2008).

En résumé, la connectivité structurelle est une représentation statique mais de haute résolution spatiale, qui peut donner des informations sur la direction du transport de

l'information par marquage histologique. La connectivité fonctionnelle étudie la dynamique d'un réseau le plus souvent lors d'une tâche cognitive et dans une période de temps donnée allant de la dizaine de milliseconde à la seconde à l'aide d'enregistrements cérébraux électrophysiologiques ou hémodynamiques. La connectivité effective est une branche de la connectivité fonctionnelle qui s'intéresse aux flux d'information parcourant les structures du réseau et ainsi leurs dépendances mutuelles (modulation) dans une tâche donnée. Cette mesure nécessite une évaluation des flux dans des périodes de temps adéquat à l'échelle temporelle des interactions entre les structures. Ces trois concepts indissociables à l'échelle du neurone, sont a fortiori indissociable à l'échelle macroscopique de populations de neurones, mais se dissocient par les mesures utilisées pour les mettre en avant, du fait des difficultés techniques voire l'impossibilité toujours d'actualité d'explorer toutes les facettes de la complexité du cortex cérébral humain de manière simultanée *in vivo*.

5- LE LOBE TEMPORAL ET LA VOIE VISUELLE VENTRALE

Les études lésionnelles du lobe occipital chez le singe, siège de la vision au niveau du néocortex, puis les études fonctionnelles chez l'Homme ont mis en avant les flux (« streams ») d'informations cognitives issus du cortex visuel primaire vers les structures temporales et pariétales impliquées respectivement dans la « vision de catégorisation d'objets » pour le ventral stream (voie du 'quoi ?') et la « vision spatiale pour l'action » pour le dorsal stream (voie du 'où?') (Mishkin et Ungerleider 1982, Van Essen et Maunsell 1983, Haxby et al. 1991, Kravitz et al. 2013). Le flux d'informations ventral provient des aires visuelles du lobe occipital et parcourt le lobe temporal ventral dans un sens postéro-antérieur par une intégration hiérarchisée à fonction de catégorisation (Van Essen et Maunsell 1983, Felleman et Van Essen 1991) avant d'être intégré par les structures médiales à fonction de mémorisation (Suzuki 2009). Une telle séquence de potentiels évoqués peut être observée en électrophysiologie dans la voie visuelle ventrale (Barbeau et al. 2008). Un autre flux postéro antérieur tel que le lateral stream (Weiner and Grill-Spector 2013) parcourt le lobe temporal lateral en partant des aires auditives situées au niveau de la face supérieure du gyrus temporal supérieur postérieur, le gyrus de Heschl (Boatman-Reich et al 2010, Liégeois-Chauvel et al. 2014). Le lobe temporal est ainsi le siège multimodal de la catégorisation et de la reconnaissance. Les aires associatives du gyrus temporal montrent une grande spécificité topographique de catégorisation telle que le gyrus parahippocampique serait spécialisé dans la catégorisation et la reconnaissance de lieux, le gyrus fusiforme de visages, le gyrus temporal inférieur d'objets ou de parties du corps humain (Tanaka et al. 1996, Jacques et al. 2016). Le latéral stream impliquant le gyrus temporal supérieur et médian serait plus spécialisé dans la catégorisation sonore, notamment pour les fonctions du langage oral. La partie médiale du lobe temporal tel que le cortex rhinal, l'amygdale et l'hippocampe sont connu comme étant des structures

mnésiques (Squire and Zola-Morgan 1991, Eichenbaum and Cohen 2001, Squire et al. 2004). L'hippocampe est l'acteur principal de l'intégration et de la consolidation de la mémoire déclarative (Squire et al. 1984, Geiger et al. 2016), c'est-à-dire la mémoire que l'on peut verbaliser comprenant la mémoire sémantique (mémoire des faits et concepts) et la mémoire épisodique (mémoire des événements et de leur contexte spatial et émotionnel). Le cortex rhinal et l'amygdale interviennent dans l'intégration de la mémoire épisodique et l'apprentissage associatif de l'environnement (Naya 2016). Les premières étapes de la voie visuelle ventrale consacrées à l'identification d'objets, de visages ou de mots sont principalement situées dans le cortex temporal ventral, tandis que les étapes ultérieures dédiées à la reconnaissance impliquent également le lobe temporal médial (Halgren et al. 1998, Maillard et al. 2010). L'efficacité de ces processus dépend des interactions fonctionnelles entre ces structures temporales médiales et ventrales (Barbeau et al. 2008) dans de courts intervalles temporels (inférieurs à 400 ms). Les techniques d'enregistrements électrophysiologiques sont particulièrement appropriées pour étudier la dynamique spatio-temporelle de ces processus. L'étude des potentiels évoqués a montré par exemple que le stade précoce de la catégorisation (potentiel N170) prend place dans les gyri fusiforme et occipitale inférieur (Bentin et al. 1996, Rossion et al. 2003, 2012) et est latéralisé selon la nature des stimuli (à gauche pour les mots et droite pour les visages), tandis que les derniers stades de la reconnaissance (potentiels N400 / P600) impliquent les structures médiales-temporales antérieures de manière bilatérale (Halgren et al. 1998, Maillard et al. 2010). La vision classique de la voie visuelle ventrale est hiérarchique montrant un flux de synchronisation neural unidirectionnel postéro-antérieure relatif à la construction de représentations de complexité accrue, qui va déclencher un rappel de souvenirs contextuel liés à la représentation courante du stimulus.

Le cortex rhinal est composé du cortex périrhinal entourant ou séparant le cortex entorhinal des structures néocorticales et du gyrus parahippocampique postérieur. On sait que le cortex entorhinal est la voie d'entrée principale vers l'hippocampe par la voie axonale perforante à travers le subiculum pour projeter sur les cellules granuleuses du gyrus dentelé de l'hippocampe. Ainsi, l'information visuelle par exemple, partant de l'aire occipitale visuelle primaire arrive au niveau de l'hippocampe en 300ms environ (Halgren et al. 1998). En 300ms, notre cerveau a déjà une idée sur la nature de l'information visuelle en terme mnésique, s'il a déjà vu ou jamais vu le stimulus visuel avec également une évaluation de la rareté du stimulus tel observé dans les tâches d'oddball (Halgren et al. 1998). Néanmoins la limite entre les structures perceptives et mnésiques reste floue. Le cortex périrhinal est une structure importante dans l'apprentissage et le rappel d'associations d'items tout comme l'hippocampe (Murray et Wise 1996, Naya et al. 1996, Naya 2016). Son implication dans l'apprentissage associatif de concepts (mémoire associative) a mené des chercheurs à faire l'hypothèse d'une implication du cortex périrhinal dans la perception de hauts niveaux d'intégration/d'association dans la voie visuelle ventrale, lui donnant une fonction duale

perceptivo-mnésique (Murray et Bussey 1999). Cette hypothèse est appuyée par les résultats montrant l'implication du cortex périrhinal dans des tâches de discrimination visuelle complexe mettant en avant une possible fonction perceptive de haut niveau de cette structure antéro-ventrale temporale (Buckley et al. 2001, Bussey et al. 2003, 2005, 2006, Bussey and Saksida 2007, Barense et al. 2005, Moss et al. 2005, 2010 Murray et al. 2007). Les résultats étaient également soutenus par un modèle connexionniste de perception hiérarchique, en lien avec le modèle hiérarchique observé en amont de la voie visuelle ventrale (Felleman and Van Essen 1991), où le cortex périrhinal serait la dernière étape des processus perceptuels associatifs (Bussey and Saksida 2002, 2007, Baxter 2009). Néanmoins, l'équipe de Larry Squire est restée opposée à une représentation hiérarchique de la perception tout comme elle avait réfuté au cours des dernières décennies le modèle hiérarchique de la mémoire de Tulving (1972). La première équipe utilise notamment l'IRMf pour montrer l'activation du cortex périrhinal et des structures médiales dans des tâches de discrimination visuelle complexe, alors que la seconde équipe utilise des modèles du lobe temporal médial, lésionnels chez le rat ou pathologiques chez l'homme, pour montrer qu'il n'y a pas ou très peu de déficit dans les tâches de perception ou de discrimination visuelle complexe (Levy et al. 2005, Shrager et al. 2006, Squire et al. 2006, Knutson et al. 2013). Basé sur la relation entre la fonction du cortex temporal médial et les activations/lésions cérébrales régionales, ces modèles ne rendent pas compte des flux et du traitement d'informations parcourant le cortex temporal médial, qui pourraient donner des informations cruciales sur l'organisation hiérarchique ou non des structures de l'ensemble de la voie visuelle ventrale. Cette contradiction apparente a donc suscité l'intérêt d'étudier la connectivité effective du lobe temporal afin d'apporter un aspect connexionniste pouvant peut-être participer à clarifier la/les fonction(s) des structures ventrales, aux limites ou chevauchements de la perception et de la mémoire. Les études récentes de l'équipe de Larry Squire ont supposé que les troubles perceptifs de haut niveau qui pouvaient survenir chez certains patients montrant des lésions temporales médiales devaient provenir d'un défaut dans la demande mnésique permettant d'effectuer la tâche, lorsqu'elle implique notamment de la mémoire de travail (Jenison et al. 2012, Knutson et al. 2012). Ainsi, une meilleure compréhension de la connectivité effective entre les structures du lobe temporal médial et le néocortex pourrait aider à la compréhension des interactions et des intervenants perceptivo-mnésiques agissant dans des fenêtres de temps inférieures à la seconde. Cette discussion scientifique passionnante est la problématique cognitive principale à l'origine de cette thèse.

Une étude récente a montré que les lésions des structures du lobe temporal médial pouvaient nuire à l'identification visuelle d'items nouveaux lors de tâches de représentation « on-line » (Warren et al. 2012), suggérant une influence des structures temporales médiales sur les structures perceptives du néocortex temporal en temps réel. Par conséquent, la caractérisation de la connectivité fonctionnelle et effective entre ces régions est essentielle

pour comprendre les processus sous-jacents aux interactions complexes entre la perception et la mémoire de reconnaissance. Le lobe temporal est donc le siège d'une transition perceptivo-mnésique dont les mécanismes d'interaction sont très peu connus.

De manière naturelle et à l'état d'éveil, il est difficile de stimuler à la demande la mémoire sans passer par des voies sensorielles. Néanmoins, la possibilité de pouvoir se rappeler d'évènements sans priming sensoriel doit nous laisser penser que les structures dites mnésiques sont capable de recréer l'activité sensorielle telle qu'elle a été initialement perçue, possiblement en réimpliquant les structures sensorielles elles-mêmes dans le souvenir (Barbeau et al. 2005). Par exemple, lors du sommeil, lorsque les afférences sensorielles sont mises en veille, on peut observer l'activité de « replay » des expériences passées au sein de l'hippocampe (Wilson and McNaughton 1994, Skaggs and McNaughton 1996). Cette activité de replay pourrait contrôler des structures corticales en vue de la consolidation des souvenirs sensoriels par renforcement synaptique (Squire et al. 1984, Geiger et al. 2016). Ainsi, l'obligation de passage sensoriel pour activer la mémoire dans les paradigmes cognitifs à l'état d'éveil n'a-t-elle pas biaisée nos connaissances des flux dominant perceptivo-mnésiques ? Comment mettre en avant les flux mnésico-perceptifs ? Les structures mnésiques sont-elles réellement passives absorbant les informations perceptives afférentes ? Ou jouent-elles un rôle bien plus important dans notre perception que ce que l'on pense ? Notre perception est structurée par notre mémoire tout au long de notre apprentissage, dans qu'elle mesure influe-t-elle notre perception en temps réel ? Une manière de stimuler les structures mnésiques sans passer par les voies sensorielles est accessible via les stimulations électriques intracérébrales. Bartolomei et al. (2004) ont montré une réponse comportementale de « déjà vu » et de réminiscence en stimulant à 50Hz le cortex rhinal. Ainsi, les stimulations électriques ont cette capacité d'évoquer des phénomènes de nature « mnésico-perceptive » au sein du cortex rhinal. Ceci ne résout cependant pas le problème de savoir si cette propriété est la fonction propre de la région cérébrale stimulée, ou provient de sa connectivité effective lors de la propagation du signal électrophysiologique vers les structures mnésiques (Bartolomei et al. 2012) ou perceptives (Barbeau et al. 2005). Néanmoins, l'évaluation de la connectivité effective au sein du lobe temporal nous permettrait de quantifier l'influence des structures mnésiques sur les structures perceptives, et vice-versa, donnant une topographie et une direction des interactions pouvant être en faveur ou contre les hypothèses d'organisation hiérarchiques des structures du lobe temporal. Les stimulations électriques intracérébrales peuvent ainsi représenter un modèle de propagation des signaux électrophysiologiques pouvant servir à l'élaboration d'un modèle de connectivité effective du cerveau humain *in vivo*.

6- OBJECTIFS

Le but de la présente étude était de caractériser la connectivité effective au sein du lobe temporal. À cette fin, nous avons utilisé les trois caractéristiques électrophysiologiques classiques des CCEPs intracérébraux (occurrence, amplitude et latence). Les connexions réciproques ont été évaluées avec des paramètres de fréquence et d'intensité constants des stimulations électriques à travers les régions d'intérêt et les patients. Basé sur une analyse statistique automatisée de détection du pic de la première composante évoquée des CCEPs (potentiel N1), nous avons construit trois matrices de connectivité effective globale issues de l'occurrence, l'amplitude et la latence avec des éléments pondérés et dirigés. Les mesures de la théorie des graphes telles que la force des connexions, la modularité du réseau et la caractérisation des interfaces entre les modules du réseau nous ont aidés à déterminer (i) si les structures médiales, ventrales ou latérales du lobe temporal pouvaient être regroupées dans des ensembles fonctionnels distincts en se basant sur leurs propriétés de connexions effectives, et (ii) quelles régions d'intérêt étaient à l'interface entre ces ensembles fonctionnels.

CHAPITRE 1 : MATERIELS ET METHODES

PARTIE 1 : LE MODELE DE CONNECTIVITE EFFECTIVE OCCIPITO-TEMPORAL

1.1.1-LES SUJETS

Nous avons analysé les enregistrements de 16 explorations par Stéréo-Electro-EncéphaloGraphie (SEEG, voir la table 1 pour une liste des abréviations) chez 15 patients épileptiques (Le Sujet 1 a subi deux explorations SEEG, voir la table 2 pour les caractéristiques des patients) présentant une épilepsie focale pharmaco-résistante impliquant les régions temporales et occipito-temporales. Les enregistrements SEEG ont été effectués afin de définir la zone épileptogène ([Bancaud et Talairach 1973](#)). Les patients ont été enregistrés 24 heures par jour pendant 4 à 7 jours dans l'unité d'épilepsie de l'Hôpital Universitaire de Nancy. Les sessions de stimulations électriques intracérébrales ont été effectuées à partir du deuxième jour jusqu'au quatrième jour afin de délimiter la zone épileptogène et tracer une cartographie fonctionnelle des régions explorées ([Rutecki et al. 1989](#), [Chauvel et al. 1993](#), et [Valentin al. 2002](#), [David et al. 2008](#)). Par ailleurs, une session de repos (5 min) a été enregistrée, immédiatement avant les sessions de stimulations électriques. Au cours des stimulations et pendant les sessions de repos, les patients étaient maintenus dans un état relaxé semi-allongé. Ils étaient tenus éveillés et détendus tout en gardant les yeux ouverts. Chaque patient a donné leur consentement pour leur participation à cette étude qui a été approuvé par le comité d'éthique du CHU de Nancy.

1.1.2-PLACEMENT DES ELECTRODES ET ENREGISTREMENTS PAR SEEG

Les sites d'implantation des électrodes ont été choisis en fonction de données non-invasives recueillies au cours de l'évaluation pré-chirurgicale afin de localiser et de délimiter la zone épileptogène et la zone de propagation précoce des crises ([Jonas et al. 2012](#)). Le placement des électrodes intracérébrales (Dixi médicaux, Besançon, France), constitué de 5 à 18 plots contigus de 2 mm de longueur séparés par 1,5 mm, a été réalisé comme suit: après induction de l'anesthésie générale, le cadre stéréotaxique Leksell (Elekta SA, Stockholm, Suède) était fixé sur le crâne du patient et une séquence pondérée stéréotaxique IRM (3D SPGR T1, TR: 20ms, TE: 6ms matrice 512 * 512, avec double injection de gadolinium, Signa 1,5 Tesla; General Electrics Medical, Milwaukee, États-Unis) a été réalisée. Le volume numérique IRM a été importé dans l'espace stéréotaxique assistée par ordinateur (Leksell Surgiplan; Elekta SA, Stockholm, Suède), et les trajectoires des électrodes ont été calculées selon la planification pré-opératoire, en évitant les structures vasculaires. Un scanner stéréotaxique post-opératoire a ensuite été effectué et fusionné avec l'IRM pré-opératoire pour déterminer les positions sulcales et gyrales de chaque plot. Le signal a été échantillonné

à une fréquence de 512 Hz sur un amplificateur 128 voies (2 têtes SD-64 LTM; Micromed, Italie). Le filtre d'acquisition était un filtre analogique passe-haut avec une fréquence de coupure de 0.18Hz. L'électrode de référence était placée sur le cuir chevelu au niveau de la fissure interhémisphérique préfrontale (Fpz).

TABLE 2 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS EXPLORÉS (EN ANGLAIS).

Subject number	Age	Sex	Hand	MRI	Epileptogenic zone	Aetiology	Number of electrodes in each hemisphere
S1	33	M	R	Negative	Left basal occipito-temporal	Cortical dysplasia	10L-2R
S1bis	33	M	R	Negative	Multifocal: left basal occipito-temporal & left insulo-opercular frontal	Cortical dysplasia	11L
S3	30	F	L	Negative	Left basal temporal (Lateral occipito temporal sulcus, T4) and medial temporal structures (H, Collateral sulcus, T5)	Cortical dysplasia	8R-6L
S4	41	M	R	Left hippocampal sclerosis	Left medial temporal (Am, AH)	Hippocampal sclerosis	13L-1R
S5	33	M	R	Right inferior temporal lesion (Lateral occipito temporal sulcus, T4, dysplasia)	Right basal temporal lobe	Cortical dysplasia	9R-2L
S6	36	F	R	Negative	Left lateral temporal lobe	Cortical dysplasia	11L
S7	37	F	R	Right basal and lateral occipital lesion (DNE)	Infra calcarine of right occipital pole	DNE	9R-1L
S8	30	F	R	Left hippocampal sclerosis /left temporal pole and collateral sulcus atrophy	Left posterior temporal region (T1/T2), angular gyrus	Unknown	12L
S9	34	F	R	Bilateral hippocampal atrophy	Right medial, anterior and posterior temporal structures	Hippocampal sclerosis	8L-5R
S10	46	M	R	Negative	Left anterior temporal lobe and left Insula	Unknown	11L
S11	34	M	R	Left temporal dysplasia (Am/H/TP /T5)	Left medial and anterior temporal lobe (Am/H/TP/T5)	Dysplasia	9L-1R
S12	42	F	R	Negative	Left medial temporal structures (H, Am, TP, T5)	Unknown	11L-2R
S13	41	F	R	Bilateral hippocampal sclerosis (mostly left)	Right medial and anterior temporal structures (Am/H/TP/T5)	Hippocampal sclerosis	9R-5L
S14	20	M	R	Left basal temporal and parahippocampal lesions (DNE)	Left basal temporal and parahippocampal DNE	DNE	10L
S15	24	M	R	Hippocampal malformation	Medial temporal structures (H, T5, Collateral sulcus)	Dysplasia	9L-1R
S16	29	F	R	Negative	Left basal temporal and parahippocampal gyrus (T5, T4, T3)	Unknown	11L- 3R

1.1.3-REGIONS D'INTERET (ROIs) DE LA CARTOGRAPHIE EFFECTIVE

Nous avons préféré une localisation anatomique visuelle des plots des électrodes à une localisation automatisée en fonction d'un repère anatomique tel que les repères de Talairach (Talairach et Tournoux 1988) ou du MNI Colin27 (Holmes et al. 1998).

1.1.3.1 LE LOBE TEMPORAL

Pour chaque sujet, nous avons visuellement délimitée (Dr. Jacques Jonas, Pr. Louis Georges Maillard) au sein du lobe temporal 11 régions d'intérêt (Region Of Interest en anglais, ROI, figure 1) pour chaque hémisphère en se basant sur des repères anatomiques (Duvernoy et al. 1992, Destrieux et al. 2010, Huntgeburth et Petrides 2012) observés sur la reconstruction scanner / IRM (BrainLab AG, Allemagne). Le lobe temporal a été ainsi divisé en : le pôle temporal (TP), l'amygdale (Am), l'hippocampe antérieur (AH), l'hippocampe postérieur (PH), le gyrus parahippocampique antérieur (AT5, cortex rhinal), le gyrus parahippocampique postérieur (PT5), le gyrus fusiforme antérieur (AT4), le gyrus fusiforme postérieur (PT4), le gyrus temporal inférieur (T3), le gyrus temporal moyen (T2) et le gyrus temporal supérieur (T1). D'après Wilson et al. (1990), qui ont observé différents indices de connectivité effective le long de l'hippocampe, nous avons séparé les parties antérieures et postérieures de l'hippocampe au niveau de sa ligne médiane, visuellement déterminée sur le plan sagittal de la reconstruction scanner / IRM (Dr. Jacques Jonas, Pr. Louis Georges Maillard). D'après Huntgeburth et Petrides (2012), AT5 a été délimitée en avant par l'uncus et en arrière par l'extrémité du sillon rhinal. PT5 a été délimité en avant par AT5, et en arrière par le gyrus lingual. AT4 et PT4 ont été délimitées au niveau medial par AT5 et PT5 et latéralement par le sillon occipito temporal latéral. Le pôle temporal médial était délimité par l'uncus, et latéralement par la résiliation antérieure à la fois des sillons temporaux supérieur et inférieur. Ainsi, T3 et T2 ont été délimitées en avant selon la résiliation des sillons temporaux supérieur et inférieur respectivement. En arrière, T3 et T2 ont été délimitées dans le plan sagittal, respectivement par l'incisure temporo-occipital et le sillon occipital antérieur. T1 a été délimitée en avant par la résiliation du sillon temporal supérieur, en arrière par la partie inférieure du gyrus angulaire, médialement par le fond de la fissure sylvienne. Le fond des sillons représente la limite morphologique entre ROIs. Les plots ambigus situés au fond des sillons ont été attribués aux régions d'intérêt les plus médiales. Dans cette étude, nous avons analysé les deux hémisphères dans le même modèle unilatéral et ipsilatéral même si la connectivité structurelle, fonctionnelle et effective peut différer entre les hémisphères droit et gauche d'un même individu ainsi qu'entre deux hémisphères de même latéralité issus de deux individus différents. Avec notre délimitation, nous avons extrait un modèle macroscopique de la connectivité effective du lobe temporal.

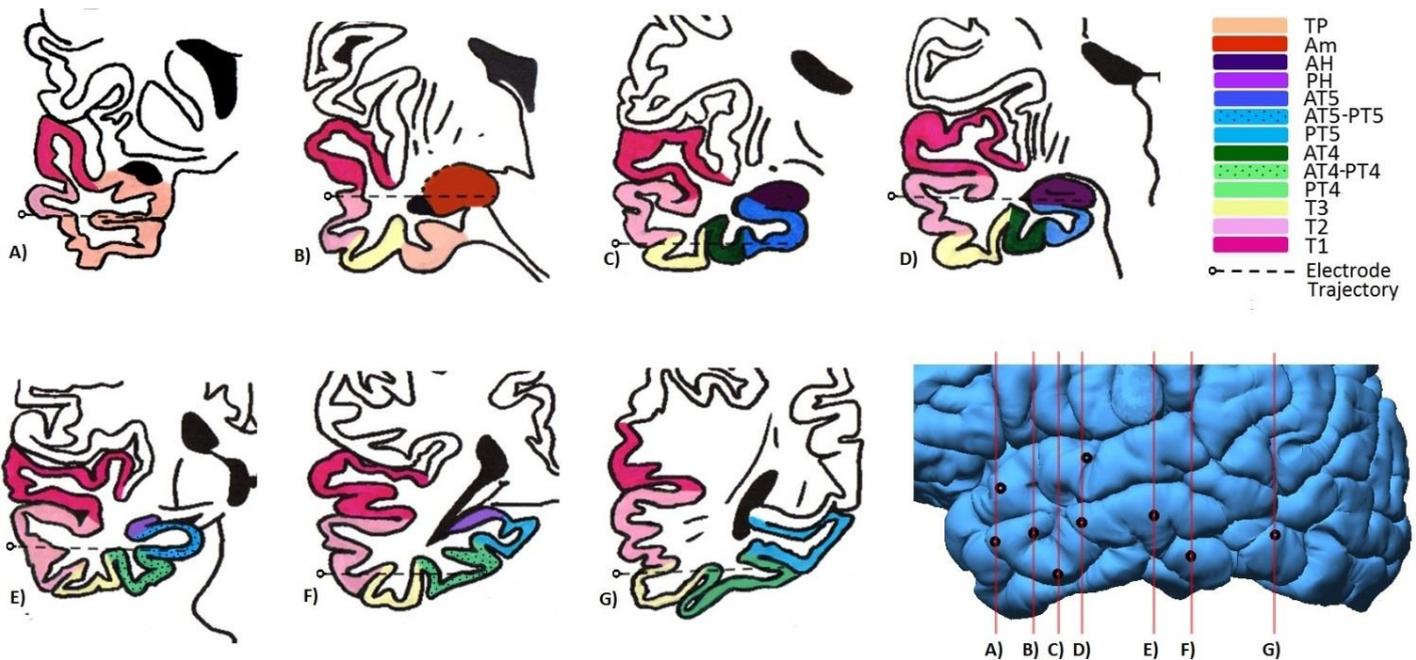


FIGURE 1: Exemple de délimitation morphologique dans les régions d'intérêt du lobe temporal de l'hémisphère droit du sujet 13 dont toutes les ROIs ont été explorées, sauf PH. De gauche à droite, de haut en bas, illustration des coupes antéro-postérieures issues de la reconstruction scanner / IRM (BrainLab AG, Allemagne) de 7 des 9 électrodes implantée dans l'hémisphère droit. La trajectoire de l'électrode est schématisée par les lignes en pointillés. Chaque coupe correspond à une ligne verticale rouge sur la vue sagittale de l'extraction du volume 3D en bas à droite. Le site de perforation de chaque électrode a été représenté par les points noirs. Notez que les électrodes explorant dans le gyrus temporal supérieur sont presque dans le même plan que les électrodes A) et D). L'extraction de volume a été réalisée avec Brainstorm 3.1 (Tadel et al. 2011), disponible en open source pour le téléchargement en ligne sous la licence publique générale GNU (<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>). Voir la table 1 pour une liste des acronymes.

1.1.3.2 LE LOBE OCCIPITAL

Le lobe occipital a été divisé par rapport à la classification anatomique classique telle que le cuneus (O6), le gyrus lingual (O5), le gyrus fusiforme occipital (O4), le gyrus occipital inférieur (O3), le gyrus occipital latéral (O2) et le gyrus occipital supérieur (O1). O6 a été délimité en avant par la fissure pariéto-occipital et inclus la berge supérieure de la fissure calcarine. O5 a été délimité en avant par PT5 et inclus la partie postérieure du sillon collatéral et la berge inférieure de la fissure calcarine. O4 est composée de la partie occipitale du gyrus fusiforme, y compris de la partie occipitale du sillon occipito-temporal latéral. Ainsi, O3 inclus le gyrus occipital et le fond du sillon occipital inférieur. O2 comprend le gyrus occipital latéral comprenant le sillon latéral occipital et le fond du sillon supérieur. O1 suit le bord supérieur du lobe occipital et jusqu'au sillon sagittal supérieur (Iara and Petrides 2007).

1.1.4-LES PARAMETRES DE STIMULATION ELECTRIQUE

1.1.4.1 QUELLE FREQUENCE ?

D'après la littérature, la gamme de fréquence des stimulations cortico-corticales très basse fréquence s'étend de 0.1Hz à 1Hz (David et al. 2010). D'après David et al. (2008), la stimulation électrique à 1Hz permet d'observer une variation de la plasticité de l'hippocampe par une réversion de la polarité de la réponse évoquée par la stimulation. Ce type de dynamique pourrait être un modèle d'activités paroxystiques épileptiques pré-ictales. Les stimulations analysées dans cette étude ont pour fréquence 1Hz.

1.1.4.2 QUELLE INTENSITE ?

Depuis les travaux de Buser et al. (1971), qui utilisaient des électrodes SEEG de diamètre plus grand (2mm), l'intensité des stimulations électriques très basses fréquences a tendance à diminuer alors que la durée du pulse a tendance à augmenter. On passe de 10µs de largeur de pulse pour une tension de l'ordre de la dizaine de Volt (Buser et al. 1971), à une largeur de pulse de 100µs pour une tension de l'ordre du Volt (Wilson et al. 1990) avec des électrodes similaires à celles utilisées dans cette étude. Une autre observation concerne les seuils de dépolarisation du tissu cérébral variant entre les des sujets et les sites de stimulation (Stephani and Koubeissi 2015). Les techniques de cartographie fonctionnelle per opératoire par stimulation électrique demande une visibilité en temps réel de la propagation du signal dans le cortex. Ainsi, pour un site donné, les chirurgiens augmentent l'intensité des stimulations jusqu'à obtenir soit des réponses électrophysiologiques dans d'autres régions du cortex, soit des réponses comportementales (ex : troubles du langage, aphasies) afin d'établir une cartographie fonctionnelle et de minimiser les déficits fonctionnels liés à l'intervention chirurgicale. Ceci implique que les études de connectivité effective par CCEP étudient la plupart du temps des stimulations électriques avec des intensités variables (Wilson et al. 1990, Matsumoto 2004, 2007, Keller et al. 2014a pour exemples). Cependant d'après Rutecki et al. (1989) ou Wilson et al. (1990), une augmentation de l'intensité de la stimulation implique une modification substantielle des potentiels évoqués dans les régions directement ciblées par la région stimulée. On observe ainsi une augmentation de l'amplitude et une légère diminution de la latence du pic N1 du CCEP, qui sont relatives à une synchronisation neuronale plus importante dans la structure réactive. Par ailleurs, connaissant la loi d'Ohm ($U=RI$, tension (V)=résistance(Ω)*intensité(A)), et que le volume de la propagation de la stimulation (figure 3) dépend de la tension appliquée, la résolution spatiale sur la localisation des stimulations de faible intensité est plus grande que pour des stimulations de forte intensité. D'après David et al. (2010), les intensités les plus communément utilisés sont de l'ordre du milliampère (1-3mA). Avec le but de construire un modèle de connectivité effective avec une résolution spatiale élevée, nous avons choisi l'analyse d'une tension faible de 0.5 mA.

1.1.4.3 PULSE MONOPHASIQUE OU BI-PHASIQUE ?

D'après David et al. (2010), les stimulations monophasiques se révèlent être plus efficaces, pour une même intensité, à provoquer des activités évoquées qu'une stimulation biphasique. Néanmoins, des études chez l'animal ont montrés que ce type de stimulation pouvait à long terme léser le tissu cérébral, du fait de l'ionisation des molécules par l'accumulation des charges électriques à l'interface de l'électrode et du tissu (Rowland et al. 1960). Les stimulations électriques effectuées au service d'épilepsie du CHU Central de Nancy sont appliquées sur le modèle biphasique du pulse. D'autres études (Matsumoto et al. 2004, 2007) utilisent des pulses monophasique (de largeur 300 μ s) dont ils font alterner la polarité à la fréquence de la stimulation (1Hz).

1.1.4.4 QUELLE DUREE DU PULSE ?

D'après David et al. (2013), les stimulations cliniques classiques à l'heure actuelle en SEEG ont une durée de pulse de 1 à 3ms pour une intensité de 1 à 3mA (Catenox et al. 2011, Almashaikhi et al. 2014a, 2014b). Avec l'intensité, la durée du pulse va influencer sur la densité de charge délivrée au tissu cérébral. Pour conserver une densité de charge moyenne égale, en abaissant l'intensité du pulse, il faut donc augmenter sa durée. L'augmentation de la durée du pulse peut être bénéfique pour le traitement du signal de la stimulation. En effet, un artefact de stimulation de plus longue durée sera mieux échantillonné pendant l'acquisition des données, et donc plus facile à extraire du signal. Etant donné les travaux de Hofmanis et al. (2013) sur le débruitage des trains de stimulations cérébrales hautes fréquences, nous pensions au départ pouvoir appliquer ces techniques au débruitage des CCEPs. Ces traitements n'ont pas été poursuivis par manque de temps et du fait d'une incertitude sur l'indépendance entre l'artefact de stimulation et l'activité évoquée dans la zone stimulée et entre cette activité évoquée et la propagation électrophysiologique de cette activité dans le tissu cérébral adjacent. Nous avons utilisé une largeur de pulse de deux millisecondes par phase qui, à une intensité de 0.5 mA provoquait des potentiels évoqués chez chaque patient au sein du lobe temporal. Par comparaison, une intensité de 0.1 mA avec la même durée de pulse n'évoquait pas ou très peu d'activités électrophysiologiques de très faibles amplitudes au sein du lobe temporal (données non publiées dans cette étude).

1.1.4.5 LES PARAMETRES DE STIMULATIONS ANALYSES DANS CETTE ETUDE

Des stimulations bipolaires standards, appliquées entre les paires de plots adjacents, ont été réalisées pour la cartographie fonctionnelle chez tous les sujets dans le cadre de leur évaluation pré-chirurgicale. Les stimulations intracérébrales analysées ont pour fréquence 1 Hz appliquées pendant 60 secondes (60 impulsions) à une intensité de 0,5 mA. L'impulsion était d'une forme carrée biphasique, d'une largeur d'impulsion de 2 ms par phase. La densité de charge (surface du plot 5mm²) délivrée est égale à 20 μ C / cm² / phase du pulse, ce qui correspond à la valeur moyenne de la densité de charge utilisé par Wilson et al. (1990), qui ont étudié le lobe temporal médial avec des électrodes similaires. Cette densité de charge ne

produit aucune lésion du tissu cérébral humain, la valeur limite chez l'animal étant de $40\mu\text{C} / \text{cm}^2$ / phase du pulse, sachant que chez l'homme des densités de charge allant jusqu'à $50\mu\text{C} / \text{cm}^2$ / phase du pulse ne créent pas de lésion du tissu cérébral ([Gordon et al. 1990](#)).

1.1.5 SIMULATION DE LA STIMULATION ELECTRIQUE THEORIQUE

1.1.5.1 SIMULATION DE LA REPOSE DU FILTRE D'ACQUISITION A LA STIMULATION ELECTRIQUE THEORIQUE

Avec la collaboration de Valérie Louis-Dorr et de Janis Hofmanis (équipe ESPACE du CRAN), nous avons simulé la réponse des filtres de la chaîne d'acquisition (System Plus Evolution, Micromed, Italie, figure 2) à la stimulation électrique théorique (0.5mA , 1Hz , 2ms /phase du pulse). Nous avons simulé la chaîne d'acquisition du logiciel via Simulink (Matlab R2011a, The MathWorks) afin de quantifier la latence où l'amplitude de l'artefact de stimulation filtré par la chaîne d'acquisition est inférieure à $10\mu\text{V}$. On observe un déphasage d'environ 4ms , aussi un élargissement de la phase du pulse de 1 à 2ms . Le plus important est que l'on observe des « rebonds » résiduels dues aux filtres supérieurs à $10\mu\text{V}$ jusqu'à 14ms postérieurement au début de la stimulation théorique. A noter que l'amplitude du pulse en sortie de la chaîne d'acquisition est inférieure à 2000mV . Dans nos données de stimulation, l'amplitude du pulse enregistré était en général supérieure à 2000mV , ce qui peut provenir de la résistance du tissu cérébral, qui ne figure pas dans le modèle de la chaîne d'acquisition et qui aurait toujours tendance, par la loi d'Ohm, à augmenter la tension enregistrée.

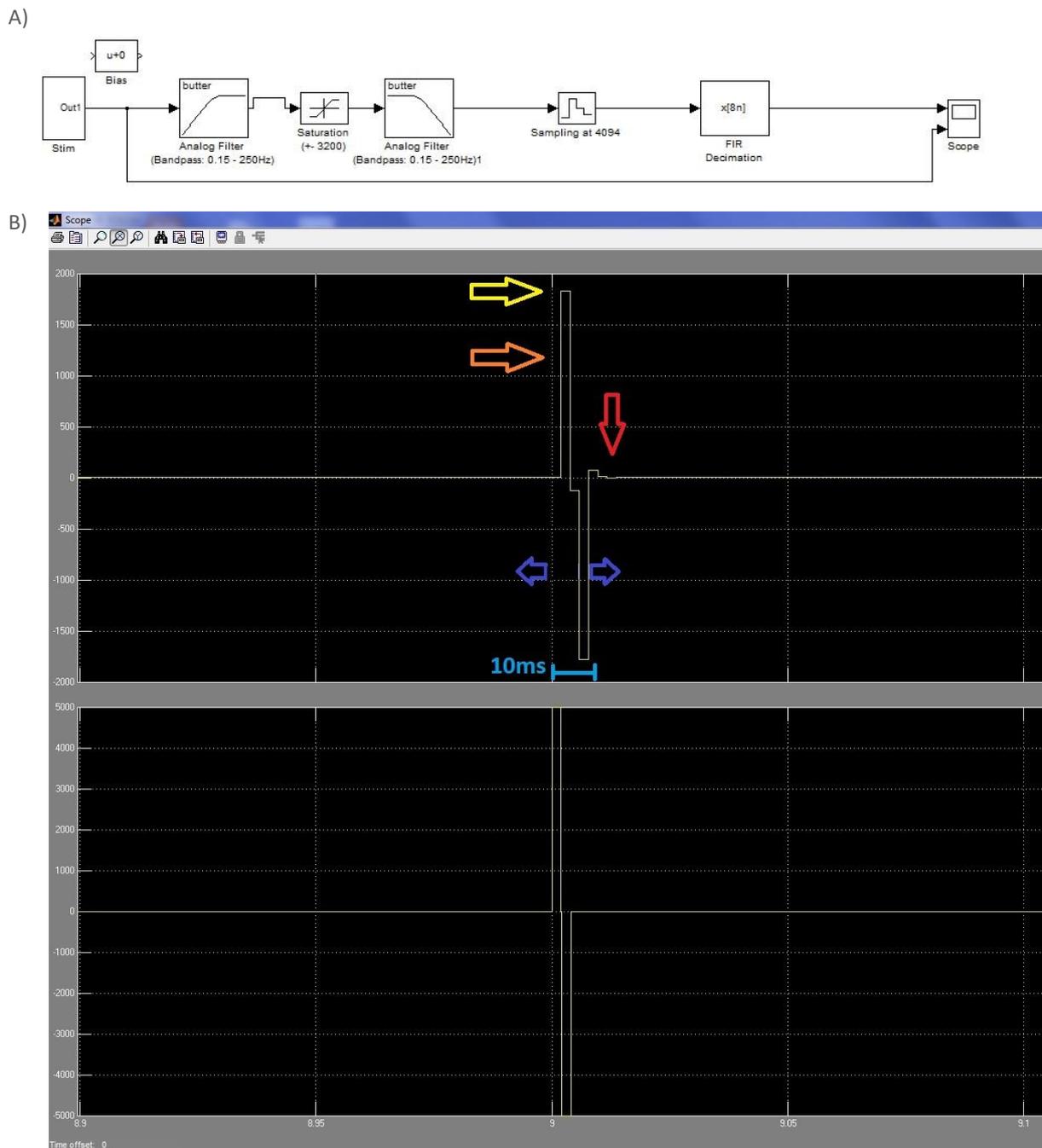


FIGURE 2: Simulation du potentiel bi-phasique bipolaire par la chaîne d'acquisition Micromed. A) Schéma de la chaîne d'acquisition avec des filtres de Butterwoth (passe-haut :0.15Hz, 40dB/octave, passe-bas : 250Hz, 40dB/octave, fréquence d'échantillonnage 512 Hz) sur Simulink (Matlab, The MathWorks). B) Oscilloscope virtuel montrant le pulse théorique sur l'écran du bas, et la sortie de la chaîne d'acquisition sur l'écran du haut. L'abscisse représente le temps en secondes, l'ordonnée l'amplitude en microvolts. Les flèches montrent l'élargissement du pulse sur 8ms (mauve), la baisse d'amplitude à 2000 μ V environ (jaune), le déphasage de 2ms (orange), un rebond du pulse allant d'une amplitude supérieure à 10 μ V jusqu'à 14ms post début du pulse théorique.

1.1.5.2 ESTIMATION DE LA PROPAGATION DE L'ARTEFACT DE STIMULATION DANS LE TISSU CEREBRAL

A ma connaissance, les seules études publiées à ce jour sur la propagation du signal électrique dans le cerveau humain à l'aide de modélisations numériques par éléments finis sont celles de Nathan et al. (1993) pour des stimulations bipolaires en ECoG et la Thèse de Janis Hofmanis (2013) pour des stimulations bipolaires en SEEG. Avec la permission de Valérie Louis-Dorr et de Janis Hofmanis, membres de l'équipe Espace du CRAN, je présente une figure issue de la thèse du Dr. Hofmanis montrant un exemple de la propagation du dipôle électrique de l'artefact de stimulation dans un modèle à éléments finis de cerveau humain pour un pulse bipolaire bi-phasique avec une intensité de 1 mA (figure 3). Dans ce modèle on observe que la tension à plus ou moins 10 mm des plots stimulés est supérieure à +/-2 mV. Avec une intensité de 0,5 mA, le volume est deux fois moindre à 2 mV et s'étend sur plus ou moins 5 mm par rapport à la stimulation. Aussi, de manière empirique, nous avons pu observer que des stimulations avec une intensité de 0.1 mA (2 ms/phase de pulse, 1 Hz) ne provoquait pas de réponses chez deux patients non inclus dans l'étude car présentant très peu de stimulations à 0.5 mA.

D'après les équations de Maxwell qui régissent les lois d'absorption du rayonnement électromagnétique dans le tissu biologique (Hofmanis et al. 2013 pour exemple de simulation), la tension diminue en fonction de la distance au carré de la source. Etant donné la longueur du plot (2 mm), et en considérant la source au milieu du plot ainsi que la moitié de la longueur du plot (1 mm) comme une grande distance par rapport à la source, on peut estimer qu'au niveau des plots adjacents situés à 1,5 mm de distance du plot stimulé, la tension est divisée par un facteur deux environ ($1,5^2=2,25$). Cette approximation est cohérente à l'atténuation de la tension électrique des stimulations bipolaires décrite dans l'étude de Logothetis et al. (2007) sur l'impédance du tissu cortical chez le singe. Nous avons observé sur nos données de stimulation, que les stimulations hippocampiques des paires de plots adjacentes pouvaient montrer différentes distributions spatiales des CCEPs au sein du lobe temporal au niveau de chaque plot (figure 10). Ainsi, nous avons estimé de manière heuristique que le grand axe de la densité de charge efficace (densité de charge qui permet de créer un potentiel évoqué) comme inférieur ou égal à la longueur du plot stimulée (2 mm), plus la distance entre les plots adjacents (+/- 1,5 mm), soit 5 mm (+/- 2,5 mm par rapport au milieu du plot). Pour chaque stimulation, afin d'éviter la détection d'activités induites par la stimulation électrique dans le champ local du couple de plots stimulés, nous n'avons pas tenu compte des potentiels évoqués sur les couples de plots bipolaires adjacents ayant un plot commun avec le couple de plots bipolaires stimulés.

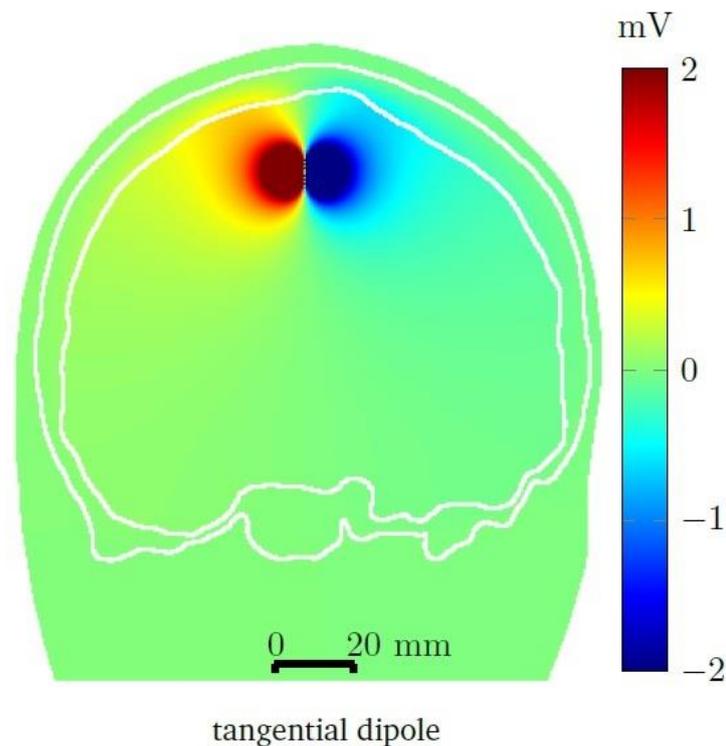


FIGURE 3: Potentiel bipolaire bi-phasique simulé dans un modèle à éléments finis (Hofmanis 2013). L'amplitude de la tension est représentée par un code couleur du bleu au rouge dans l'intervalle [-2, 2 mV]. Le dipôle est tangential (à l'axe de la trajectoire de l'électrode) et perpendiculaire à l'axe rostro-caudal (plan sagittal). Conductivité des tissus choisis : cuir chevelu (0.33 S/m), crâne (0.01 S/m), parties intracrâniennes (cerveau et liquide céphalo-rachidien, 0.33 Siemens/mètre). Intensité du dipôle : 1mA. *Source : Thèse du Dr. Janis Hofmanis effectuée à l'Ecole Doctorale IAEM de l'Université de Lorraine, CRAN-CNRS UMR 7039.*

PARTIE 2 : TRAITEMENT DES DONNEES

1.2.1 CHOIX DES PLOTS D'INTERET

Les plots d'intérêt (pour la stimulation) ont été choisis le premier jour de l'implantation par les neurologues (Dr. Jonas Jacques, Pr. Louis Maillard), en fonction de leur localisation anatomique sur les reconstructions CT-scan / IRM (BrainLab AG, Allemagne, figure 4). Les stimulations électriques ont été appliquées uniquement dans la matière grise. Selon la résolution spatiale de l'IRM (environ 1 mm) et le grand axe du volume de la densité de charge efficace délivrée (environ 5 mm), nous avons estimé l'erreur spatiale de la cartographie des structures corticales à +/- 3 mm.

Un total de 425 plots ont été stimulés et 862 enregistrés au sein du lobe temporal, 59 plots ont été stimulés et 163 enregistrés au sein du lobe occipital à travers les 16 explorations par SEEG (voir table 3 pour la liste des structures enregistrées et stimulées pour chaque patient).

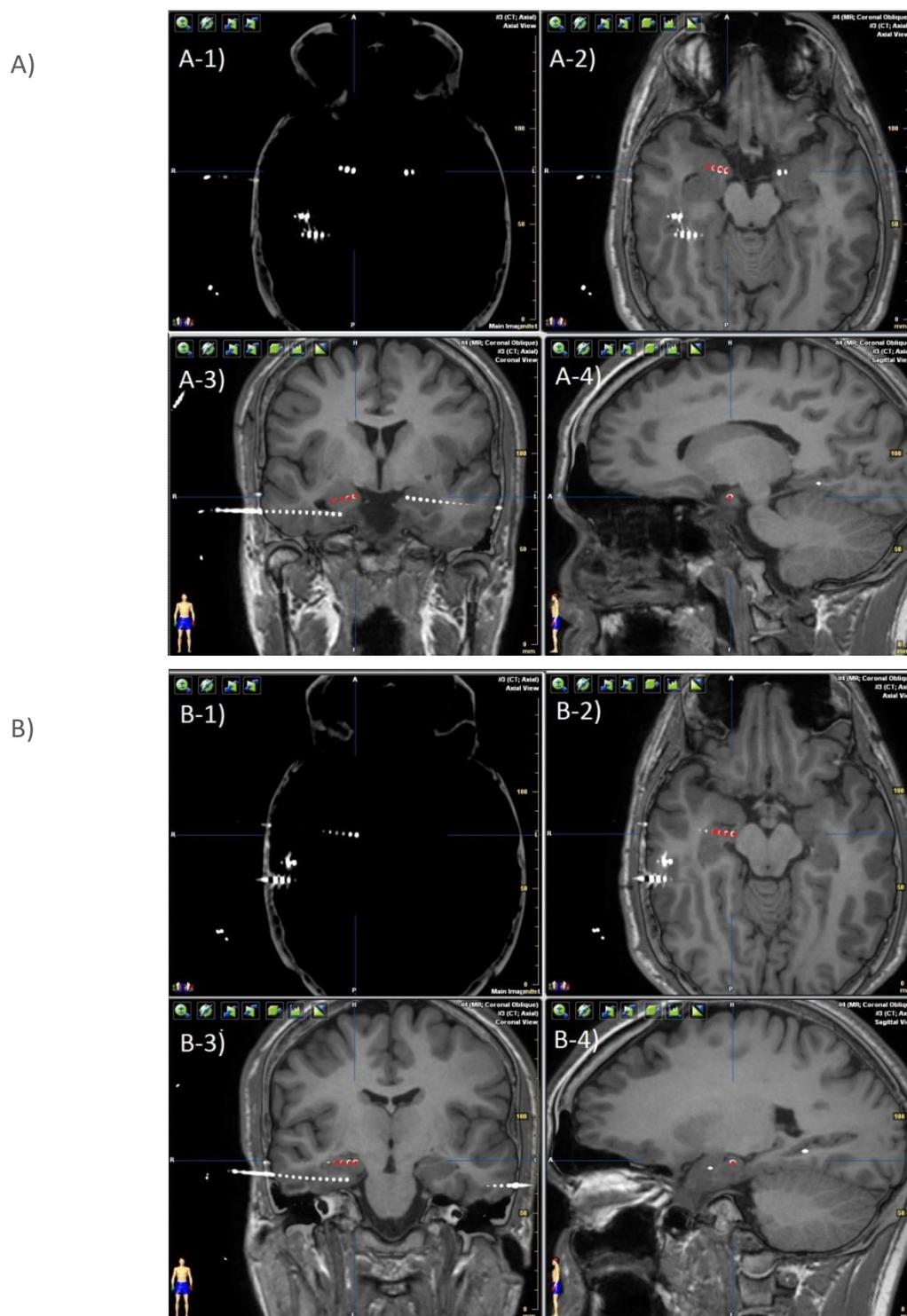


FIGURE 4: Repérage des plots d'intérêt sur la reconstruction CT-scan/IRM pour l'amygdale (A) et l'hippocampe (B) du sujet 5. -1) Vue axial du CTscan sans IRM. -2), -3) et -4) représentent les vues axiales, frontales et sagittales respectivement. Les plots d'intérêt sont surlignés en rouge. Sur la vue A-3) on peut observer les quatre plots d'intérêt consécutifs localisés dans l'amygdale (nommés du plus interne au plus externe A1, A2, A3 et A4). Sur la vue B-3) on peut observer les quatre plots d'intérêt consécutifs localisés dans la tête de l'hippocampe (nommés du plus interne au plus externe B1, B2, B3 et B4). 'A' et 'B' sont les noms conventionnels donnés aux électrodes ciblant l'amygdale et l'hippocampe au CHU de Nancy.

Le but clinique de cette partie de la thèse était de développer un outil automatisé, utilisable par les neurologues afin d'extraire et d'analyser la propagation des CCEPs, et ainsi la connectivité effective, pour chaque patient.

Pour un patient, chaque train de stimulation (60 pulses) était enregistré sur une acquisition du signal séparé (bloc d'enregistrement). Grâce aux travaux de Valérie Louis-Dorr et de Janis Hofmanis qui ont développé un système de lecture des fichiers du logiciel Micromed® et de récupération de l'étiquette du canal stimulé automatisé sur Matlab, j'ai pu adapter cette procédure à notre étude vers la Toolbox EEGlab (Delorme et Makeig 2004). Ainsi, après avoir édité la liste des fichiers de stimulation et la liste des plots d'intérêt référencés dans chaque région d'intérêts, la lecture et l'édition des matrices de connectivité à partir des CCEPs a été complètement automatisée (figure 12), sauf la phase de rejets d'artefacts qui s'effectuait visuellement après la segmentation des données comme expliqué ci-après.

La connectivité effective a été évaluée premièrement en testant l'occurrence des potentiels évoqués cortico-corticaux (Wilson et al. 1990, Matsumoto et al. 2004, 2007, Catenox et al. 2011, Almashaikhi et al. 2014). Parce que l'artefact de stimulation peut se soustraire dans le montage bipolaire, nous avons d'abord positionné les marqueurs à l'apparition de l'artefact de stimulation en détectant l'impulsion avec un seuil d'amplitude en général de 2000 μV sur les enregistrements monopolaires. Ce seuil pouvait être abaissé dans le cas où l'artefact de stimulation n'était pas détecté, présentant parfois une amplitude plus faible. Aucune réponse électrophysiologique évoquée n'a été enregistrée au-dessus de 2000 μV (figures 5, 6 et 7 pour exemples).

Nous avons ensuite segmenté le signal de -0,5 à 0,5 s par rapport à l'artefact de stimulation défini comme le temps zéro (figure 6). Ensuite, un montage bipolaire sur les plots adjacents pour chaque électrode a été appliqué. Les données ont été filtrées avec un filtre à réponse impulsionnelle infinie (IIR, largeur transition de bande 0.2 Hz, ordre 6) passe-haut avec une fréquence de coupure à 0,5 Hz. Ce type de filtre est utilisé car il garantit l'absence de déphasage du signal. Dans cette étude, en raison de la variété de la dynamique des activités évoquées observées (Catenox et al. 2011), et parce que la polarité de la composante évoquée est non conventionnelle en SEEG, nous nous sommes concentrés sur le potentiel N1 défini comme le premier pic significatif de la valeur absolue de la moyenne à travers les essais des potentiels évoqués pour chaque plot (figure 7). De plus, la validité de la composante N1 détecté en valeur absolue a été confirmée par la présence au même moment, d'un pic d'énergie calculé en prenant la racine de la moyenne des carrés (RMS, root mean square) pour chaque pas de temps à travers les essais (Enatsu et al. 2015a).

En considérant l'artefact de stimulation, nous avons choisi nos intervalles d'intérêt, pour la détection des CCEPs, en temps et en amplitude de 15 à 300 ms et de 10 μV à 2000 μV respectivement. Un large intervalle temporel a été choisi afin d'éviter la troncation de la détection des pics N1 étant donné les résultats de Catenox et al. (2005) qui ont observés des latences de 222 ms dans le cortex orbito-frontal, à la stimulation de l'hippocampe. Nous

avons rejeté les essais présentant des activités paroxystiques épileptiques dans la fenêtre de -0.5s à 0.5s par rapport à la stimulation électrique après analyse visuelle experte essais par essais (Pr. Louis Georges Maillard, Dr. Jean-Pierre Vignal). Chaque jeu de données pour une stimulation a abouti de 13 à 60 essais à travers l'ensemble des patients. La même méthode a été appliquée pour l'activité de ligne de base en prenant 100 secondes consécutives d'enregistrements de l'état de repos les yeux ouverts pour chaque sujet. Après le rejet d'artefacts nous obtenions 60 essais, de 1s chacun, d'activité de ligne de base (figure 5). Tous les signaux électrophysiologiques ont été traités à l'aide de Matlab (R2011a, les MathWorks) et EEGLAB 9 ([Delorme et Makeig 2004](#)).

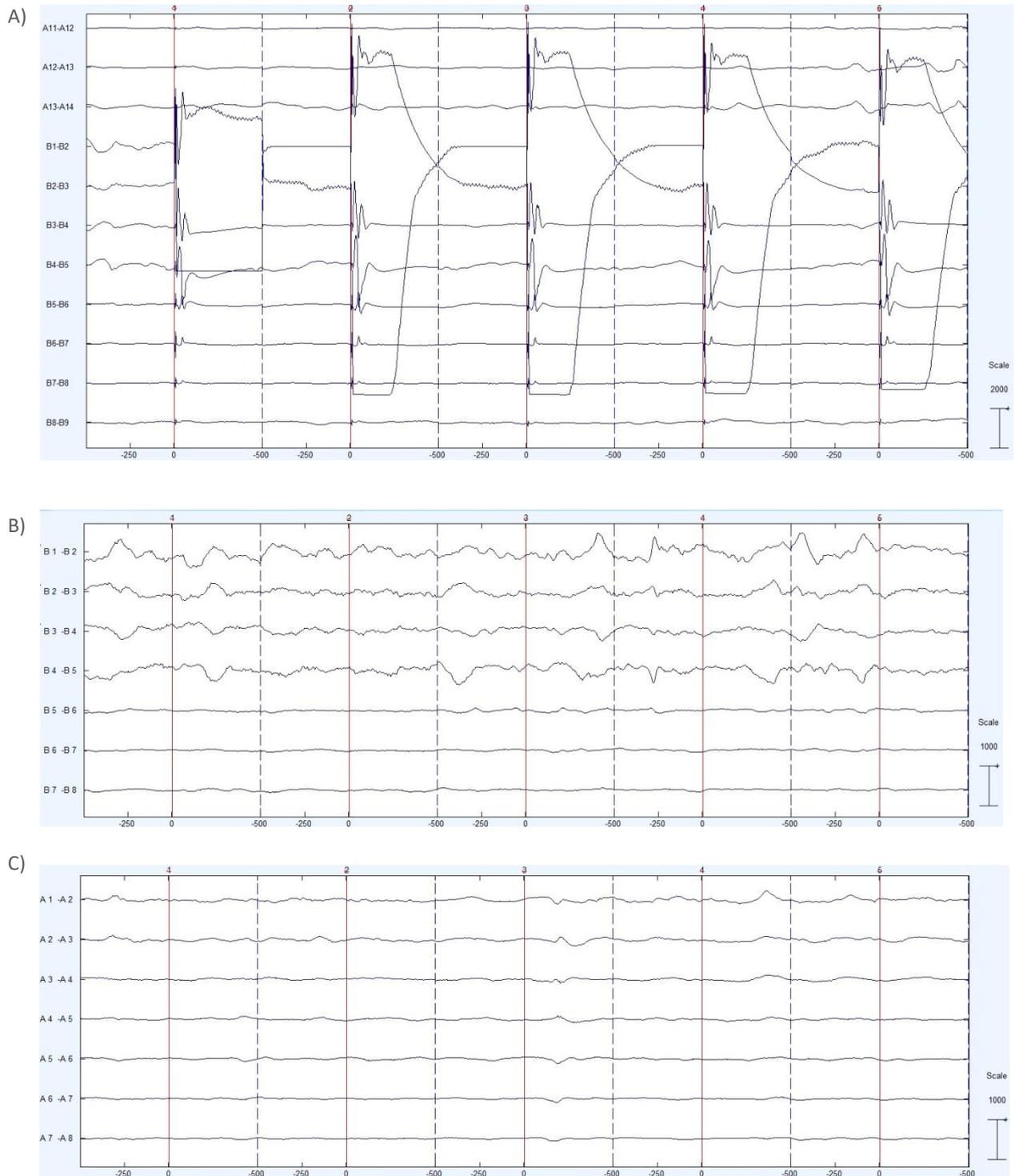


FIGURE 5: A) Cinq premiers pulses bipolaires de la session de stimulation du plot le plus interne de l'électrode (B1-B2) situé dans l'hippocampe antérieur du sujet 5, tel que B2-B3, B3-B4, B4-B5 (échelle 0-2000 μV). B) et C) Cinq premiers essais de repos retenus après rejection d'évènements paroxystiques épileptiques montrant l'activité de repos des plots d'intérêt (échelle 0-1000 μV). B) Plots internes de l'électrode 'B' ciblant l'hippocampe antérieur du sujet 5. C) Plots internes de l'électrode 'A' ciblant l'amygdale du sujet 5.

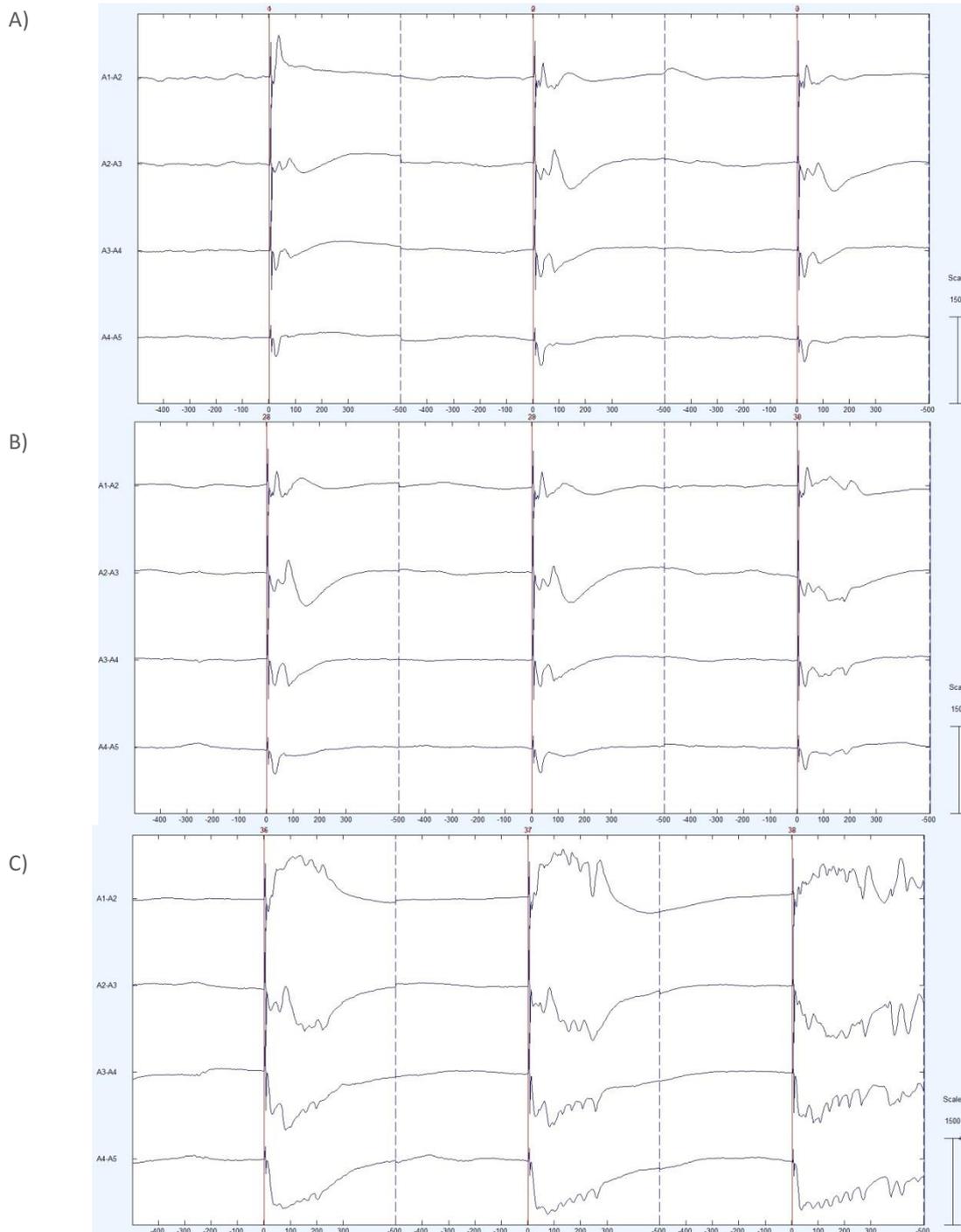


FIGURE 6: Réponses à la stimulation de B1-B2 dans les plots internes électrode 'A' ciblant l'amygdale jusqu'à A4-A5 pour le sujet 5 (échelle 0-1500 μ V). A) Pulses 1 à 3. B) Pulses 28 à 30. C) Pulses 37 à 38. On observe une grande stabilité de la forme du potentiel évoqué dans l'amygdale jusqu'au pulse 29. A partir du pulse 30, l'activité évoquée se prolonge en activité paroxystique épileptique, se dégradant à chaque pulse jusqu'au pulse 38, où l'activité paroxystique épileptique ne se résout plus. La stimulation a été interrompu après le pulse 38. Au niveau clinique, la stimulation a engendré un phénomène de « post-décharge » dans l'amygdale et l'hippocampe, accompagné d'une sensation de vide, de nausée et d'un rappel « d'une crève que j'ai eu dans ma jeunesse » d'après le sujet 5. Dans cet exemple, l'ensemble des données précédent le phénomène de post-décharge a été intégré dans l'étude.

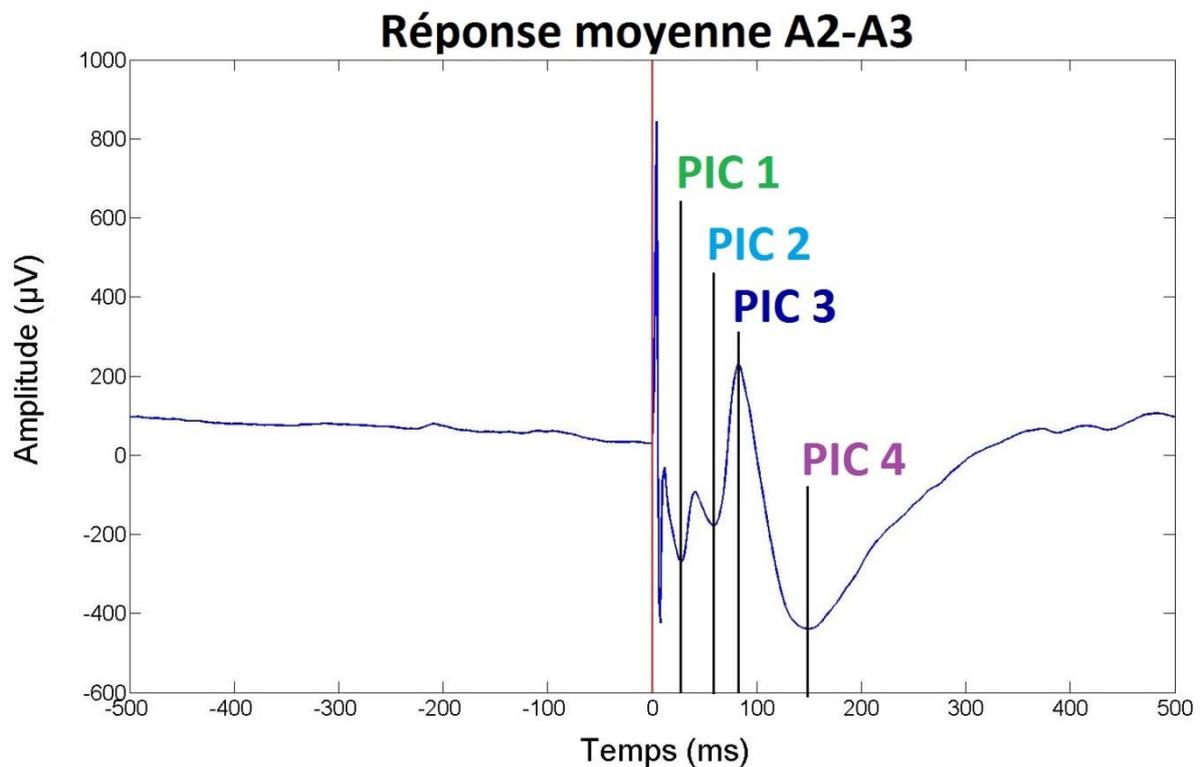


FIGURE 7: Réponse moyennée de l'activité du plot A2-A3 (amygdale) à la stimulation du plot B1-B2 (hippocampe antérieur). La ligne rouge verticale montre le temps zéro, pris au début du pulse. L'algorithme de détection des pics va étiqueter chaque pic en fonction de leur ordre d'apparition. En vert le pic 1 (composante N1 du potentiel évoqué), en bleu clair le pic 2 (composante N2), en bleu foncé le pic 3 (la composante P2), en mauve le pic 4 (composante N3). Le maximum de pics à détecter peut être paramétré, il a été fixé à 5 dans cette étude. Pas de cinquième pic (étiqueté en rouge) n'a été détecté dans cette réponse évoquée. Chaque pic était référencé par leur amplitude et leur latence.

1.2.2 ANALYSE STATISTIQUE DE L'OCCURENCE DES CCEPS

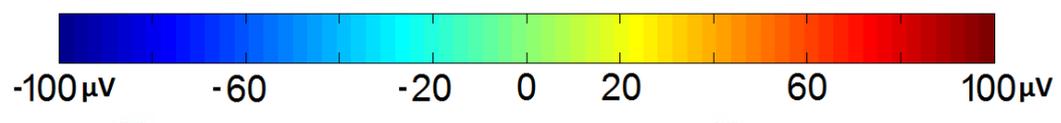
Pour chaque contact de chaque sujet, nous avons comparé avec un test t paramétrique classique l'activité évoquée générée dans l'intervalle d'intérêt de l'ensemble des données de stimulation à l'activité de fond enregistrée pendant la période de repos (valeur alpha seuil = 0,01). Pour chaque sujet, le même ensemble de données de repos a été utilisé comme référence pour tous les sites de stimulation. Pour tenir compte de la comparaison multiple entre les contacts au sein de chaque ROI, un test par permutation basé sur la mesure cluster temporel a été effectué (Maris et Oostenveld 2007). La mesure de cluster est la somme des valeurs t consécutives au-dessus d'un seuil donné (valeur alpha = 0,01) : cette mesure est sensible aux petits intervalles significatifs avec des valeurs de t élevées ou des intervalles longs avec de plus faibles valeurs de t . Les essais de chaque contact pour chaque session de stimulation ont été permutés aléatoirement 100 fois avec le même nombre d'essais extraits de l'activité de repos. Les ensembles permutés ont été comparés par la mesure de cluster. La valeur de cluster maximale à chaque contact a été sélectionnée

à chaque permutation. Nous avons alors choisi le cluster maximum sur les 100 permutations pour chaque contact, ce qui équivaut à une procédure de Monte Carlo avec une p-value = 0.01. Une correction spatiale a été ajoutée en sélectionnant la mesure de cluster maximale parmi les contacts au sein de chaque ROI. Enfin, les valeurs de clusters dans le set de données d'origine supérieur ou égal à la valeur de cluster maximale extraite des permutations ont été conservées et les autres ont été supprimées à travers tous les contacts au sein de chaque ROI. Le potentiel N1 a été défini comme le premier pic chronologique CCEP se trouvant dans un cluster significatif dans le set de données d'origine pour chaque contact (figure 2 et 17-A)). Le pic était détecté en prenant les valeurs du signal qui étaient supérieure aux deux points précédents et aux deux points succédents le point d'intérêt dans le signal. Ensuite, les caractéristiques électrophysiologiques telles que l'amplitude et la latence du pic du potentiel N1 pour chaque plot répondant dans une région d'intérêt ont été extraites pour les analyses ultérieures.

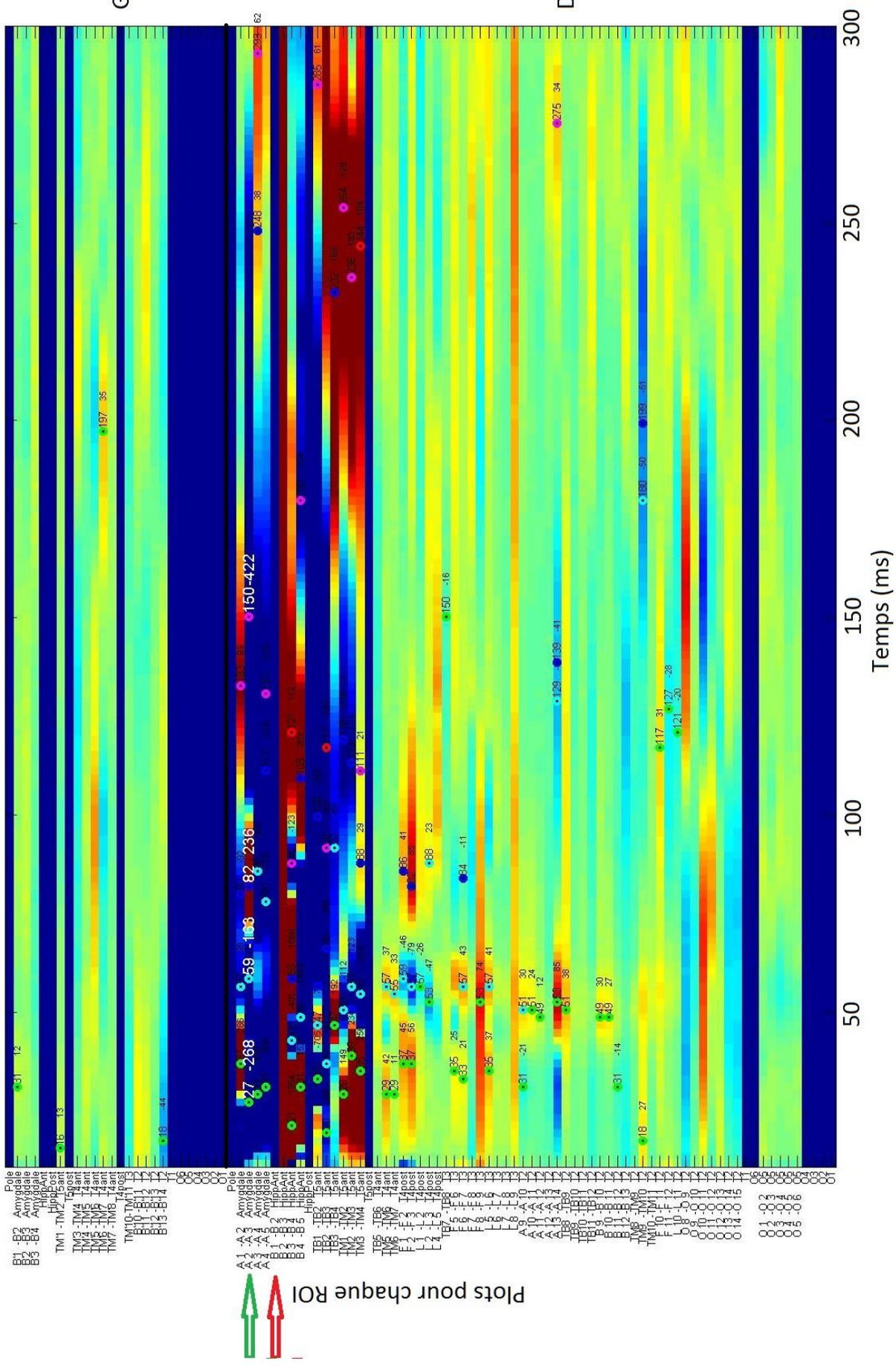
Il est à noter que d'autres études analysent également les distributions de potentiels secondaires (Keller et al. 2014a, Entz et al. 2014) considérés comme relevant d'interactions plus diffuses (Rutecki et al. 1989). Pour améliorer la visualisation de la dynamique des activités évoquées nous avons également détecté jusqu'à cinq composantes du CCEP après stimulation (figures 8, 9 et 10). Ces potentiels n'ont cependant pas été pris en considération dans la construction des matrices de connectivité effective.

L'ensemble des calculs de détection des pics des CCEPs et de leur significativité durait entre six et douze heures par patient (Intel® Xeon® CPU E31245 @ 3.30GHz) en fonction principalement du nombre de plots stimulées et enregistrées pour chacun de ces patients. Au total, l'ensemble des procédures pour extraire le diagramme de connectivité effective pour chaque patient (figure 11) dure moins de seize heures. Etant données les contraintes temporelles des hospitalisations, et que les temps computationnels représentent la plus grande part de la procédure, l'utilisation clinique de notre algorithme de détection devrait s'effectuer sur une architecture de processeur plus puissante, ou sur un supercalculateur (mise en réseau de plusieurs ordinateurs). Ainsi l'opérateur obtiendrait une image de la connectivité effective des régions explorées issue des stimulations électriques cortico-corticales le jour même de leur acquisition.

A)

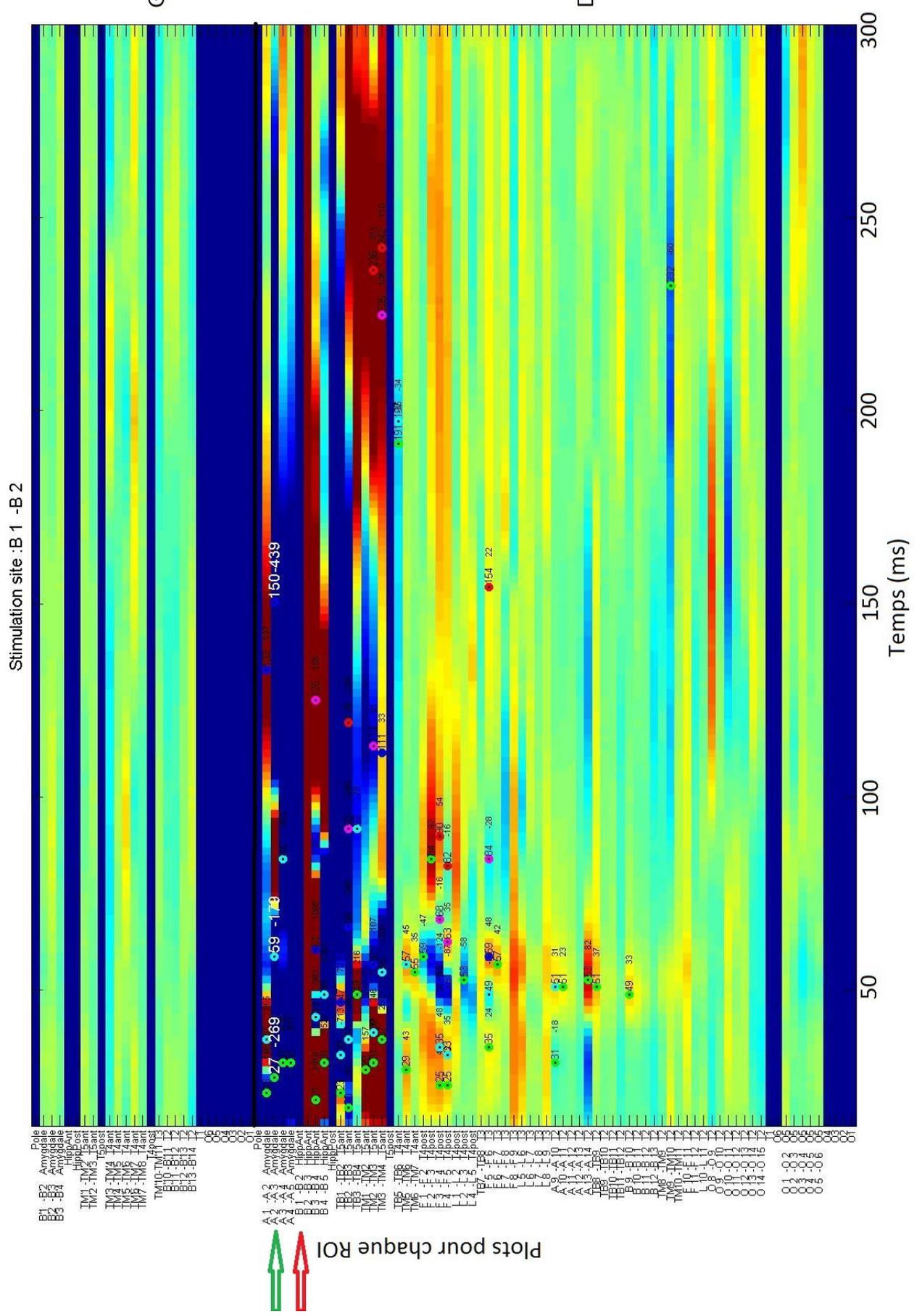


Stimulation site : B 1 -B 2



Plots pour chaque ROI

A)



G

D

B)

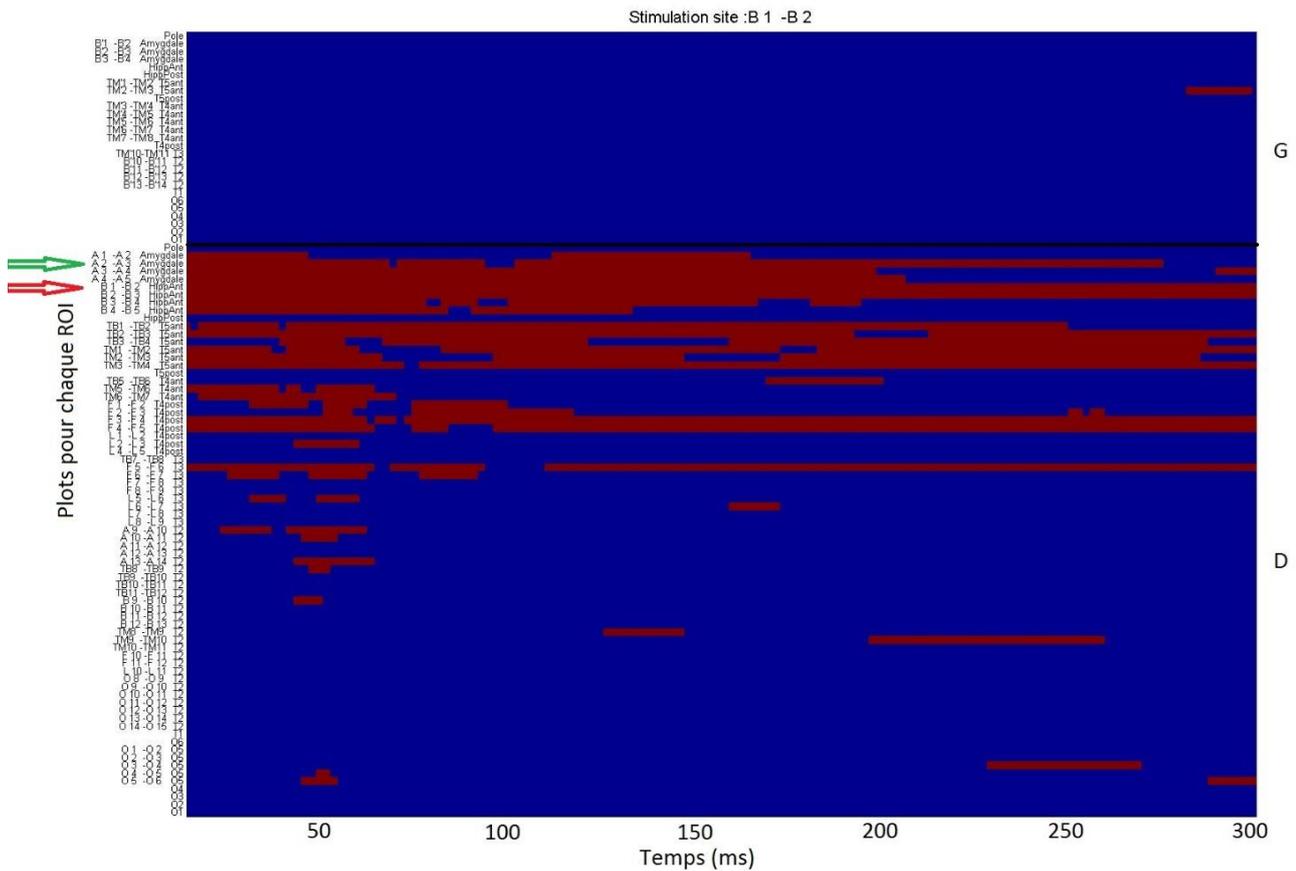


FIGURE 9: Détection des pics des potentiels évoqués par la stimulation de B1-B2 dans l'hippocampe du sujet 5 (seuillage de Monte Carlo, p -value=0.01). Pour A) et B) les plots situés dans les hémisphères gauche 'G' et droit 'D' (marge droite) sont séparés par la ligne noire horizontale. A) (page précédente) « Raster plot » (Delorme and Makeig 2004), i.e. vue des amplitudes des potentiels évoqués moyennés pour chaque plot (ordonnée) en fonction du temps (abscisse, de 15 à 300 ms), montrant l'étiquetage des pics en fonction de leur ordre d'apparition et de leur significativité. Les valeurs de latence et d'amplitude sont retranscrites à droite de chaque pic (en blanc pour A2-A3) en millisecondes et microvolts respectivement. Les amplitudes sont graduées en code couleur du bleu (amplitude négative) au rouge (amplitude positive) saturée à $\pm 100 \mu\text{V}$ afin de pouvoir observer les modulations de faible amplitude. Les lignes totalement bleues sont relatives aux régions d'intérêts n'ayant pas été explorées chez le patient (voir étiquetage des plots pour chaque région d'intérêt en ordonnée), donnant une information visuelle sur les régions manquantes du réseau. B) Raster plot montrant les clusters temporels significatifs (en rouge) relatifs à la stimulation de B1-B2 (seuillage de Monte Carlo, p -value=0.01). La flèche rouge montre le plot B1-B2 stimulé, la flèche verte montre le plot A2-A3 situé dans l'amygdale.

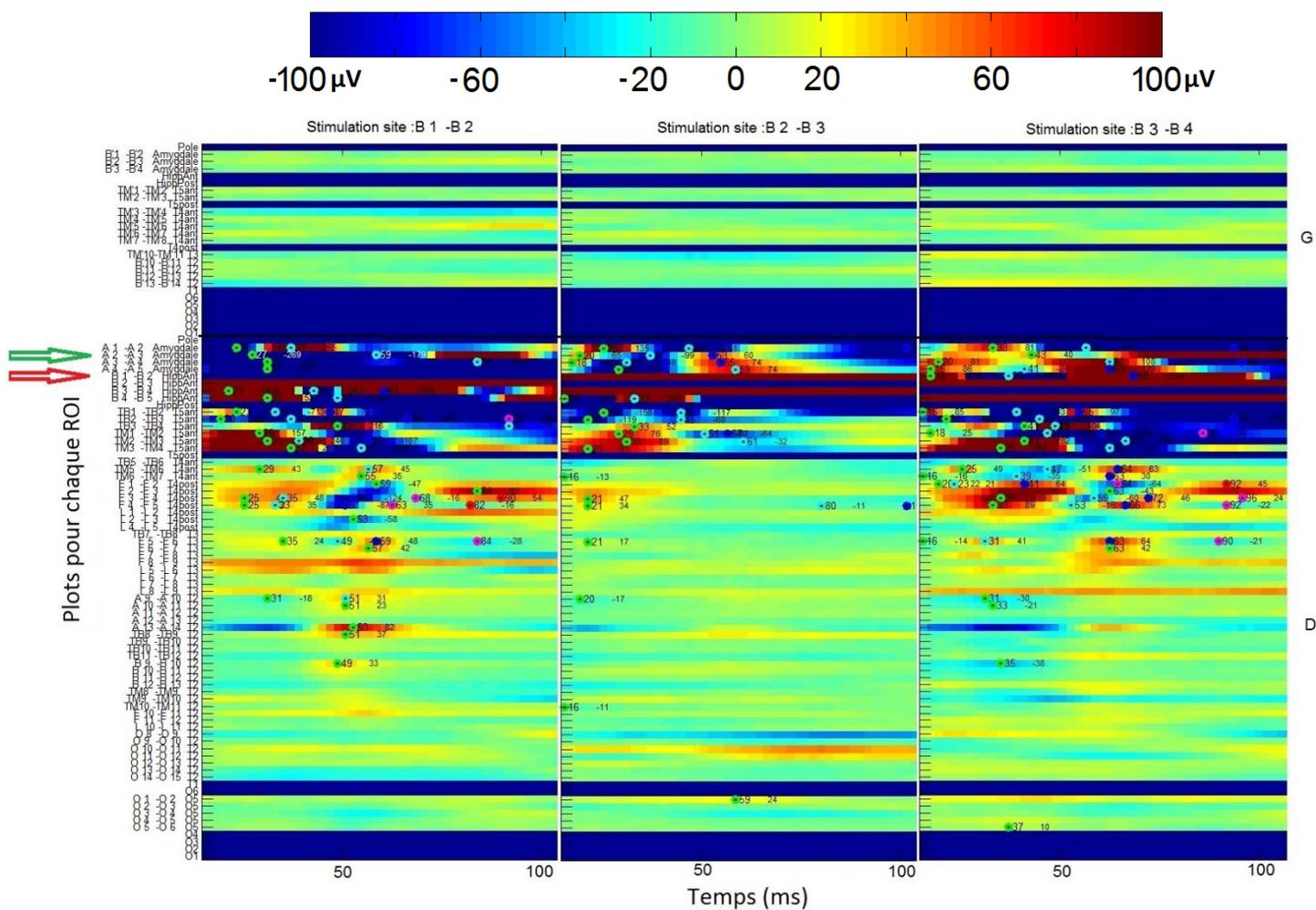


FIGURE 10: Raster plot montrant trois stimulations sur trois plots consécutifs internes (hippocampe) de l'électrode 'B' du sujet 5 (temps en abscisse, 15 à 100 ms pour chaque stimulation moyennée). De gauche à droite, stimulations de B1-B2, B2-B3 et B3-B4 (seuillage de Monte Carlo, p -value=0.01). Les plots situés dans les hémisphères gauche 'G' et droit 'D' (marge droite) sont séparés par la ligne noire horizontale. Les amplitudes sont graduées en code couleur du bleu (amplitude négative) au rouge (amplitude positive) saturée à $\pm 100 \mu\text{V}$ afin de pouvoir observer les modulations de faible amplitude. On observe une grande spécificité spatiale entre les stimulations telle que la répartition des potentiels évoqués par la stimulation de B2-B3 est sensiblement différente de la répartition des potentiels évoqués par les stimulations des couples adjacents B1-B2 et B3-B4. Ces couples de plots sont répartis sur 12,5 millimètres suivant l'axe perpendiculaire à l'axe septo-temporal de l'hippocampe. On observe aussi une réversion de polarité de la première composante des plots amygdaliens suivant la stimulation de l'hippocampe sur l'axe perpendiculaire à l'axe septo-temporal. Dans cette étude, aucune stimulation ormsis la stimulation de B1-B2 n'a provoqué de phénomène de « post-décharge », ni aucun phénomène clinique ou comportemental, appuyant la spécificité spatiale des stimulations étudiées.

1.2.3 CALCUL DES POIDS DE CONNECTIVITE EFFECTIVE ISSU DES CARACTERISTIQUES DU CCEP

1.2.3.1 RESUME DES RESULTATS POUR CHAQUE SUJET

Une fois l'activité évoquée significative extraite, l'occurrence, l'amplitude et la latence du pic N1 ont été référencés automatiquement conformément à la délimitation en ROIs pour chaque sujet. Pour chaque sujet et pour chaque ROI stimulée nous avons calculé le nombre moyen de plots répondant par le nombre de plots enregistré par stimulation. Chaque hémisphère étaient initialement traités séparément pour les sujets ayant des explorations de couples de ROIs bilatérales similaires.

Pour chaque ROI, la valeur moyenne de l'amplitude et de la latence du pic de la composante N1 du CCEP sur les liaisons réactives ont été calculées à travers tous les plots réactifs de la région d'intérêt répondante à travers les stimulations de la région d'intérêt. Si plusieurs stimulations ont été appliquées sur différents plots dans la même ROI pour un sujet, les moyennes des amplitudes et des latences ont été calculées à travers les stimulations dans chaque hémisphère (figure 11).

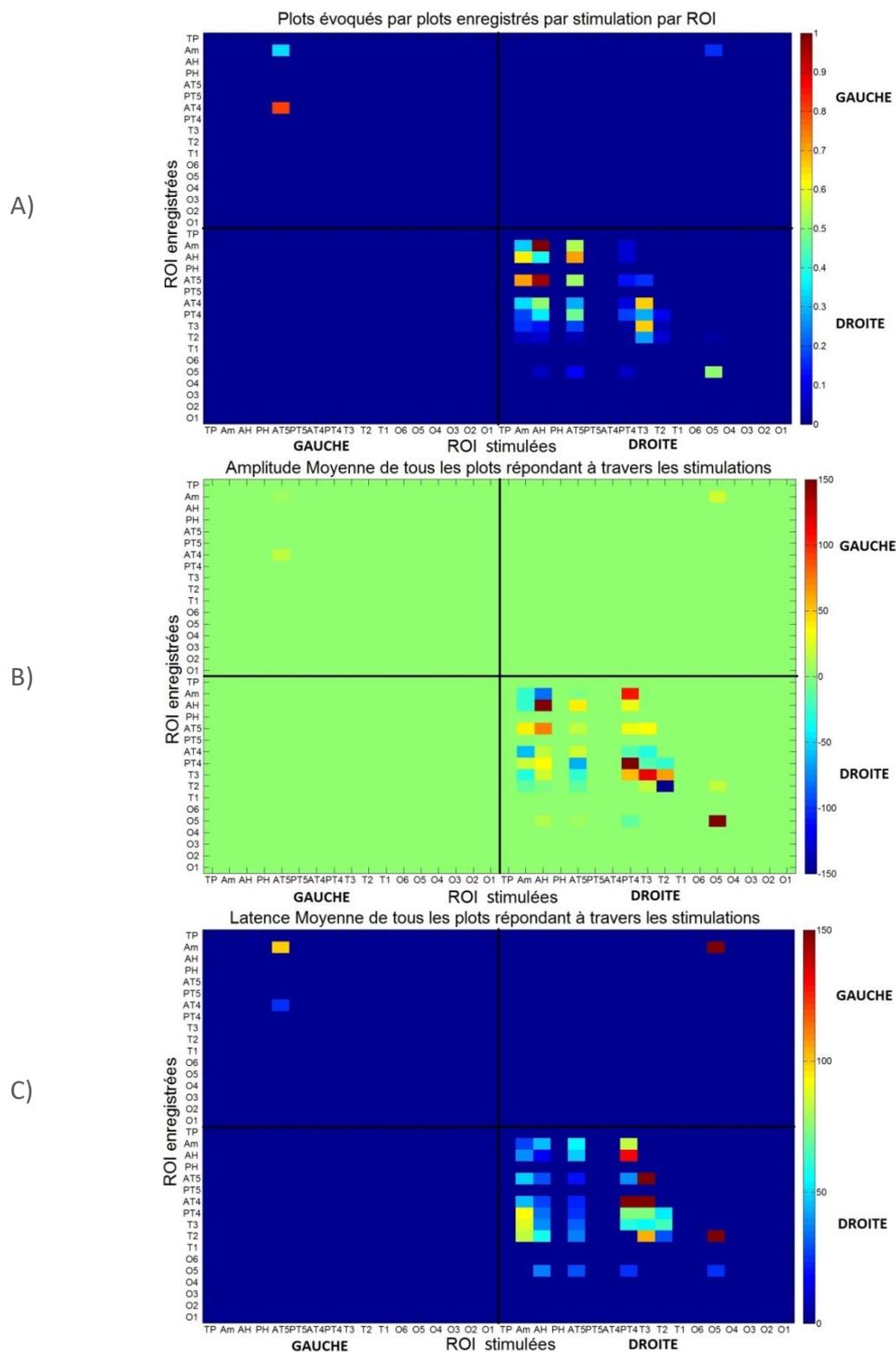


FIGURE 11: Diagramme de connectivité effective issu des stimulations cortico-corticales pour le sujet 5 en fonction des ROIs (seuillage de Monte Carlo, p -value=0.01). Les stimulations ipsilatérales et controlatérales sont sur les diagonales en partant en haut à gauche et en haut à droite respectivement en tenant compte des lignes noires verticales et horizontales. A) Occurrence des plots montrant des potentiels évoqués par nombre de plots enregistrés. L'occurrence est graduée en code couleur dans l'intervalle [0 ; 1]. B) Amplitude moyenne des potentiels évoqués à travers les stimulations. L'amplitude est graduée en code couleur dans l'intervalle [-150 ; 150] en microvolts. On observe une faible amplitude négative de l'activité évoquée dans l'amygdale issue

des stimulations de l'hippocampe, du fait de la réversion de polarité à travers les stimulations de l'hippocampe (voir figure 10). On privilégiera la moyenne des amplitudes absolues dans la suite des analyses. C) Latence moyenne des potentiels évoqués à travers les stimulations. La latence est graduée en code couleur dans l'intervalle [0 ; 150] en millisecondes.

1.2.3.2 RESUME DES RESULTATS DANS LE MODEL OCCIPITO-TEMPORAL IPSILATERAL A TRAVERS LES SUJETS

L'analyse du réseau dans son ensemble pour chacun des sujets ne peut pas donner de solution unique car aucun sujet n'a eu l'ensemble des régions d'intérêt explorées simultanément. Pour pallier à ces valeurs manquantes et afin de pouvoir donner une image de la connectivité entière du réseau, nous avons regroupé les résultats de tous les sujets dans un même modèle de connectivité effective. L'analyse à travers les 16 explorations par SEEG a permis de tracer l'ensemble des poids de connectivité effective entre les ROIs du lobe temporal. Néanmoins, la rareté des explorations occipitales ne nous a pas permis de compléter les interactions occipitales. En effet, en considérant les matrices de connectivité effectives comme dirigées et pondérées, des valeurs manquantes sont assimilées à des déconnexions de structures. Les algorithmes énoncés ci-après seront appliqués sur les matrices de connectivité effective du lobe temporal. Etant donnée la faible connectivité entre les deux lobes temporaux tel qu'observé dans les études précédentes (Buser et al. 1971, Wilson et al. 1990, 1991, Lacruz et al. 2007), nous avons concentré notre analyse finale sur les connexions ipsilatérales du lobe temporal. Pour chaque sujet, pour chaque ROI stimulée et pour chaque stimulation, nous avons testé si au moins un autre plot dans une autre ROI présentait une activité évoquée significative. Si tel était le cas, le lien entre ROIs a été fixé à 1 pour cette stimulation (lien "réactif"). La valeur d'occurrence finale (o_{ij} ; ROI 'i' vers ROI 'j', eq. 1) était calculée comme la moyenne à travers les sujets et hémisphères des valeurs de liens dirigés (0 or 1) pour chaque ROI (15 hémisphères gauches et 10 hémisphères droits, voir la table 3 pour plus de détails sur les structures enregistrées et stimulées). Pour les explorations bilatérales, les couples de ROIs similaires ont été analysés dans le même modèle ipsilatéral tels deux explorations distinctes. Ceci peut être résumé comme le ratio de la somme des liens répondants sur le nombre total de fois que le lien a été enregistré à travers les hémisphères et sujets.

$$o_{ij} = 1/N_E \sum_{k=1}^{N_E} (peakocc_k) \quad (eq. 1)$$

Avec $peakocc_k$ égal à 1 si le lien est 'réactif' dans ROI_j à travers les stimulations de ROI_i, et 0 sinon. $k \in \llbracket 1, N_E \rrbracket$, N_E est le nombre d'explorations à travers les sujets et hémisphères pour le lien ROI_i vers ROI_j. Dans le but d'augmenter la robustesse des mesures, au moins trois patients différents, indépendamment du nombre d'hémisphères explorés pour chaque sujet, a été utilisé pour calculer chaque élément o_{ij} de la matrice de connectivité.

De même que pour l'occurrence, pour chaque sujet et chaque hémisphère nous avons calculé, pour chaque couple de ROIs, la moyenne de l'amplitude absolue et la latence de toutes les activités évoquées à travers toutes les stimulations du même couple pour chaque hémisphère. Une grande moyenne pour chaque couple de ROIs a été réalisée à travers les hémisphères et les sujets. Ceci peut être résumé comme la grande moyenne des amplitudes absolues (eq. 2) et des latences (eq. 3) des liens répondants à travers les hémisphères et les sujets (figures 13 à 16).

$$a_{ij} = 1/N_{RLE} \sum_{l=1}^{N_{RLE}} \left(1/N(S_l)_{RCS} \sum_{m=1}^{N(S_l)_{RCS}} |peakampl_m| \right)_l \quad (eq. 2)$$

$$l_{ij} = 1/N_{RLE} \sum_{l=1}^{N_{RLE}} \left(1/N(S_l)_{RCS} \sum_{m=1}^{N(S_l)_{RCS}} peaklat_m \right)_l \quad (eq. 3)$$

Avec $peakampl_m$ et $peaklat_m$ respectivement égaux à l'amplitude et la latence du pic N1 détecté (lien 'réactif') pour chaque plot de ROI_j à travers les stimulations ROI_i, $m \in \llbracket 1, N(S_l)_{RCS} \rrbracket$. Pour chaque sujet S_l avec un lien réactif de ROI_i vers ROI_j, $N(S_l)_{RCS}$ est le nombre de plots réactifs dans ROI_j à travers les stimulations de ROI_i. $l \in \llbracket 1, N_{RLE} \rrbracket$, N_{RLE} est le nombre d'explorations avec un lien réactif de ROI_i vers ROI_j, $N_{RLE} \leq N_E$.

Aussi la grande moyenne des CCEPs des liens répondant à travers les stimulations, hémisphères et sujets, sur le même modèle que les éléments a_{ij} et l_{ij} à été calculée pour la visualisation de l'activité électrophysiologique en potentiels évoqués (figure 17).

1.2.4 CONSTRUCTION DES MATRICES DE CONNECTIVITE EFFECTIVE

Nous avons construit des matrices de connectivité en considérant chaque ROI ($n = 11$) en tant que nœud du réseau. Les stimulations bi-directionnelles de chaque couple de ROIs dans l'ensemble lobe temporal nous ont permis de construire des éléments pondérés et dirigés pour l'occurrence, l'amplitude et la latence. Par exemple, le poids d'occurrence de la stimulation à partir du nœud 'A' vers 'B' correspond à l'occurrence de 'B' mesurée lors de la stimulation de 'A' (figures 18 et 19). Ainsi, nous avons construit trois matrices connectivité avec i et $j \in \llbracket 1, 11 \rrbracket$ pour l'occurrence (OM, avec les éléments o_{ij} normalisés par construction), l'amplitude (AM, avec les éléments a_{ij}) et les latences (LM, avec les éléments l_{ij}). Nous avons normalisé la matrice d'amplitude vers la matrice AM_{norm} (avec les éléments a_{normij}) en divisant ses éléments par le maximum de AM, $a_{normij} = a_{ij} / \max(AM)$. Ainsi, ces éléments ont été considérés comme des éléments pondérés avec l'hypothèse que plus grande était l'amplitude induite du CCEP, plus fort sera le poids de connectivité du nœud stimulé vers le nœud enregistré. Les latences ont été normalisées vers la matrice LM_{norm} (avec les éléments l_{normij}), en divisant d'abord l'ensemble des éléments de LM par la latence maximale de LM. Ces éléments ont été ensuite soustraits à la matrice unité, afin de parvenir à l'hypothèse selon laquelle plus courte était la latence, plus fort était le poids de connectivité du nœud

stimulé vers le nœud enregistré, $l_{normij} = 1 - (l_{ij} / \max(LM))$). Pour éviter un poids nul de la latence normalisée pour la valeur maximale de latence qui correspondraient à une déconnexion entre les nœuds, nous avons ajouté une constante négligeable de 0,001 à tous les éléments de l_{normij} . Toutes ces caractéristiques de connectivité effective ont été considérées comme appartenant à un même modèle de connectivité effective (ECM, eq. 4). Les distributions des éléments de chaque matrice construite ont été caractérisées à l'aide de la fonction 'dfittool' de Matlab (R2011a, The Mathworks).

$$ECM = \begin{cases} o_{normij} = o_{ij} & , \\ a_{normij} = \frac{a_{ij}}{\max(AM)} & , \\ l_{normij} = 1 - \left(\frac{l_{ij}}{\max(LM)}\right) + c. & \end{cases} \quad \text{avec } i \text{ et } j \in \llbracket 1, 11 \rrbracket, \text{ and } c \ll 0.1 . \quad (eq. 4)$$

L'indépendance des variables entre OM, AM_{norm} et LM_{norm} a été testée avec le test χ^2 . Dans ce but, nous avons séparé les poids de chaque matrice en cinq classes de poids croissants partitionnés de manière égale (22 éléments par classe, 20 pour cent du nombre total de poids) étiquetées de 1 à 5. Nous avons également calculé le coefficient de corrélation (R) entre les variables classées.

1.2.5 VISUALISATION 3D DU MODELE DE CONNECTIVITE EFFECTIVE AU SEIN DU LOBE TEMPORAL

Le modèle MNI Colin27 ([Holmes et al. 1998](#)) a été utilisée pour tracer la schématisation de la connectivité entre les ROIs. Afin de faciliter la visualisation 3D, chaque ROI a été modélisé par un nœud, positionné dans le modèle par les neurologues (Pr. Louis George Maillard, Dr. Jacques Jonas). L'outil développé permet néanmoins de placer les nœuds en fonction de leurs coordonnées précise dans le repère MNI Colin27 pour chaque sujet. La connectivité est affichée à l'aide de flèche dont la couleur et l'épaisseur est fonction du poids de l'arête dirigée (lien entre deux nœuds). La connectivité effective bidirectionnelle est schématisée par l'opposition des flèches entre deux ROIs. La longueur des flèches dans chaque direction dépend du ratio des poids de la connexion bidirectionnelle (figures 25 à 35).

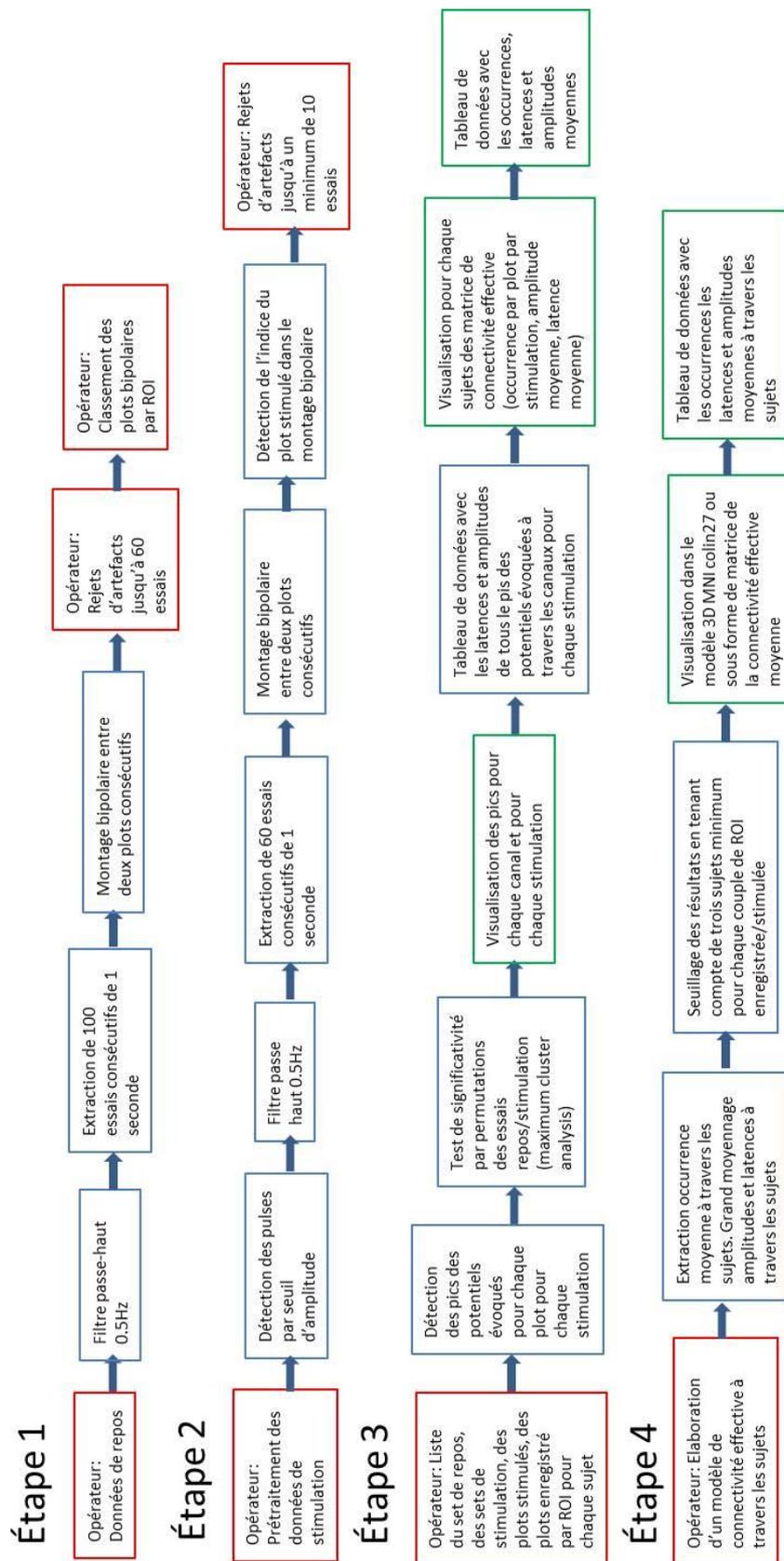


FIGURE 12: Schéma de la procédure de traitement des CCEPs. Encadrés en couleur les procédés effectués par l'opérateur (rouge), automatisés (bleus), amenant les résultats et leur visualisation (vert).

PARTIE 3 : ANALYSE DES RESEAUX PAR LA THEORIE DES GRAPHES

Afin de déterminer l'organisation effective du réseau, nous avons utilisé les algorithmes de la théorie des graphes décrits dans l'étude de Rubinov et Sporns (2010), qui fournit des mesures permettant de quantifier/qualifier le rôle des nœuds (ROIs) ou des arêtes (liens entre ROIs) dans chacune des matrices de connectivité. Tous les résultats ont été calculés en utilisant la Brain Connectivity Matlab toolbox (<http://www.brain-connectivity-toolbox.net>) accompagnant l'article précité. Cette toolbox fournit des mesures généralisées aux réseaux pondérés et dirigés. Un bref rappel des définitions est présenté ci-après, les algorithmes étant disponibles en *open source* pour plus de détails sur les formules mathématiques sous-jacentes.

1.3.1 LA CENTRALITE DES NŒUDS (ROIs) ET DES ARETES (LIENS)

Nous avons caractérisé les nœuds individuels en fonction de leur centralité dans l'ensemble du lobe temporal. En particulier, nous avons utilisé la *strength* (force) des nœuds, et la *betweenness centrality* (centralité en tant que nœud de transit de l'information).

Dans un réseau pondéré, la *strength* totale d'un nœud est la somme de tous les poids des nœuds voisins (ce qui correspond à la mesure de degré dans les réseaux binaires). Du fait que nos réseaux sont dirigés, nous pouvons aussi distinguer la force des liens entrants '*in strength*' et sortants '*out strength*' (Rubinov et Sporns 2010). Nous avons également calculé le rapport '*in / out strength*' afin de détecter l'asymétrie entre la force des liens entrants et sortants pour chaque nœud (Entz et al. 2014).

La *betweenness centrality* est définie comme la fraction de tous les chemins les plus courts dans le réseau qui passent à travers un nœud donné. Le chemin le plus court (*shortest path length* en anglais) est le chemin entre deux nœuds de telle sorte que la somme des poids des constituants de ses arêtes est minimum parmi tous les chemins possibles. Les nœuds qui relient les des sous-groupes de nœuds du réseau ont un rôle central en termes de transit de l'information et montrent un coefficient de *betweenness centrality* élevé. Nous avons également analysé l'extension de cette mesure aux arêtes du réseau afin de détecter les connexions anatomiques et fonctionnelles importantes dans le transit de l'information (*edges betweenness*, Rubinov et Sporns 2010).

1.3.2 LA SEGREGATION FONCTIONNELLE DES NŒUDS

1.3.2.1 LA MODULARITE SPECTRALE DE NEWMAN

La *modularité spectrale de Newman* a été appliquée sur les matrices de connectivité. Cet algorithme divise le réseau en sous-groupes de nœuds, avec un nombre

maximum de liens possibles à l'intérieur des sous-groupes, et un nombre minimum de liens possible entre ces sous-groupes (Girvan et Newman 2002). Nous avons utilisé un algorithme d'optimisation développé par Newman (2006) qui est adéquat pour les réseaux avec un faible nombre de nœuds. Cette mesure calcule un coefficient de maximisation Q qui est statistiquement élevé, par rapport au même réseau dont les éléments sont permutés au hasard, si plusieurs modules sont susceptibles de sous-tendre le réseau d'origine et faible autrement. Nous avons évalué l'interaction des modules observés en comparant la force intra- et inter-module moyenne pour chaque matrice de connectivité (OM, AM_{norm} et LM_{norm}). La statistique est décrite dans le paragraphe « 1.3.3 analyse statistique des mesures de la théorie des graphes ».

1.3.2.2 LE WITHIN-MODULE DEGREE Z-SCORE ET L'INDEX DE PARTICIPATION

Nous avons également caractérisé les nœuds individuels en fonction de leur connectivité intra et extra-module respectivement à l'aide du *Within-Module Degree Z-score* (WMDZ, force au sein du module) et du *Participation Index* (PI, indice de participation d'un nœud entre les modules).

Le WMDZ informe dans quelle mesure un nœud est 'bien relié' aux autres nœuds dans son propre module (Guimerà et Amaral 2005). Tel un z-score classique, il calcule la différence de force d'un nœud à la force moyenne du module, divisée par l'écart-type des forces de ce module. Parce que nos réseaux sont dirigés, nous pouvons aussi distinguer le WMDZ entrants 'in' et sortants 'out' des liens du nœud dans le module (Rubinov et Sporns 2010).

Le *participation index* est maximal si les liens du nœud sont répartis de manière uniforme entre tous les modules et zéro si tous ses liens sont répartis au sein de son propre module (Guimerà et Amaral 2005). Dans un réseau bi-modulaire, la valeur de l'indice de participation ne peut excéder 0,5. Par ailleurs, le PI peut être surexprimé pour les nœuds avec une force faible (Rubinov et Sporns 2011). Ainsi, nous avons exclu de cette analyse le(s) nœud(s) avec une force totale (*total strength*) ne dépassant pas la moyenne moins l'écart-type des forces totales des nœuds. Dans le cas de la détection d'un seul module, nous avons appliqué WMDZ et PI sur des sous-groupes de nœuds complémentaires qui n'étaient pas considérés comme de véritables modules.

1.3.3 ANALYSE STATISTIQUE DES MESURES DE LA THÉORIE DES GRAPHES

Nous avons extrait trois modèles de connectivité effective considérant l'occurrence, l'amplitude et la latence du pic N1 des CCEPs. En raison du faible nombre de nœuds analysés (11 nœuds), nous avons décrit les valeurs des mesures de graphes comme significatives pour les mesures de *strength* et de *within-module degree z-score*, celles se trouvant hors plus ou moins un écart type de la moyenne des valeurs à travers les nœuds. Étant donné que l'interprétation des valeurs basses de *betweenness* n'est pas pertinente dans cette étude, nous avons considéré les valeurs maximales hors plus un écart-type de la moyenne à travers

les noeuds (Van den Heuvel et Sporns 2011). En ce qui concerne la mesure de la *modularité spectrale de Newman* du réseau, nous avons utilisé un algorithme de randomisation qui a généré 1000 permutations des poids de chaque nœud en conservant sa force moyenne pour chaque permutation (Rubinov et Sporns 2011). Ensuite, le réseau d'origine a été considéré comme présentant une modularité spectrale significative si son coefficient de maximisation Q_{origin} était supérieur à 95 pour cent des coefficients de maximisation Q_{perm} calculé pour chacun des réseaux permutés. Les forces moyennes intra- et inter-modules ont été évalués avec le test de Kruskal-Wallis et le test de Mann-Whitney-Willcoxon pour l'analyse post-hoc. Pour chaque module ou groupe de nœuds, nous avons considéré les nœuds présentant des valeurs de *Participation Index* significatives, les nœuds présentant les valeurs maximales dans chaque module.

CHAPITRE 2 : RESULTATS

PARTIE 1 : RESULTATS DES STIMULATIONS

2.1.1 LES MATRICES DE CONNECTIVITE GLOBALES BILATERALES ET SEUILLEES

Dans un premier temps nous allons présenter des résultats concernant l'ensemble des stimulations à travers les 16 explorations considérées dans cette étude afin de construire un modèle de connectivité effective au sein du lobe temporal et occipital. Nous ne ferons que des descriptions globales et qualitatives des connexions des lobes temporaux et occipitaux.

On observe sur la figure 13-A) que l'hémisphère gauche est mieux échantillonné que l'hémisphère droit.

On observe une forte connectivité effective des structures médiales entre elles en termes d'occurrence (figure 13-B)). On peut également observer que les régions temporales postérieures (PH, PT5, PT4) produisent des activités évoquées au sein du lobe occipital (O6, O5, O4, O3, O2 et O1). Du fait du faible nombre de sujet pour l'échantillonnage des couples de ROIs controlatérales bilatéral et ipsilatéral droit, certaines valeurs d'occurrence moyenne montrent une forte saturation.

On observe sur la figure 14-B) une amplitude très élevée des réponses temporales médiales, notamment celles de l'hippocampe, aux stimulations de l'amygdale et du cortex rhinal. Aussi, les structures néocorticales semblent montrer des amplitudes faibles et relativement uniformes.

On observe également de faibles latences entre les structures temporales médiales ipsilatérales (figure 14-C)). Cependant, les latences montrent une forte hétérogénéité à travers l'ensemble des régions explorées.

On observe sur les figures 13 et 14 qu'il y a une cohérence globale interhémisphérique de la connectivité effective du lobe temporal.

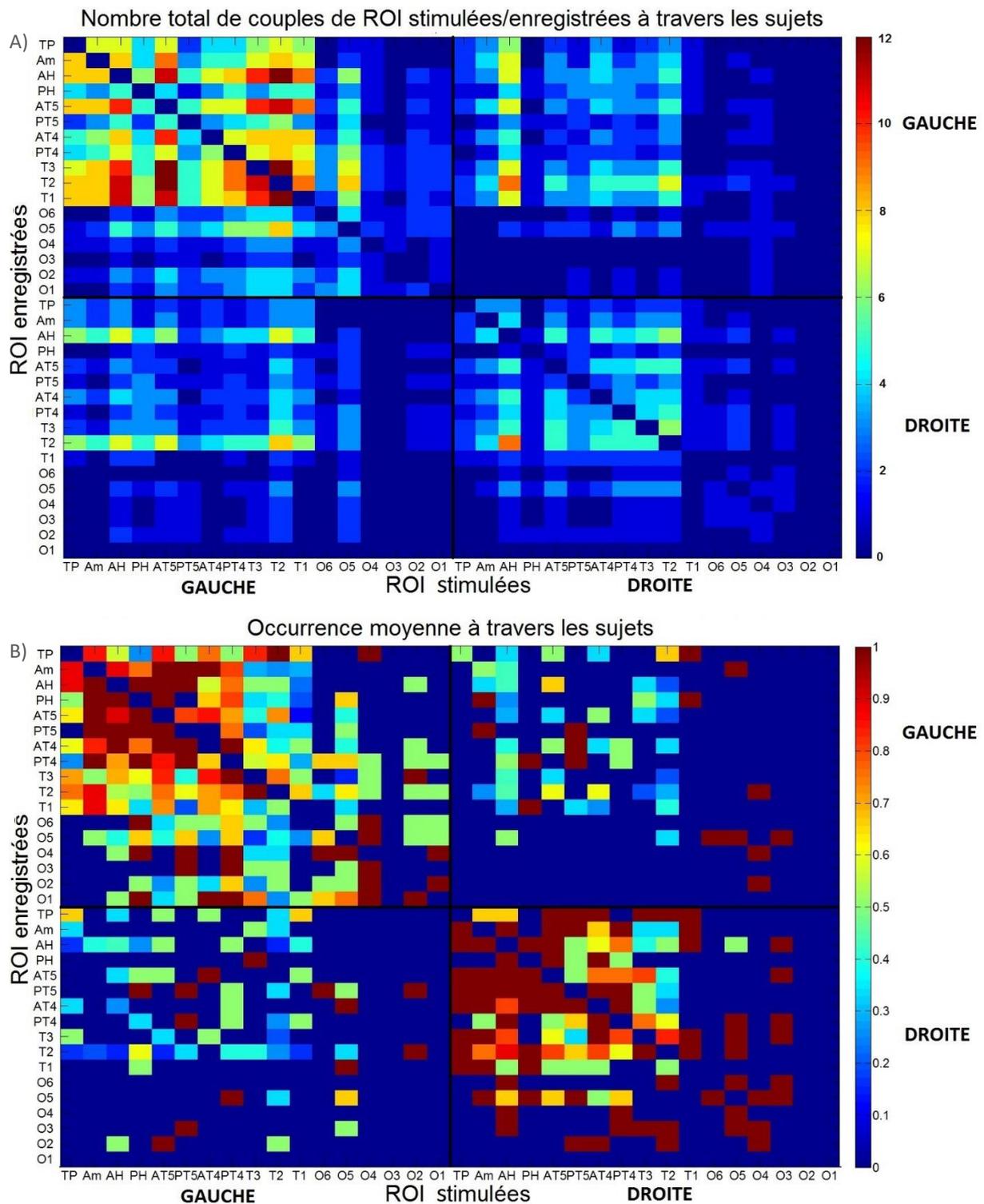


FIGURE 13: A) Diagramme du nombre de couple de ROIs stimulées (abscisse)/enregistrées (ordonnée) à travers les sujets, gradué en code couleur dans l'intervalle [0, 12]. B) Diagramme de connectivité effective issu de l'occurrence moyenne des potentiels évoqués à travers les sujets, graduée en code couleur dans l'intervalle [0, 1]. Les stimulations ipsilatérales et controlatérales sont sur les diagonales en partant en haut à gauche et en haut à droite respectivement en tenant compte des lignes noires verticales et horizontales.

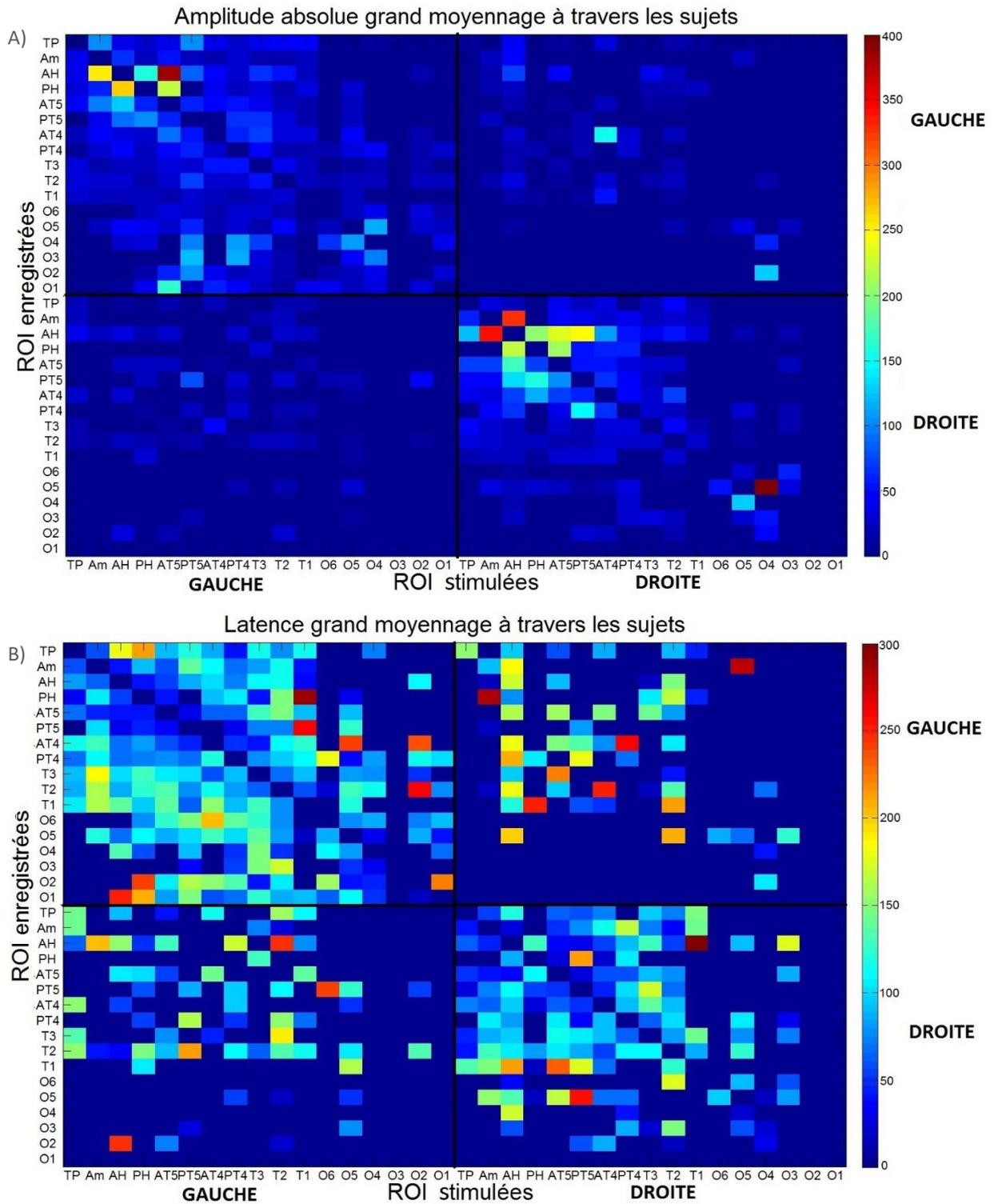


FIGURE 14: Diagrammes de connectivité effective issus des CCEPs pour l'ensemble des sujets en fonction des ROIs (ROI stimulée en abscisse, ROI enregistrée en ordonnée). Les stimulations ipsilatérales et controlatérales sont sur les diagonales en partant en haut à gauche et en haut à droite respectivement. A) Amplitude absolue moyenne des potentiels évoqués à travers les sujets, graduée en code couleur dans l'intervalle [0, 400 μ V]. B) Latence moyenne des potentiels évoqués à travers les sujets, graduée en code couleur dans l'intervalle [0, 300 ms].

Du fait des valeurs manquantes dans les matrices bilatérales, issu d'un sous-échantillonnage de l'ensemble des régions d'intérêts dans les deux hémisphères, nous avons construit des matrices de connectivité effective en moyennant les résultats à travers sujets et hémisphères dans un modèle de stimulation ipsilatéral avec à la fois les réponses ipsi- et controlatérales (figures 15 et 16). Ainsi, en augmentant l'échantillonnage par couple de ROIs, nous avons pu seuiller les valeurs de connectivité effective en fonction d'un nombre minimum de trois patients explorés par couple. Après seuillage par nombre minimum de patients, on observe que les connexions occipitales présentent un réel sous-échantillonnage issu de la rareté clinique des explorations occipitales. A ce stade il est impossible de résoudre le problème de connectivité effective du lobe occipital, néanmoins le modèle ipsilatéral du lobe temporal est complet, l'ensemble des variables de connectivités à travers les ROIs étant connues. A noter que sur la diagonale ipsilatérale des matrices de connectivité effective les valeurs sont nulles étant donné que nous n'avons pas pris en compte, dans ce modèle, la connectivité effective des ROIs sur elles-mêmes, non pas qu'elle soit inexistante, du fait de la diffusion latérale des CCEPs au sein de la région d'intérêt, mais que nous avons considéré chaque ROI stimulée comme un ensemble unique stimulé.

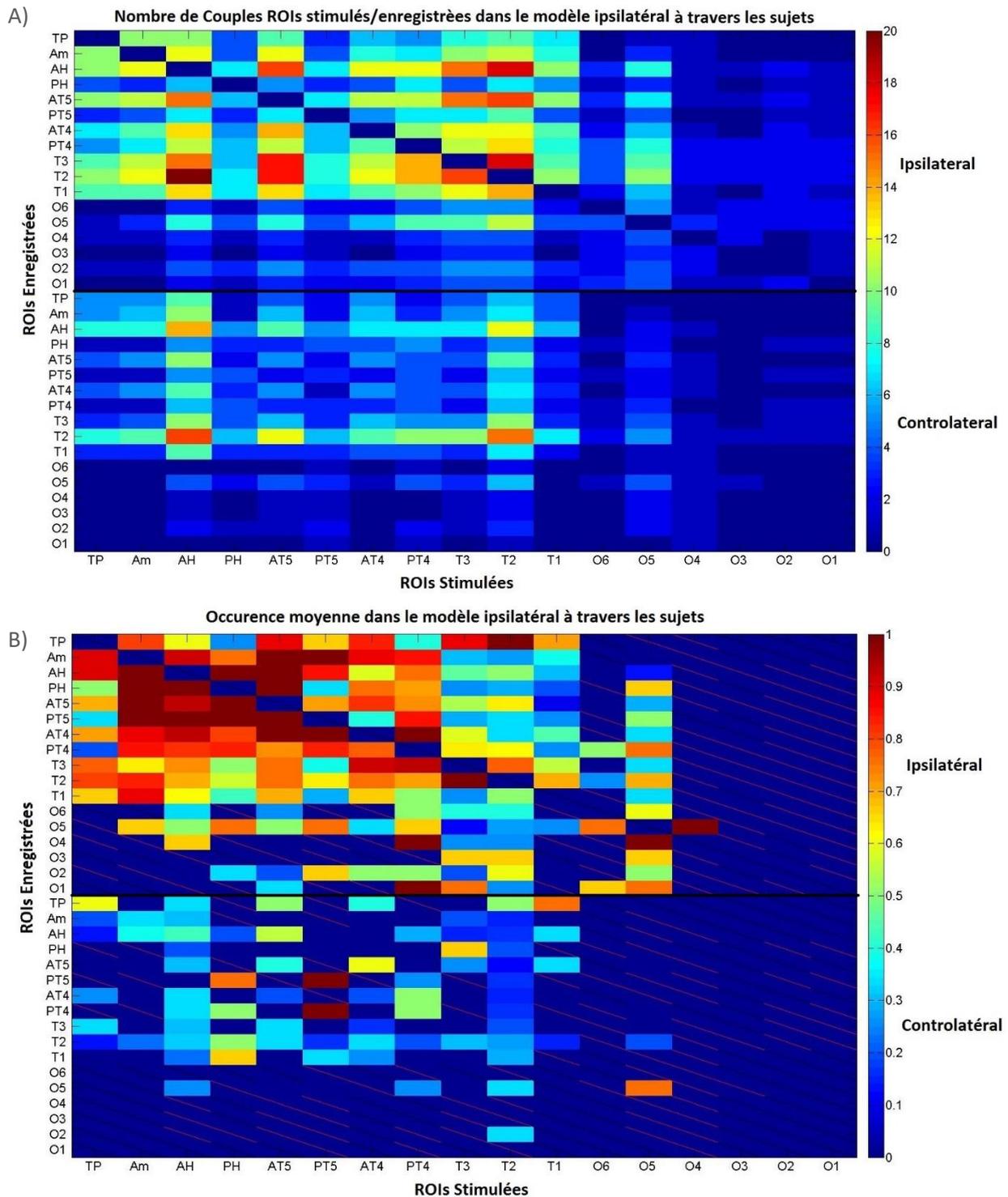


FIGURE 15: A) Diagramme du nombre de couple de ROIs stimulés (abscisse)/enregistrés (ordonnée) à travers les sujets et hémisphères dans un modèle de stimulation unilatéral en fonction des ROIs ipsilaterales et controlatérales, gradué en code couleur dans l'intervalle [0, 20]. B) Diagramme de connectivité effective issu de l'occurrence moyenne des potentiels évoqués à travers les sujets et hémisphères dans un modèle de stimulation unilatéral en fonction des ROIs ipsilaterales et controlatérales, graduée en code couleur dans l'intervalle [0, 1]. Ce diagramme est seuillé tel que les valeurs présentées pour chaque couple de ROIs sont les valeurs moyennes d'au moins trois sujets. Les hachures rouges marquent les couples de ROIs ayant moins de trois sujets, les hachures noires marquent les couples de ROIs non explorés.

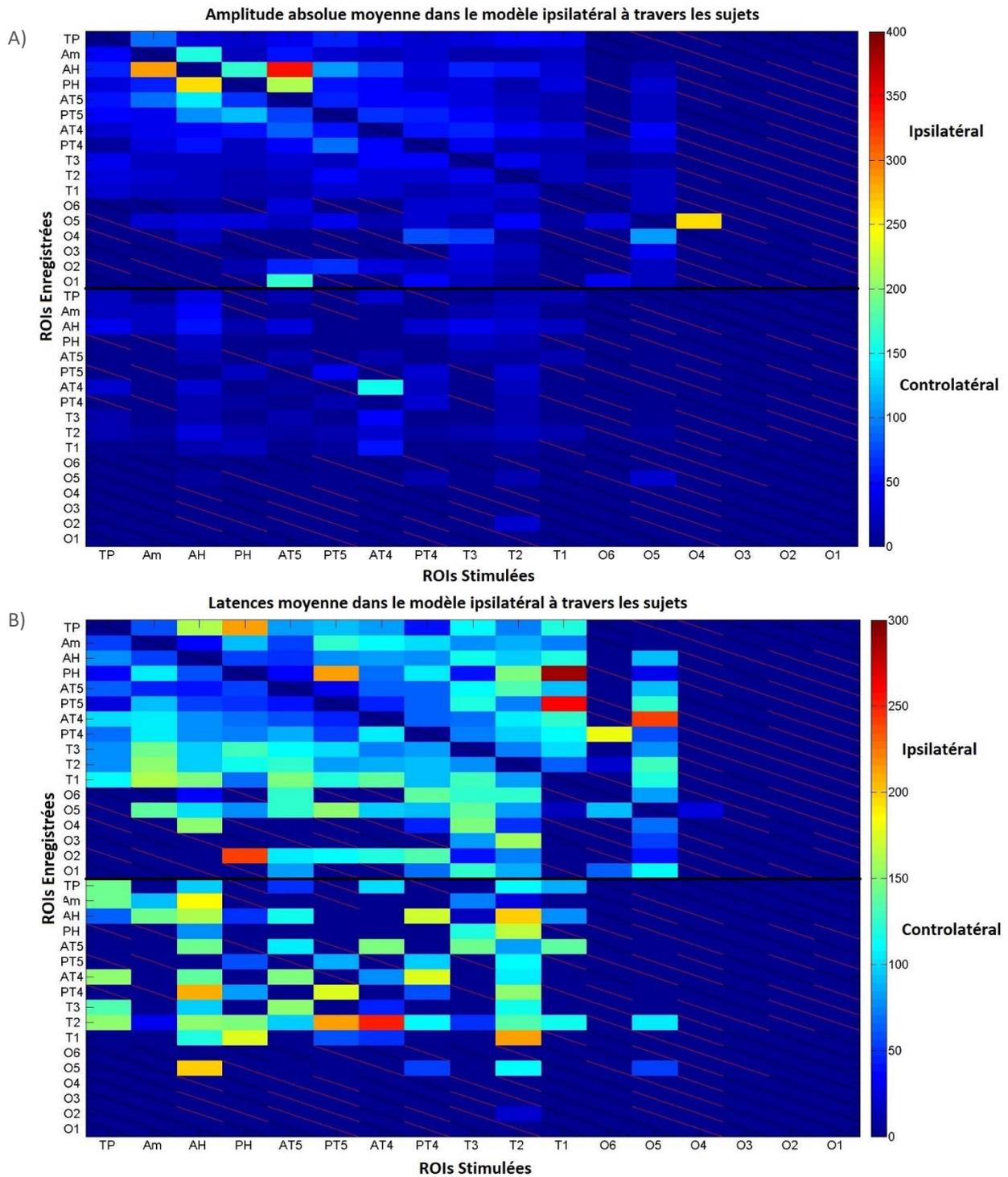


FIGURE 16: Diagrammes de connectivité effective issus des CCEPs à travers l'ensemble des sujets et hémisphères dans un modèle de stimulation unilatéral en fonction des ROIs ipsilaterales et controlatérales (ROI stimulée en abscisse, ROI enregistrée en ordonnée). Ces diagrammes sont seuillés tel que les valeurs présentées pour chaque couple de ROIs sont les valeurs moyennes d'au moins trois sujets. Les hachures rouges marquent les couples de ROIs ayant moins de trois sujets, les hachures noires marquent les couples de ROIs non explorés. A) Amplitude absolue moyenne des potentiels évoqués à travers les sujets et hémisphères, graduée en code couleur dans l'intervalle [0, 400 μ V]. B) Latence moyenne des potentiels évoqués à travers les sujets et hémisphères, graduée en code couleur dans l'intervalle [0, 300 ms].

2.1.2 MODELE DE CONNECTIVITE EFFECTIVE IPSILATERAL DU LOBE TEMPORAL

Afin d'extraire de l'information des matrices de connectivité effective du lobe temporal complet, nous avons utilisé des algorithmes de la théorie des graphes (Rubinov et Sporns 2010, 2011). Ces algorithmes nous ont permis de caractériser l'importance de chaque nœud dans le réseau, en fonction des matrices de connectivité effective. Aussi, nous avons pu extraire des sous-ensembles de nœuds montrant de forts liens entre eux, possiblement relatifs à des ségrégations cérébrales structurelles et/ou fonctionnelles. Entre ces sous-ensembles fonctionnels, nous avons pu déterminer des nœuds importants dans le transit de l'information électrophysiologique.

En résumé, les résultats ont montré qu'à travers les matrices de connectivité effective le cortex rhinal montrait une position fonctionnelle centrale au sein du lobe temporal, alors que le gyrus temporal supérieur semblait être la structure présentant le moins de connectivité effective avec le lobe temporal. De plus, l'importance de certaines structures était dépendante du type de connectivité effective considéré. L'amygdale a montré un rôle central en termes d'occurrence, alors qu'elle montrait de faible amplitude de ses potentiels évoqués en réponse aux stimulations des structures du lobe temporal, hormis les stimulations de l'hippocampe antérieur et du cortex rhinal. D'autre part, l'hippocampe a montré un rôle central en termes d'amplitude des potentiels évoqués, alors que cette structure était discrète en termes d'occurrence et de latence. À l'évidence, l'amygdale, l'hippocampe et le cortex rhinal sont les structures jouant un rôle fondamental dans le transit de l'information au sein du lobe temporal.

Les ségrégations fonctionnelles ont séparé les structures latérales polaires des structures ventro-médiales du lobe temporal en termes d'occurrence. Les structures médiales sont apparues comme un ensemble fonctionnellement ségrégué des autres structures temporales en termes d'amplitude. La matrice de connectivité effective issue des latences n'ont pas permis d'extraire de ségrégation fonctionnelle.

Le pôle temporal s'est distingué comme un 'connecteur' d'information provenant des structures latérales temporales vers les structures médiales. Le gyrus fusiforme antérieur s'est distingué comme étant une interface bidirectionnelle de transfert de l'information des structures ventrales médiales vers les structures latérales polaires. Aussi, le gyrus parahippocampique postérieur a montré des caractéristiques d'interface entre l'hippocampe postérieur et les structures néocorticales.

Dans le respect des conditions imposées par l'école doctorale BIOSE de l'Université de Lorraine, les résultats de la publication issus de l'étude la connectivité effective du lobe temporal intitulée « *Functional matrices of electrophysiological information coding : a CCEP-based effective connectivity study within the human temporal lobe* » (soumis dans un journal international) sont retranscrits en anglais dans les résultats qui suivent. Ces résultats décrivent en détail la connectivité effective du lobe temporal en fonction des trois indices tels que l'occurrence moyenne, l'amplitude et la latence des CCEPs, mais également les caractéristiques globales de ce modèle de connectivité effective à l'aide notamment des algorithmes de la théorie des graphes.

2.1.3 RESULTATS DES STIMULATIONS DU LOBE TEMPORAL IPSILATERAL

2.1.3.1. DISTRIBUTION OF ELEMENTS IN EACH MATRIX

We extracted three patterns: occurrence, amplitude and latency of the detected N1 peak of CCEPs. Figure 17 shows the mean of absolute amplitude of detected CCEPs through explorations for each edge of each ROI. We drew directed and weighted connectivity matrices for occurrence (OM, mean=0.69, STD=0.25, RSD=0.36, figure 18 1-A) and table 4), amplitude (AM, mean=52 μ V, STD=53 μ V, RSD=1, figure 18 1-B) and table 4) and latency (LM, mean=91 ms, STD=43 ms, RSD=0.47, figure 18 1-C) and table 4). The number of ipsilateral explorations and standard errors through explorations for each edge value of AM and LM are depicted on figure 18 line 2. Less than ten per cent of edge values of AM and LM were extracted from single patient (SE-TS=0). Elements of OM showed a Weibull-like generalized extreme value distribution (location: $\mu=0.71$, scale: $\sigma=0.32$, shape: $k=-1.07$, mean=0.7, STD=0.33, RSD=0.47; GOF: $R^2=0.56$, RMSE=3.91; figure 18 3-A)). Elements of AM showed a generalized Pareto distribution (location: $\mu=0$, scale: $\sigma=52$, shape: $k=0.003$, mean=52 μ V, STD=52 μ V, RSD=1; GOF: $R^2=0.83$, RMSE=8.12; figure 18 3-B)). Elements of LM showed a Fréchet-like generalized extreme value distribution (location: $\mu=72$, scale: $\sigma=30$, shape: $k=0.07$, mean=91 ms, STD=43 ms, RSD=0.47; GOF: $R^2=0.97$, RMSE=1.98; figure 18 3-C)).

Two normalized matrices AM_{norm} (mean=0.15, STD=0.16, RSD=1, figure 19 1-B)) and LM_{norm} (mean=0.68, STD=0.15, RSD=0.22, figure 19 1-C)) were defined from AM and LM. Elements of AM_{norm} showed a generalized Pareto distribution (location: $\mu=0$, scale: $\sigma=0.15$, shape: $k=0.003$, mean=0.15, STD=0.15, RSD=1; GOF: $R^2=0.83$, RMSE=8.12; figure 19 3-B)). Elements of LM_{norm} showed a Weibull-like generalized extreme value distribution (location: $\mu=0.65$, scale: $\sigma=0.16$, shape: $k=-0.61$, mean=0.68, STD=0.15, RSD=0.22; GOF: $R^2=0.93$, RMSE=3.19; figure 19 3-C)). The normalization used for LM induced a change in the type of the generalized extreme value distribution and a decrease of the Relative Standard Deviation (RSD) in LM_{norm} .

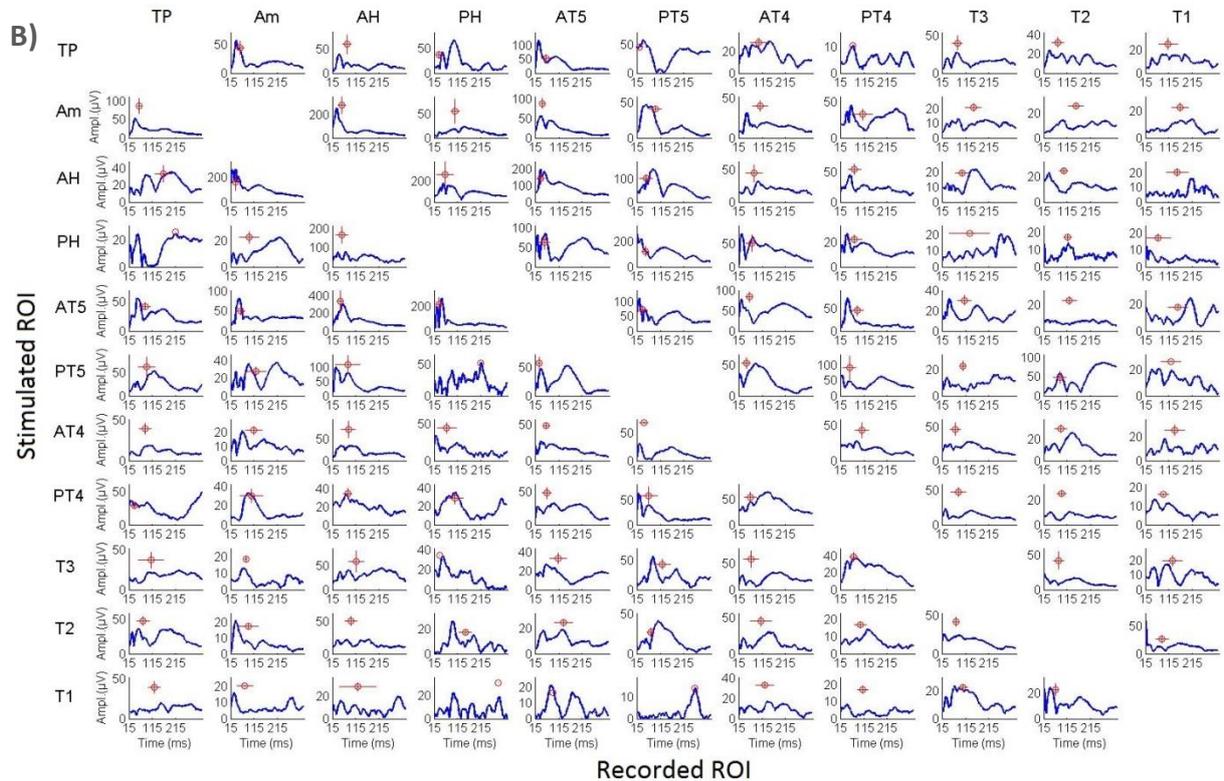
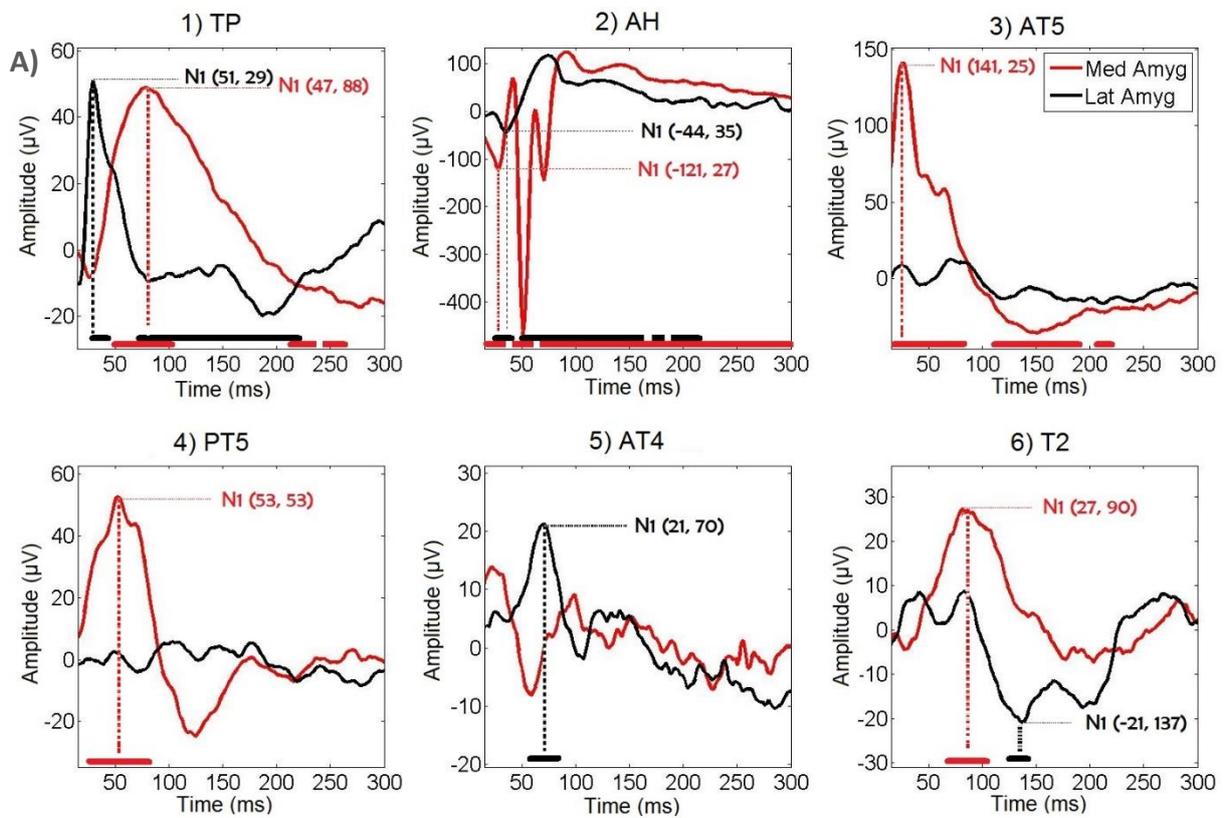


FIGURE 17: A) Exemples de détections de pics N1 des CCEPs de différentes ROIs à partir de deux sessions de stimulation au niveau de deux paires de contacts bipolaires médial (rouge) et latéral (noir) dans l'amygdale de S13. Les centres des dipôles étaient séparés de 7 mm. Les clusters temporels significatifs ont été retranscrits en bas du graphique pour chaque courbe. L'amplitude (ordonnée) et la latence (abscisse) des pics N1 détectés sont indiquées entre parenthèses. 1) Pôle temporal (TP) -2) Hippocampe antérieur (AH) -3) Cortex rhinal (AT5) -4) Gyrus paraHippocampique postérieur (PT5) -5) Gyrus fusiforme antérieur (AT4) -6) Gyrus temporal moyen (T2). B) Mean of absolute amplitude of detected CCEPs through explorations for each edge of each ROI in the

ipsilateral model. We reported (red spot) for each edge, the amplitude and latency values of the effective connectivity matrices AM and LM. The red cross concomitant with the red spot represents amplitude and latency Standard Error Through Subjects (SE-TS) of N1 peak detections. One may observe a large variability in CCEPs dynamics. The red spot representing mean amplitude and latency of N1 peaks do not always correspond to the peak of the absolute value denoting a high variability of latencies of N1 peaks through explorations, stimulations or contacts in the same ROI.

2.1.3.2. INDEPENDENCE OF WEIGHTS THROUGH MATRICES

The χ^2 test rejected the independence of variables according to our division into five classes ($p \leq 5 \cdot 10^{-11}$). It also rejected the independence between pairs of matrices (OM vs AM_{norm} : $p \leq 5 \cdot 10^{-5}$, $R=0.51$; OM vs LM_{norm} : $p \leq 5 \cdot 10^{-3}$, $R=0.41$; AM_{norm} vs LM_{norm} : $p \leq 5 \cdot 10^{-6}$, $R=0.56$). Note that (AM_{norm}, LM_{norm}) was the more dependent and correlated ensemble of variables.

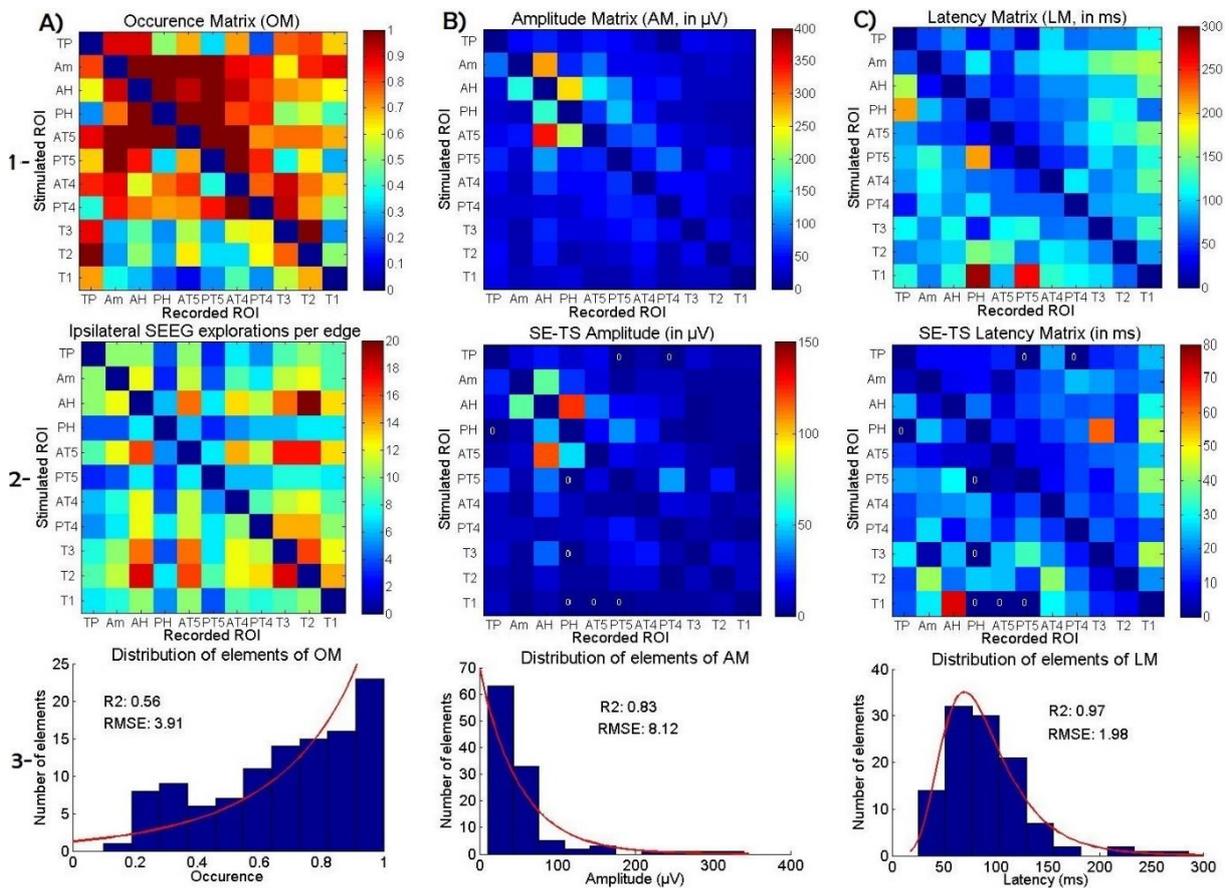


FIGURE 18: 1- Effective connectivity matrices. 1-A) Occurrence Matrix (OM). Weights of occurrence are color-coded in the range [0; 1]. 1-B) Amplitude Matrix (AM). Amplitudes are color-coded in the range [0; 400 μ V]. 1-C) Latency Matrix (LM). Latencies are color-coded in the range [0; 300 ms]. Recorded and stimulated ROIs are reported on horizontal and vertical axes respectively. 2-A) Number of ipsilateral SEEG explorations through subjects and hemispheres for each edge of the model. 2-B) Standard Error Through Subjects (SE-TS) for AM. 2-C) Standard Error Through Subjects (SE-TS) for LM. Edges with null SE-TS (single patient) are marked with '0'. 3- Distribution of edges values. 3-A) Elements of OM showed a Weibull-like generalized extreme value distribution. 3-B) Elements of AM showed a generalized Pareto distribution. 3-C) Elements of LM showed a Fréchet-like generalized extreme value distribution.

Table 4 : Effective connectivity weights (numerical) for OM, AM and LM.

For OM, the number of responsive explorations on the total number of explorations is shown into brackets for each value. For AM and LM, relative standard error through responsive explorations are shown into brackets.

ROI	TP	Am	AH	PH	AT5	PT5	AT4	PT4	T3	T2	T1	
OM	TP	0	0,9 (9/10)	0,9 (9/10)	0,5 (2/4)	0,7 (7/10)	0,33 (1/3)	0,71 (5/7)	0,2 (1/5)	0,78 (7/9)	0,8 (8/10)	0,67 (6/9)
	Am	0,8 (8/10)	0	1 (12/12)	1 (3/3)	1 (11/11)	1 (4/4)	0,89 (8/9)	0,86 (6/7)	0,64 (7/11)	0,83 (10/12)	0,89 (8/9)
	AH	0,6 (6/10)	0,92 (11/12)	0	1 (6/6)	0,93 (14/15)	1 (7/7)	0,92 (12/13)	0,82 (9/11)	0,73 (11/15)	0,7 (14/20)	0,62 (8/13)
	PH	0,25 (1/4)	0,75 (3/4)	1 (7/7)	0	1 (6/6)	1 (3/3)	0,8 (4/5)	0,83 (5/6)	0,5 (3/6)	0,57 (4/7)	0,43 (3/7)
	AT5	0,89 (8/9)	1 (12/12)	1 (16/16)	1 (5/5)	0	1 (7/7)	1 (14/14)	0,73 (8/11)	0,77 (13/17)	0,77 (13/17)	0,69 (9/13)
	PT5	0,67 (2/3)	1 (4/4)	0,86 (6/7)	0,33 (1/3)	0,71 (5/7)	0	1 (6/6)	0,83 (5/6)	0,38 (3/8)	0,63 (5/8)	0,29 (2/7)
	AT4	0,83 (5/6)	0,88 (7/8)	0,58 (7/12)	0,75 (3/4)	0,82 (9/11)	0,4 (2/5)	0	0,78 (7/9)	0,91 (10/11)	0,75 (9/12)	0,67 (6/9)
	PT4	0,4 (2/5)	0,86 (6/7)	0,75 (9/12)	0,71 (5/7)	0,73 (8/11)	0,86 (6/7)	1 (10/10)	0	0,93 (13/14)	0,71 (10/14)	0,5 (5/10)
	T3	0,88 (7/8)	0,3 (3/10)	0,47 (7/15)	0,25 (1/4)	0,53 (8/15)	0,29 (2/7)	0,58 (7/12)	0,64 (7/11)	0	1 (16/16)	0,25 (3/12)
	T2	1 (9/9)	0,27 (3/11)	0,5 (9/18)	0,29 (2/7)	0,63 (10/16)	0,33 (3/9)	0,33 (4/12)	0,62 (8/13)	0,78 (14/18)	0	0,5 (7/14)
	T1	0,71 (5/7)	0,38 (3/8)	0,3 (3/10)	0,2 (1/5)	0,1 (1/10)	0,25 (1/4)	0,44 (4/9)	0,25 (2/8)	0,56 (5/9)	0,7 (7/10)	0
	AM (in μV)	ROI	TP	Am	AH	PH	AT5	PT5	AT4	PT4	T3	T2
TP		0	44 (+/-13)	60 (+/-21)	37 (+/-10)	53 (+/-16)	45 (+/-0)	29 (+/-6)	11 (+/-0)	40 (+/-11)	32 (+/-6)	26 (+/-6)
Am		88 (+/-23)	0	283 (+/-69)	57 (+/-26)	89 (+/-13)	41 (+/-4)	41 (+/-7)	33 (+/-8)	21 (+/-3)	27 (+/-3)	23 (+/-3)
AH		34 (+/-13)	161 (+/-69)	0	260 (+/-123)	143 (+/-35)	103 (+/-17)	46 (+/-14)	55 (+/-10)	20 (+/-2)	25 (+/-3)	20 (+/-3)
PH		26 (+/-0)	23 (+/-5)	168 (+/-43)	0	63 (+/-18)	123 (+/-38)	51 (+/-20)	23 (+/-4)	21 (+/-0)	17 (+/-3)	18 (+/-3)
AT5		43 (+/-6)	51 (+/-10)	340 (+/-118)	219 (+/-52)	0	74 (+/-15)	84 (+/-12)	46 (+/-12)	31 (+/-6)	24 (+/-3)	18 (+/-2)
PT5		62 (+/-27)	28 (+/-5)	110 (+/-34)	54 (+/-0)	57 (+/-13)	0	54 (+/-9)	92 (+/-42)	23 (+/-6)	49 (+/-20)	26 (+/-1)
AT4		40 (+/-7)	21 (+/-3)	73 (+/-25)	45 (+/-8)	49 (+/-4)	68 (+/-2)	0	44 (+/-12)	47 (+/-10)	30 (+/-4)	25 (+/-5)
PT4		30 (+/-7)	31 (+/-8)	35 (+/-7)	29 (+/-7)	49 (+/-10)	59 (+/-20)	56 (+/-9)	0	47 (+/-7)	26 (+/-3)	16 (+/-1)
T3		37 (+/-11)	19 (+/-3)	59 (+/-32)	35 (+/-0)	34 (+/-8)	45 (+/-16)	60 (+/-21)	39 (+/-7)	0	43 (+/-13)	20 (+/-7)
T2		47 (+/-7)	18 (+/-4)	51 (+/-10)	17 (+/-3)	25 (+/-3)	27 (+/-10)	45 (+/-11)	17 (+/-2)	42 (+/-7)	0	27 (+/-9)
T1		39 (+/-9)	21 (+/-1)	29 (+/-7)	32 (+/-0)	17 (+/-0)	15 (+/-0)	34 (+/-4)	18 (+/-5)	23 (+/-3)	23 (+/-6)	0
LM (in ms)	ROI	TP	Am	AH	PH	AT5	PT5	AT4	PT4	T3	T2	T1
	TP	0	53 (+/-9)	76 (+/-10)	34 (+/-9)	61 (+/-12)	25 (+/-0)	100 (+/-22)	66 (+/-0)	78 (+/-12)	75 (+/-14)	110 (+/-25)
	Am	58 (+/-5)	0	55 (+/-8)	104 (+/-9)	44 (+/-4)	92 (+/-14)	103 (+/-17)	107 (+/-24)	144 (+/-22)	151 (+/-17)	161 (+/-19)
	AH	161 (+/-23)	35 (+/-7)	0	60 (+/-18)	38 (+/-7)	52 (+/-14)	78 (+/-19)	75 (+/-16)	98 (+/-17)	97 (+/-12)	149 (+/-31)
	PH	213 (+/-0)	93 (+/-25)	53 (+/-13)	0	52 (+/-12)	48 (+/-8)	69 (+/-14)	72 (+/-18)	130 (+/-62)	115 (+/-12)	69 (+/-43)
	AT5	82 (+/-13)	56 (+/-8)	49 (+/-6)	36 (+/-6)	0	40 (+/-8)	59 (+/-8)	86 (+/-15)	108 (+/-17)	124 (+/-18)	150 (+/-25)
	PT5	90 (+/-22)	123 (+/-20)	78 (+/-29)	211 (+/-0)	31 (+/-3)	0	47 (+/-9)	53 (+/-15)	101 (+/-9)	81 (+/-18)	121 (+/-40)
	AT4	81 (+/-15)	111 (+/-20)	82 (+/-21)	68 (+/-23)	61 (+/-8)	42 (+/-15)	0	106 (+/-17)	71 (+/-12)	86 (+/-16)	138 (+/-26)
	PT4	40 (+/-13)	101 (+/-27)	79 (+/-10)	104 (+/-21)	62 (+/-12)	64 (+/-20)	62 (+/-13)	0	82 (+/-16)	90 (+/-11)	90 (+/-16)
	T3	108 (+/-29)	78 (+/-4)	115 (+/-24)	39 (+/-0)	111 (+/-25)	122 (+/-34)	67 (+/-21)	70 (+/-10)	0	77 (+/-12)	129 (+/-43)
	T2	75 (+/-14)	88 (+/-42)	94 (+/-19)	147 (+/-26)	132 (+/-24)	72 (+/-13)	107 (+/-40)	97 (+/-17)	74 (+/-6)	0	84 (+/-20)
	T1	122 (+/-15)	75 (+/-29)	121 (+/-72)	286 (+/-0)	90 (+/-0)	258 (+/-0)	123 (+/-29)	108 (+/-22)	102 (+/-12)	65 (+/-8)	0

Partie 2 : RESULTATS DE LA CARACTERISATION DES MATRICES DE CONNECTIVITE EFFECTIVE PAR LES MESURES DE LA THEORIE DES GRAPHES

2.2.1 RESULTS ON GRAPH METRICS APPLIED ON EFFECTIVE CONNECTIVITY MATRICES

2.2.1.1 CENTRALITY OF NODES AND EDGES

We applied graph theory metrics on OM, AM_{norm} and LM_{norm} in order to further characterize functional characteristics of ROIs within the network. Results are shown in figures 19 to 24, and are summarized in tables 5 and 6. In the following, evaluated characteristics of AM_{norm} and LM_{norm} (figure 19 1-B) and 1-C)) were illustrated with their relative values from AM (in μV , figure 18 1-B)) and LM (in ms, figure 18 1-C)). Values of connectivity from OM, AM and LM with differences under 0.1, 10 μV and 10 ms respectively, were considered as 'similar'. For each connectivity matrix, reciprocal connections were illustrated in couples ROI_i/ROI_j with the corresponding couple of edges (element $_{ji}$ /element $_{ij}$).

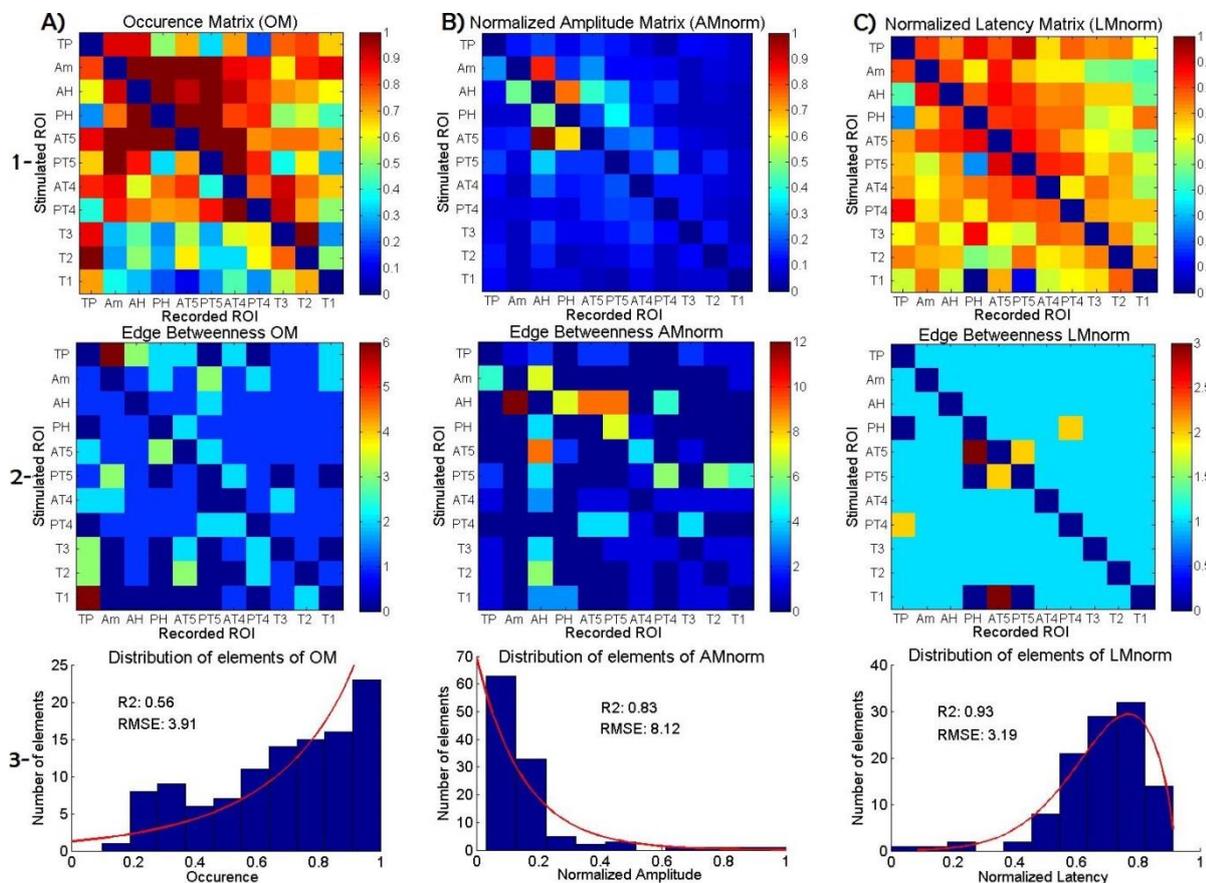


FIGURE 19: 1- Normalized effective connectivity matrices. 1-A) Occurrence Matrix (OM). OM was normalized by construction. 1-B) Normalized Amplitude Matrix (AM_{norm}). 1-C) Normalized Latency Matrix (LM_{norm}). Weights are color-coded in the range [0; 1]. Recorded and stimulated ROIs are reported on horizontal and vertical axes respectively. 2-A) Edge Betweenness (Number of shortest paths from all nodes passing through each edge) for OM. 2-B) Edge Betweenness for AM_{norm} . 2-C) Edge Betweenness for LM_{norm} . 3- Distribution of normalized values

of edges (weights). 3-A) Elements of OM showed a Weibull-like generalized extreme value distribution. 3-B) Elements of AM_{norm} showed a generalized Pareto distribution. 3-C) Elements of LM_{norm} showed a Weibull-like generalized extreme value distribution.

The summary of indices of centrality is presented in table 5. Within the whole temporal lobe, temporal pole (TP), amygdala (Am), anterior hippocampus (AH), rhinal cortex (AT5) and anterior temporal fusiform gyrus (AT4) ROIs appeared to play distinct and central functional roles. The posterior hippocampus (PH) showed specific low centrality while the superior temporal gyrus showed a globally low centrality through features. In LM_{norm} (table 5), the betweenness centrality did not result in significant coefficients (all nodes had null betweenness coefficients but AT5 and PT4). One may observe that the relative edge betweenness is poorly contrasted (figure 19 2-C)) and that values are equal to one at almost all edges.

TABLE 5: SUMMARY OF RESULTS ON CENTRALITY MEASURES APPLIED ON THE THREE CONNECTIVITY MATRICES OM, AM_{norm} AND LM_{norm} . The red and blue font colors are indexing nodes with coefficients out of one standard deviation both sided or one sided (betweenness) from the mean of coefficients through nodes (high or low respectively). The yellow highlighting represents significant coefficients with same tendance for the same measure through both connectivity matrices for each node. The absence of color (white background) represents significant coefficients with opposed tendance for the same measure through both connectivity matrices for each node.

OM	Graph Metrics	TP	Am	AH	PH	AT5	PT5	AT4	PT4	T3	T2	T1
Centrality of nodes	Strength 'total'	13.52	16.16	15.6	13.16	15.99	13.15	15.05	14	12.14	12.7	9.38
	Strength 'out'	6.49	8.91	8.24	7.13	8.84	6.69	7.36	7.45	5.18	5.24	3.89
	Strength 'in'	7.03	7.25	7.36	6.03	7.15	6.46	7.69	6.55	6.96	7.46	5.49
	Strength 'in/out'	1.08	0.81	0.89	0.85	0.81	0.97	1.04	0.88	1.34	1.42	1.41
	Betweenness	9	5	1	0	4	0	2	1	0	1	0
AM_{norm}	Graph Metrics	TP	Am	AH	PH	AT5	PT5	AT4	PT4	T3	T2	T1
Centrality of nodes	Strength 'total'	2.42	3.29	6.09	3.87	4.43	3.39	2.77	2.22	2.08	1.8	1.37
	Strength 'out'	1.11	2.07	2.54	1.57	2.73	1.63	1.3	1.11	1.15	0.93	0.73
	Strength 'in'	1.31	1.22	3.55	2.3	1.7	1.76	1.47	1.11	0.93	0.87	0.64
	Strength 'in/out'	1.19	0.59	1.39	1.47	0.62	1.08	1.13	1	0.81	0.93	0.88
	Betweenness	1	3	32	2	6	14	0	3	0	0	0
LM_{norm}	Graph Metrics	TP	Am	AH	PH	AT5	PT5	AT4	PT4	T3	T2	T1
Centrality of nodes	Strength 'total'	14.05	13.62	14.27	13.03	14.89	13.9	14.21	14.38	13.37	13.27	11.11
	Strength 'out'	7.64	6.45	7.07	6.82	7.25	6.74	7.05	7.31	6.81	6.62	5.3
	Strength 'in'	6.41	7.17	7.2	6.21	7.64	7.16	7.16	7.07	6.56	6.65	5.81
	Strength 'in/out'	0.84	1.11	1.02	0.91	1.05	1.06	1.01	0.97	0.96	1.01	1.09
	Betweenness	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0

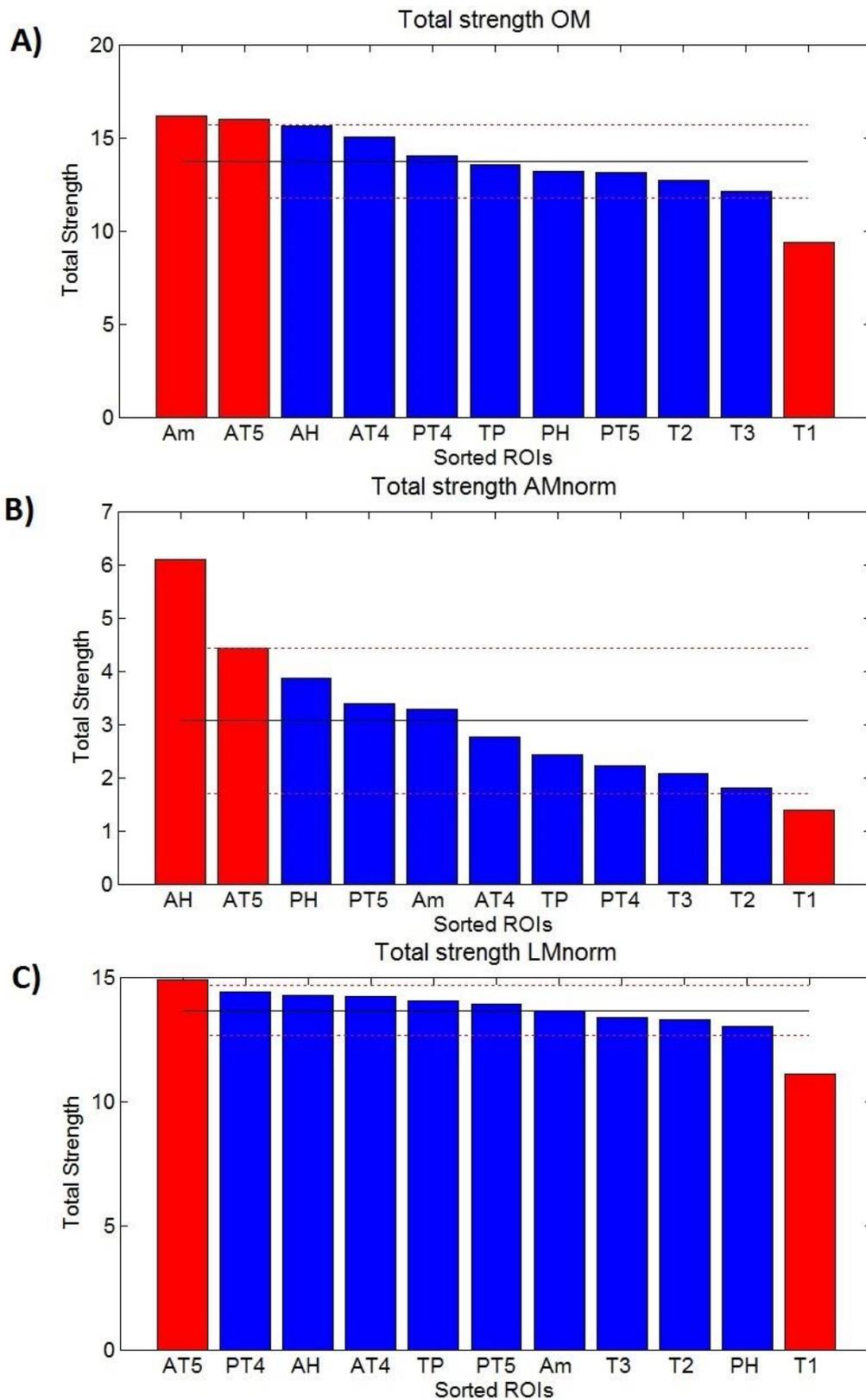


FIGURE 20: Histogram of the ‘total’ strength coefficients through ROIs for each connectivity matrix. The black horizontal line represents the mean through ROIs. Red dashed lines correspond to the standard deviation around the mean through ROIs. Coefficients out of one standard deviation both sided are represented in red, others in blue. A) ‘Total’ strength through ROIs for OM. B) ‘Total’ strength through ROIs for AM_{norm}. C) ‘Total’ strength through ROIs for LM_{norm}.

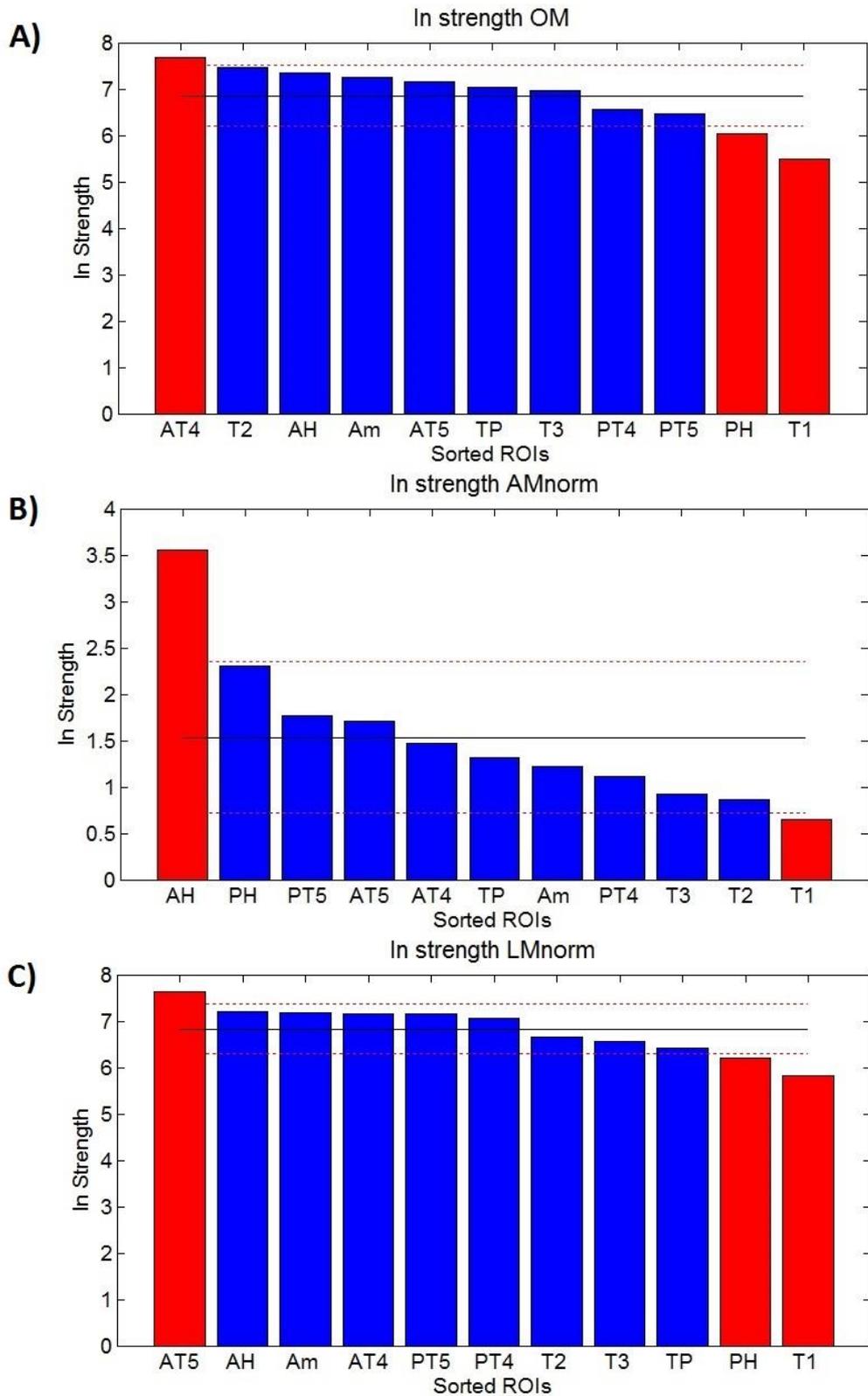


FIGURE 21: Histogram of the 'In' strength coefficients through ROIs for each connectivity matrix. The black horizontal line represents the mean through ROIs. Red dashed lines correspond to the standard deviation around the mean through ROIs. Coefficients out of one standard deviation both sides are represented in red, others in blue. A) 'In' strength through ROIs for OM. B) 'In' strength through ROIs for AM_{norm}. C) 'In' strength through ROIs for LM_{norm}.

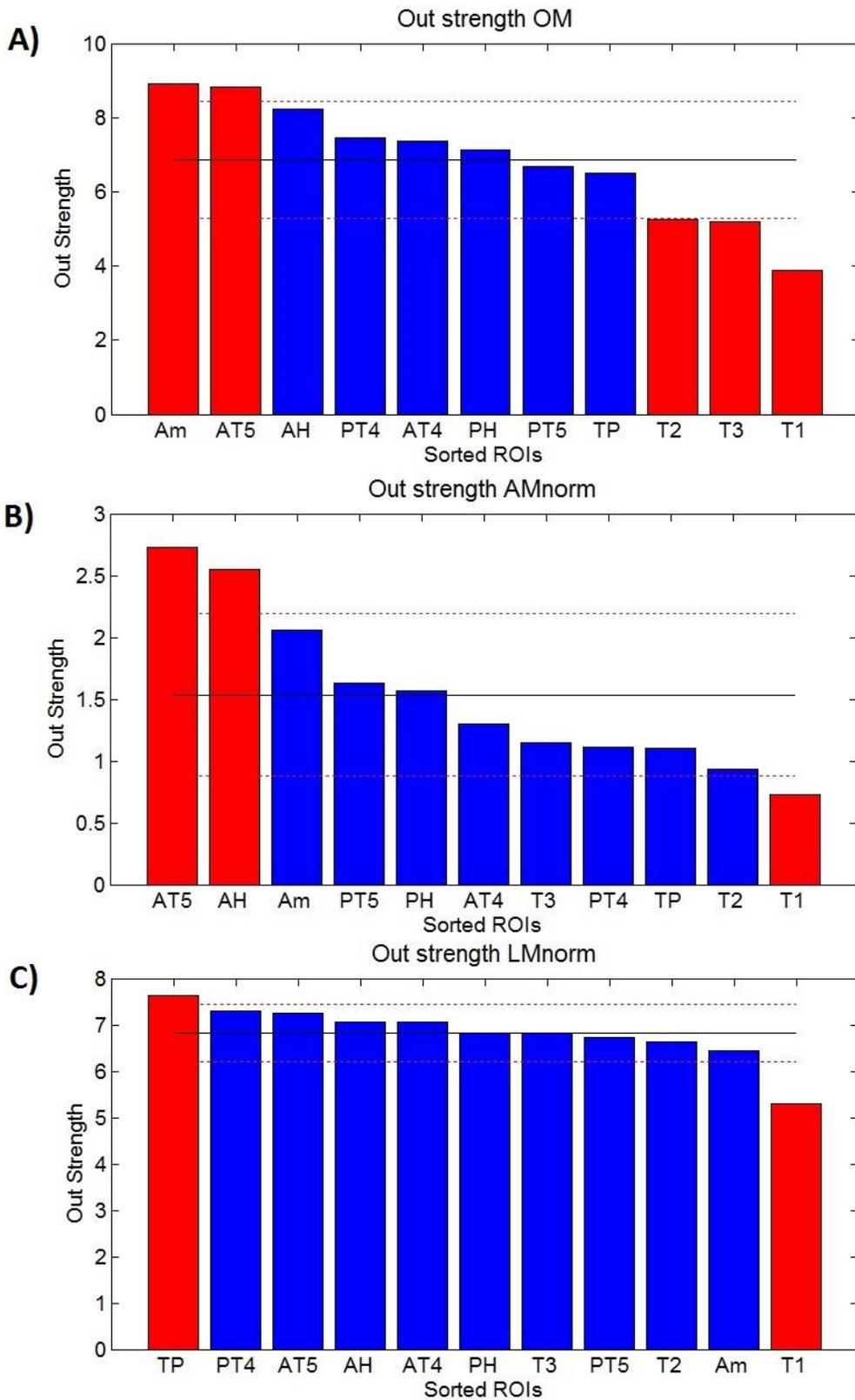


FIGURE 22: Histogram of the ‘Out’ strength coefficients through ROIs for each connectivity matrix. The black horizontal line represents the mean through ROIs. Red dashed lines correspond to the standard deviation around the mean through ROIs. Coefficients out of one standard deviation both sided are represented in red, others in blue. A) ‘Out’ strength through ROIs for OM. B) ‘Out’ strength through ROIs for AM_{norm} . C) ‘Out’ strength through ROIs for LM_{norm} .

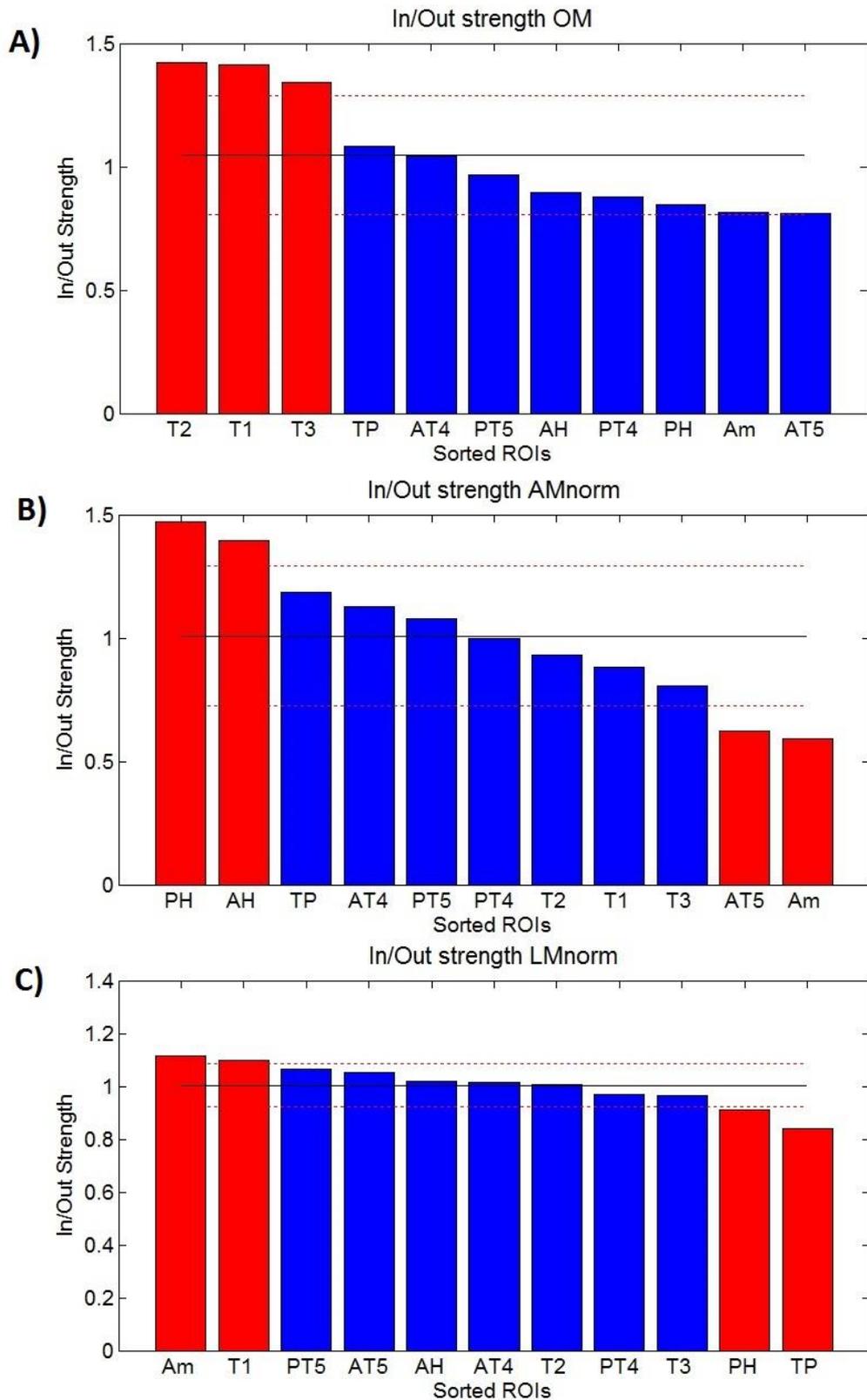


FIGURE 23: Histogram of the In/Out strength coefficients through ROIs for each connectivity matrix. The black horizontal line represents the mean through ROIs. Red dashed lines correspond to the standard deviation around the mean through ROIs. Coefficients out of one standard deviation both sides are represented in red, others in blue. A) In/Out strength through ROIs for OM. B) In/Out strength through ROIs for AM_{norm} . C) In/Out strength through ROIs for LM_{norm} .

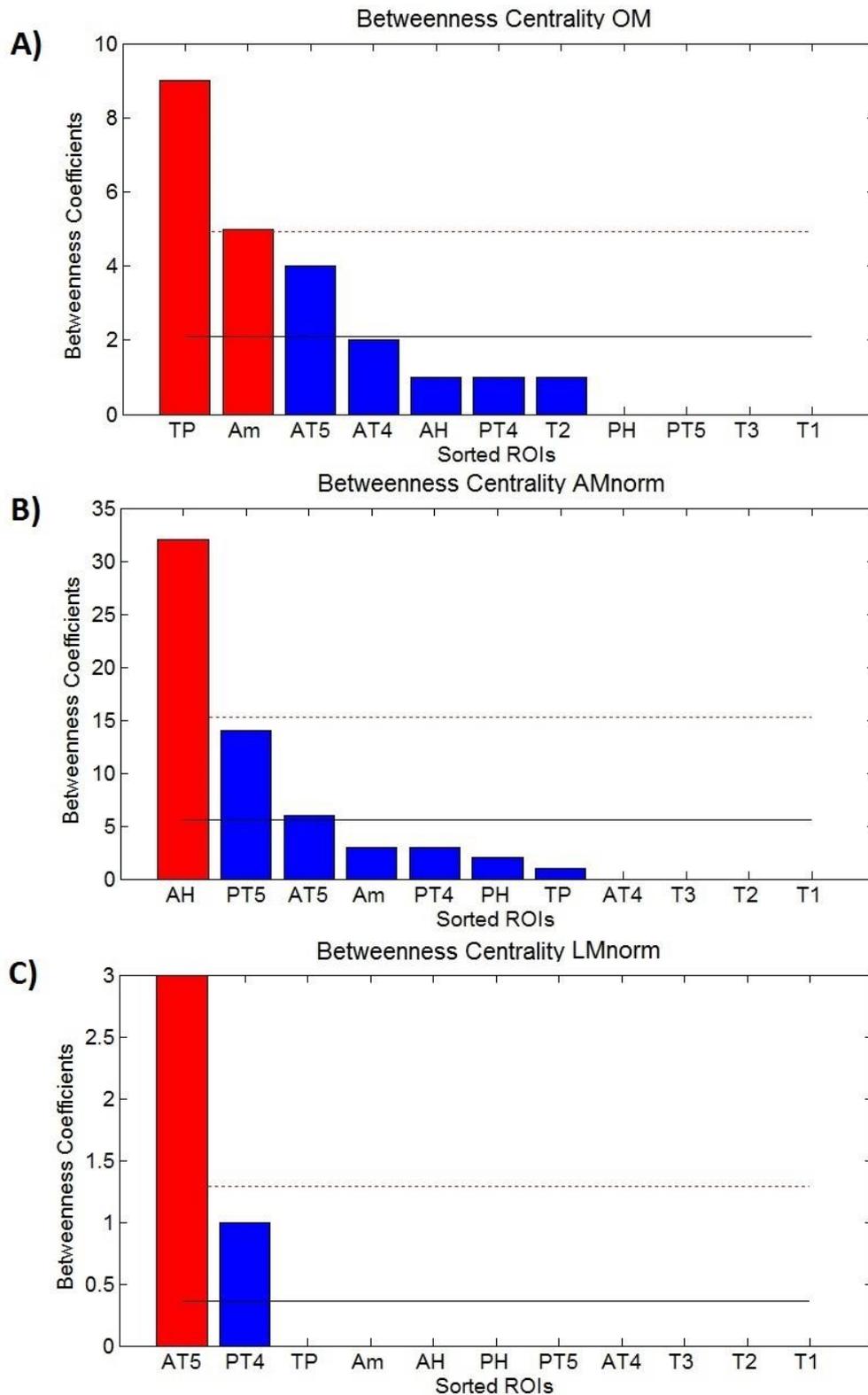


FIGURE 24: Histogram of the betweenness centrality coefficients through ROIs for each connectivity matrix. The black horizontal line represents the mean through ROIs. The red dashed line corresponds to the mean plus one standard deviation through ROIs. Coefficients out of one standard deviation are represented in red, others in blue. A) Betweenness coefficients through ROIs for OM. B) Betweenness coefficients through ROIs for AM_{norm} . C) Betweenness coefficients through ROIs for LM_{norm} . For this effective connectivity matrix, the main result is that all coefficients are null but for AT5 and PT4 (which are low). For this reason, we did not consider the betweenness coefficient of AT5 as significant.

2.2.1.1.1 CENTRALITY OF THE TEMPORAL POLE

According to OM, TP showed high betweenness centrality (figure 24 A)). Looking at the relative edge betweenness (figure 19, 2-A)), TP shared high values with the lateral temporal lobe (T3, T2 and T1 towards TP), and structures of the medial temporal lobe (TP towards Am and AH). TP was the main target of lateral structures TP/T3 (0.88/0.78), TP/T2 (1/0.8) and TP/T1 (0.71/0.67). The main targets of TP were medial structures TP/Am (0.8/0.9) and TP/AH (0.6/0.9). Note the low occurrences in TP/PH (0.25/0.5) with a directional asymmetry like AH with TP.

In LM_{norm} , TP was characterized by high 'out' (mean=68; SE-TW=8) and low 'in/out' strengths (figures 22-C) and 23-C)). All ROIs but TP/AT4 (81/100), TP/PT4 (40/66) and TP/T2 (75/75) had faster responses from TP than in reciprocal connections TP/Am (58/53), TP/AH (161/76), TP/PH (213/34), TP/AT5 (82/61), TP/PT5 (90/25), TP/T3 (108/78) and TP/T1 (122/110). Note that reciprocal latencies inside couple TP/Am was similar and equal in TP/T2. Note also the strong asymmetry of latencies with the hippocampus. Results on latencies must be taken with caution as three edges were extracted each from a single patient (TP->PT5 (25 ms); TP->PT4 (66 ms); PH->TP (213 ms); figure 18 2-C)).

All effective connectivity features of the temporal pole are illustrated on figure 25.

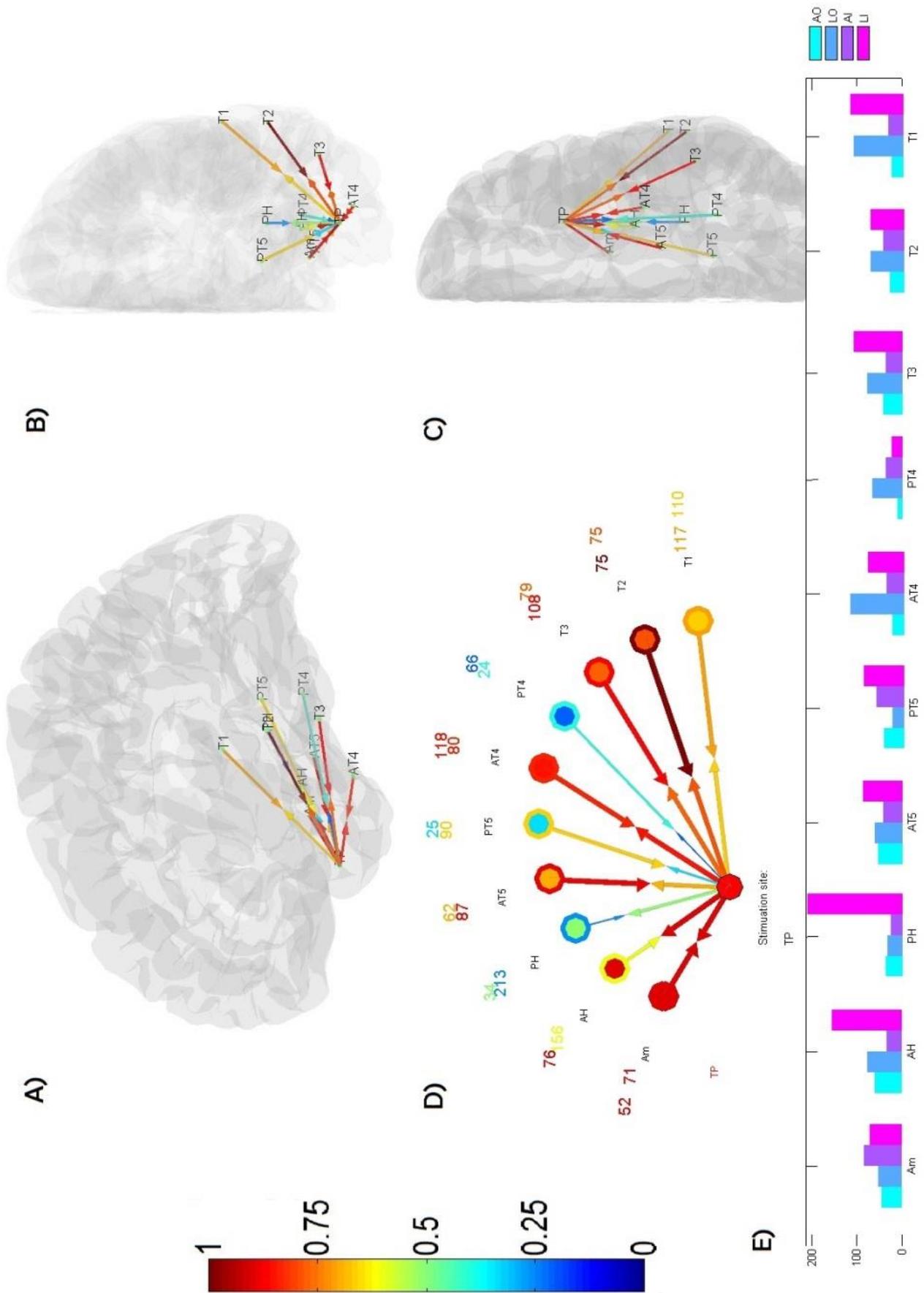


FIGURE 25: Schematization of the effective connectivity of the temporal pole (TP) and the relative representation in the MNI colin27 MRI volume (Holmes et al. 1998). A) Sagittal view. B) Frontal view. C) Axial

view. D) Two dimensional view. Size and color of arrows are relative to occurrence weights in all A), B), C) and D) illustrations. Bi-directional connections are depicted with bi-directional arrows whose relative length depends on the ratio of the weights of the couple of nodes. All the weights are color-coded in the range of [0; 1]. In D) latencies are reported aside each node with the color relative to the directed occurrence weight. On the bottom, a histogram reports directed weights of amplitude (AO: Amplitude 'Out'; AI: Amplitude 'In'; in μV) and latency (LO: Latency 'Out'; LI: Latency 'In'; in ms) relative to each reciprocal connection with TP through ROIs.

2.2.1.1.2 CENTRALITY OF THE AMYGDALA

In OM, Am was characterized by high 'total' (mean=0.81; SE-TW=0.05) and 'out' (mean=0.89; SE-TW=0.04) strengths in the network (figures 20-A) and 22-A)). The 'out' weights were all superior to 0.8 except towards T3 (0.64). Am showed high betweenness centrality (figure 24-A)). Looking at the relative edge betweenness (figure 19, 2-A)), Am shared high values with temporal pole (TP towards Am), and PT5 (in both directions). Am was one of the main targets of temporal pole Am/TP (0.9/0.8) and posterior parahippocampal gyrus Am/PT5 (1/1). The main targets of Am were limbic structures Am/AH (0.92/1), Am/PH (0.75/1), Am/AT5 (1/1) and Am/PT5 (1/1). Strong reciprocal asymmetry of occurrence with structures of the lateral temporal lobe could be observed Am/T3 (0.3/0.64), Am/T2 (0.27/0.83), Am/T1 (0.38/0.89).

In AM_{norm} , this structure showed low 'in/out' strength (figure 23-B)). All structures had higher amplitude in response to the amygdala than in reciprocal connections Am/TP (44/88), Am/AH (161/282), Am/PH (23/57), Am/AT5 (51/89), Am/PT5 (28/41), Am/AT4 (21/41), Am/PT4 (31/33), Am/T3 (19/21), Am/T2 (18/27), Am/T1 (21/23). Note that reciprocal amplitudes of the amygdala with PT4, T3, T2 and T1 were similar. Note also that the highest amplitude of Am was from the stimulation of AH (161 μV), and apart from the stimulation of TP, AH and AT5, no other structure elicited N1 peak amplitude above 40 μV in the amygdala.

In LM_{norm} , Am showed high 'in/out' strength (figure 23-C)) that was opposed to the observation in AM_{norm} (table 5). All structures but Am/AT5(56/44), Am/PT5 (123/92) and Am/AT4 (111/103) showed faster information transfer towards the amygdala than in reciprocal connections Am/TP (53/58), Am/AH (35/55), Am/PH (93/104), Am/PT4 (101/107), Am/T3 (78/144), Am/T2 (83/151), Am/T1 (75/161). Note that reciprocal latencies of the amygdala with TP, AT4 and PT4 were similar. Note also the strong asymmetry of latencies with the lateral temporal lobe.

All effective connectivity features of the amygdala are illustrated on figure 26.

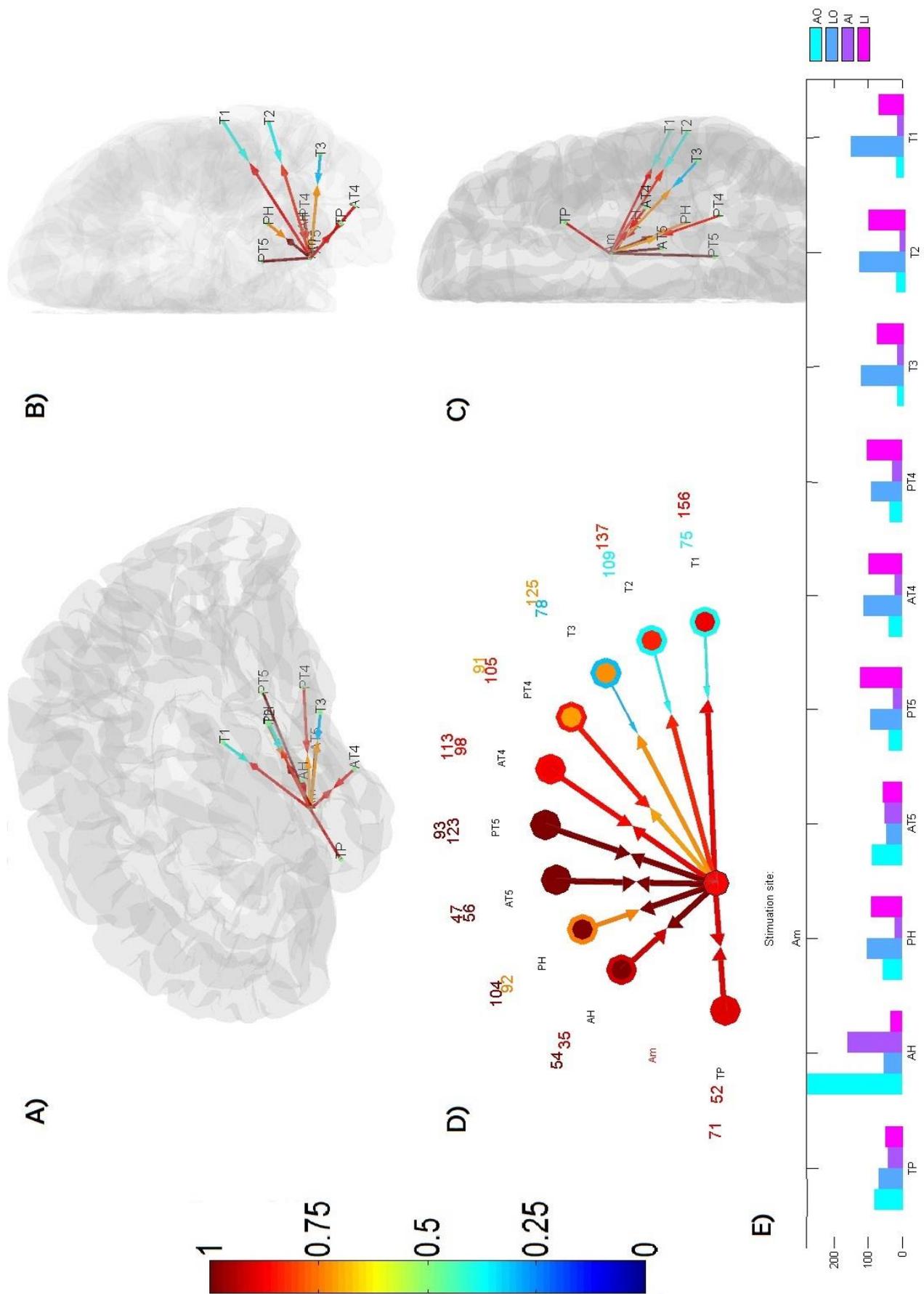


FIGURE 26: Schematization of the effective connectivity of the Amygdala (Am) and the relative representation in the MNI colin27 MRI volume (Holmes et al. 1998). Please refer to figure 25 for interpretation.

2.2.1.1.3 CENTRALITY OF THE ANTERIOR HIPPOCAMPUS

AH showed no significant characteristic of centrality in OM or LM_{norm} (table 5). However, in AM_{norm}, AH was the most central node. The 'total' (mean=104; SE-TW=21), 'in' (mean=121; SE-TW=34), 'out' (mean=87; SE-TW=25) and 'in/out' strengths were high (figures 20- to 23-B), table 5). All structures apart from AH/PH (168/260) and AH/PT4 (35/55) elicited higher amplitude in AH than in reciprocal connections (AH/TP (60/34), AH/Am (282/161), AH/AT5 (340/143), AH/PT5 (110/103), AH/AT4 (73/46), AH/T3 (59/20), AH/T2 (51/25), AH/T1 (29/20)). Note that reciprocal amplitudes of the anterior hippocampus with PT5 and T1 were similar. AT5 and Am presented the amplest (>200 μ V) responses of AH (AT5->AH: 340 μ V; Am->AH: 282 μ V) that were the amplest N1 peak responses in the whole network. PH and PT5 elicited amplitudes superior to 100 μ V in AH. All limbic structures (Am, PH, AT5 and PT5) showed amplitudes superior to 100 μ V from AH. AH elicited the highest amplitudes responses of Am (161 μ V), PH (260 μ V) and AT5 (143 μ V). These particular characteristics contributed to significant high betweenness centrality (figure 24-B)). Considering relative edge betweenness (figure 19, 2-B)), edges toward AH showed values superior or equal to three from all the structures of the temporal lobe but TP and PT4. AH showed high values (≥ 3) of edge betweenness towards the medial (Am-PH-AT5-PT5) and the posterior ventral structure PT4.

All effective connectivity features of the anterior hippocampus are illustrated on figure 27.

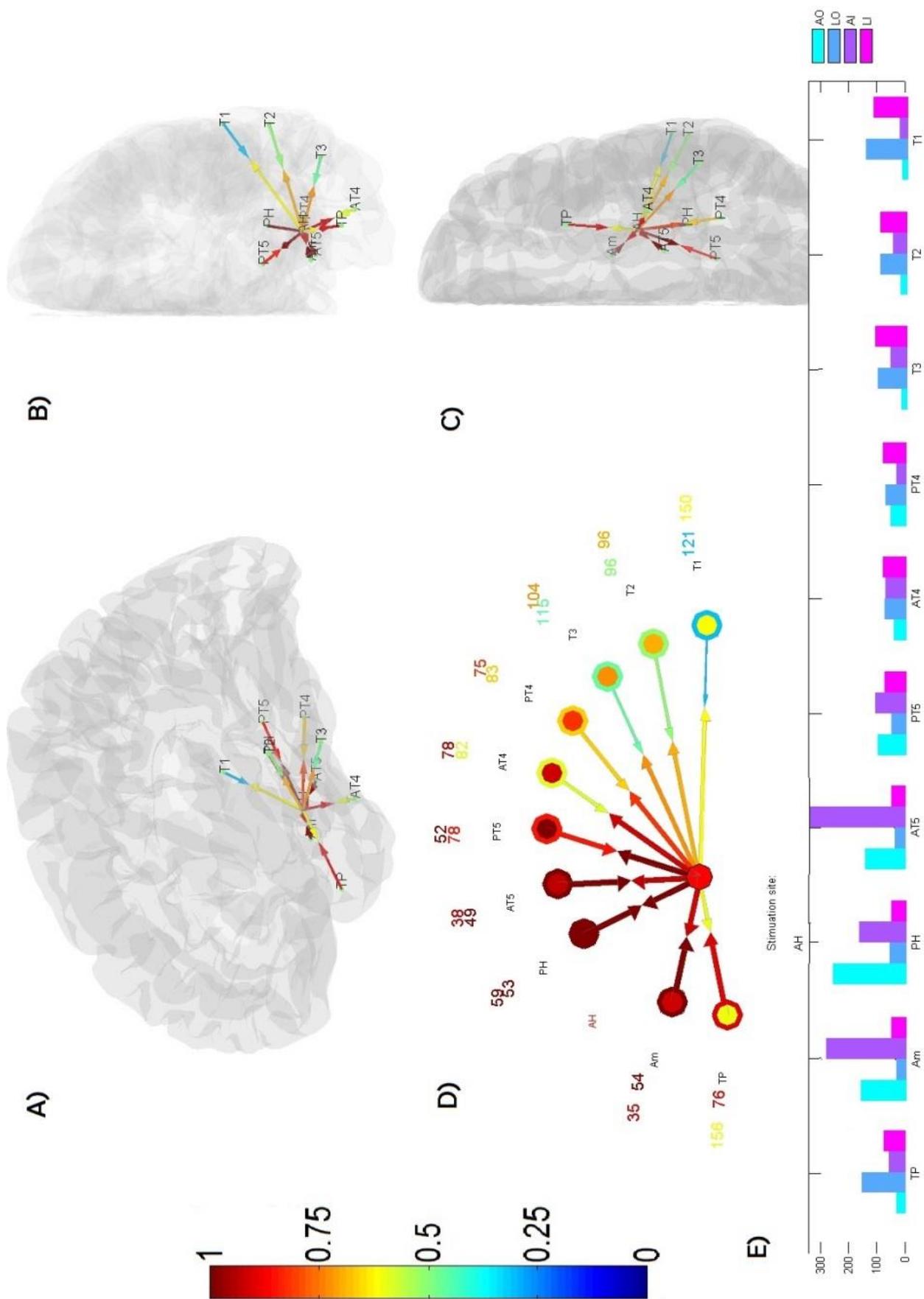


FIGURE 27: Schematization of the effective connectivity of the Anterior Hippocampus (AH) and the relative representation in the MNI colin27 MRI volume (Holmes et al. 1998). Please refer to figure 25 for interpretation.

2.2.1.1.4 CENTRALITY OF THE POSTERIOR HIPPOCAMPUS

PH was characterized by low 'in' strength in OM (mean=0.6, SE-TW=0.1) (figure 21-A)). PH showed high occurrence inwards only with limbic structures PH/Am (1/0.75), PH/AH (1/1), PH/AT5 (1/1) but the posterior parahippocampal gyrus which showed strong asymmetry of reciprocal occurrence PH/PT5 (0.33/1).

In AM_{norm} , PH such as AH, was characterized by high 'in/out' strength (figure 23-B)). All structures but PH/PT5 (54/123), PH/AT4 (45/51) and PH/T2 (17/17) elicited higher amplitude in PH than in reciprocal connections PH/TP (37/26), PH/Am (57/23), PH/AH (260/168), PH/AT5 (219/63), PH/PT4 (29/23), PH/T3 (35/21), PH/T1 (32/18). Note that reciprocal amplitudes of the posterior hippocampus with AT4 and PT4 were similar, and were equal for T2. AH elicited the highest amplitude of PH (260 μ V). AH and PH were the only ROIs to show amplitudes higher than 200 μ V. PH elicited the highest amplitude of PT5 (123 μ V).

In LM_{norm} , PH showed low 'in' strength (mean=109, SE-TW=27) as in OM (figure 21-C), table 5). Also, PH showed low 'in/out' strength that was opposed to the observation found in AM_{norm} (figure 23-C), table 5). All structures but PH/TP (34/213), PH/AT5 (36/52), PH/AT4 (68/69) and PH/T3 (39/130) showed slower responses in the posterior hippocampus than in reciprocal connections PH/Am (104/93), PH/AH (60/53), PH/PT5 (211/48), PH/PT4 (104/72), PH/T2 (147/115), PH/T1 (286/70). Note that reciprocal latencies of the posterior hippocampus were similar for AT4 and AH.

Results on amplitudes and latencies must be taken with caution as four edges with low occurrence were extracted each from a single patient (PH->TP (26 μ V, 213 ms); PT5->PH (54 μ V, 211 ms); T3->PH (35 μ V, 39 ms); T1->PH (32 μ V, 286 ms); figure 18 line 2).

All effective connectivity features of the posterior hippocampus are illustrated on figure 28.

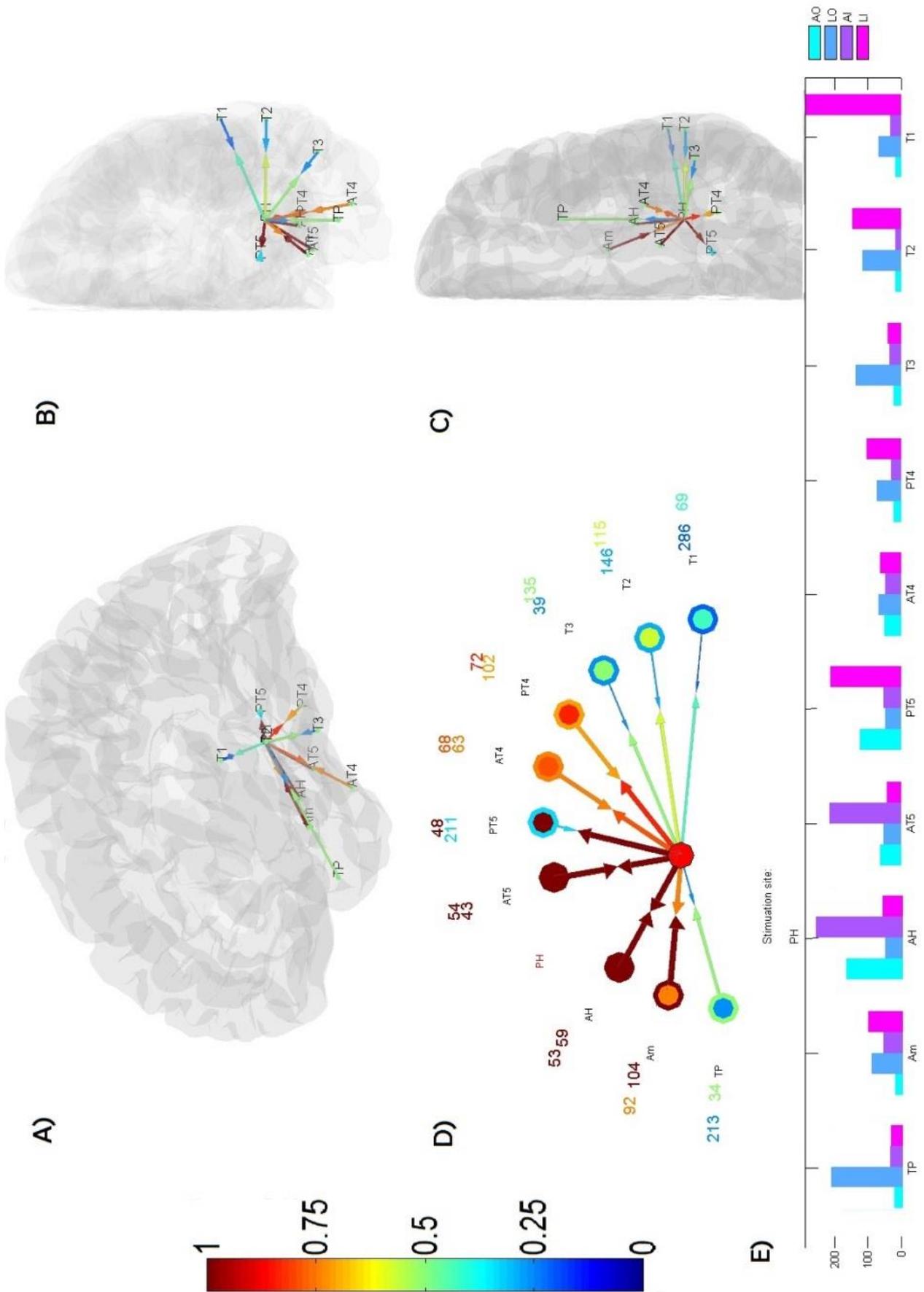


FIGURE 28: Schematization of the effective connectivity of the Posterior Hippocampus (PH) and the relative representation in the MNI colin27 MRI volume (Holmes et al. 1998). Please refer to figure 25 for interpretation.

2.2.1.1.5 CENTRALITY OF THE RHINAL CORTEX

Globally, AT5 was the most central ROI through the features and through measures of centrality (table 5). In OM, AT5 showed high 'total' (mean=0.8, SE-TW=0.05) and 'out' strengths (mean=0.88, SE-TW=0.04) (figures 20-A) and 22-A)). Main targets of AT5 were AT5/Am (1/1), AT5/AH (0.93/1), AT5/PH (1/1), AT5/PT5 (0.74/1) and AT5/AT4 (0.82/1).

In AM_{norm} , such as in OM, AT5 showed high 'total' (mean=75, SE-TW=18), 'out' (mean=93, SE-TW=33) and low 'in/out' strengths (figures 20-, 22- and 23-B)). All structures but AT5/TP (53/43), AT5/Am (89/51), AT5/PT4 (48/46), AT5/T3 (34/31) and AT5/T2 (27/24), elicited lower amplitude in AT5 than in reciprocal connections AT5/AH (143/340), AT5/PH (63/219), AT5/PT5 (57/74), AT5/AT4 (49/84) and AT5/T1 (17/18). Note that reciprocal amplitudes of the rhinal cortex were similar for TP, PT4, T3, T2 and T1. AT5 elicited the highest amplitude of the network in AH (340 μ V). AH and Am elicited highest amplitudes of AT5 (143 μ V and 89 μ V respectively).

In LM_{norm} , such as in OM and AM_{norm} , AT5 showed high 'total' strength (mean=74, SE-TW=8) (figure 20-C)). It also showed high 'in' strength (mean=68, SE-TW=10). All reciprocal connections with limbic structures were below 60ms AT5/Am (44/56), AT5/AH (38/49), AT5/PH (52/36), AT5/PT5 (31/40).

All effective connectivity features of the rhinal cortex are illustrated on figure 29.

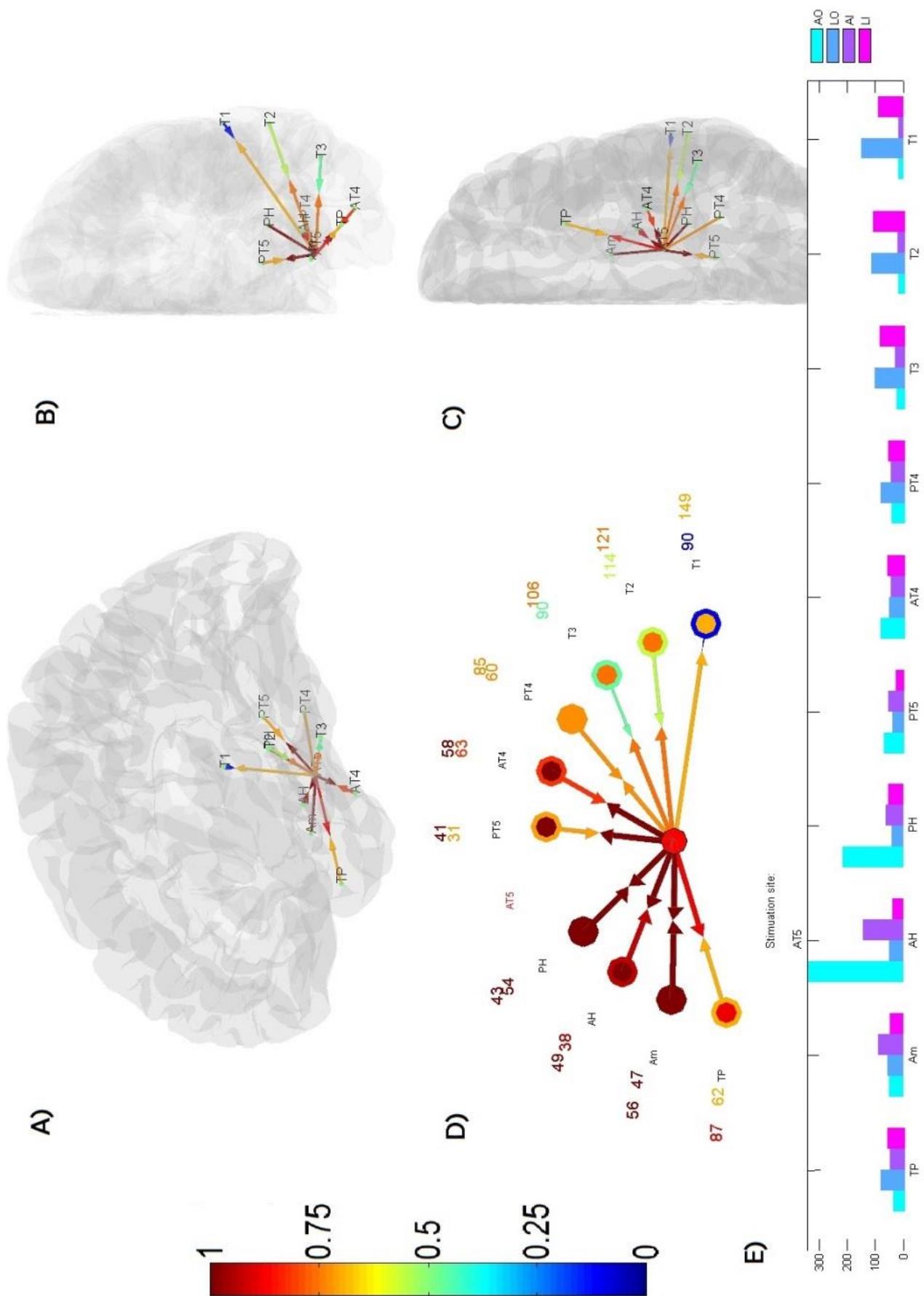


FIGURE 29: Schematization of the effective connectivity of the Anterior Hippocampus (AH) and the relative representation in the MNI Colin27 MRI volume (Holmes et al. 1998). Please refer to figure 25 for interpretation.

2.2.1.1.6 CENTRALITY OF THE POSTERIOR PARAHIPPOCAMPAL GYRUS

The posterior parahippocampal gyrus did not show any significant characteristic of centrality in the temporal lobe through matrices of effective connectivity (table 5). Some results are described according to strong weights shared with other structures in each effective connectivity matrix.

In OM, its main targets were PT5/AT4 (0.4/1) and PT5/Am (1/1). PT5 was mainly targeted by limbic structures PT5/Am (1/1), PT5/AH (1/0.86), PT5/PH (1/0.33), AT5/PT5 (1/0.74).

In AM, its main targets were PT5/AH (103/110) and PT5/PT4 (59/92). PT5 showed highest amplitude responses to the stimulation of AH and PT5/PH (123/ 54).

In LM, its main targets were PT5/AT5 (41/31), PT5/AT4 (42/47) and PT5/PT4 (64/53). PT5 showed fast responses from the same structures plus PT5/TP (25/90), PT5/AH (52/78), PT5/PH (48/211). Note the strong asymmetry of effective connectivity with the posterior hippocampus.

Results on amplitude and latency must be taken with caution while three edges were extracted each from a single patient (PT5->PH (54 μ V, 211 ms); T1->PT5 (15 μ V, 258 ms); TP->PT5 (45 μ V, 25 ms); figure 18 line 2).

All effective connectivity features of the posterior parahippocampal gyrus are illustrated on figure 30.

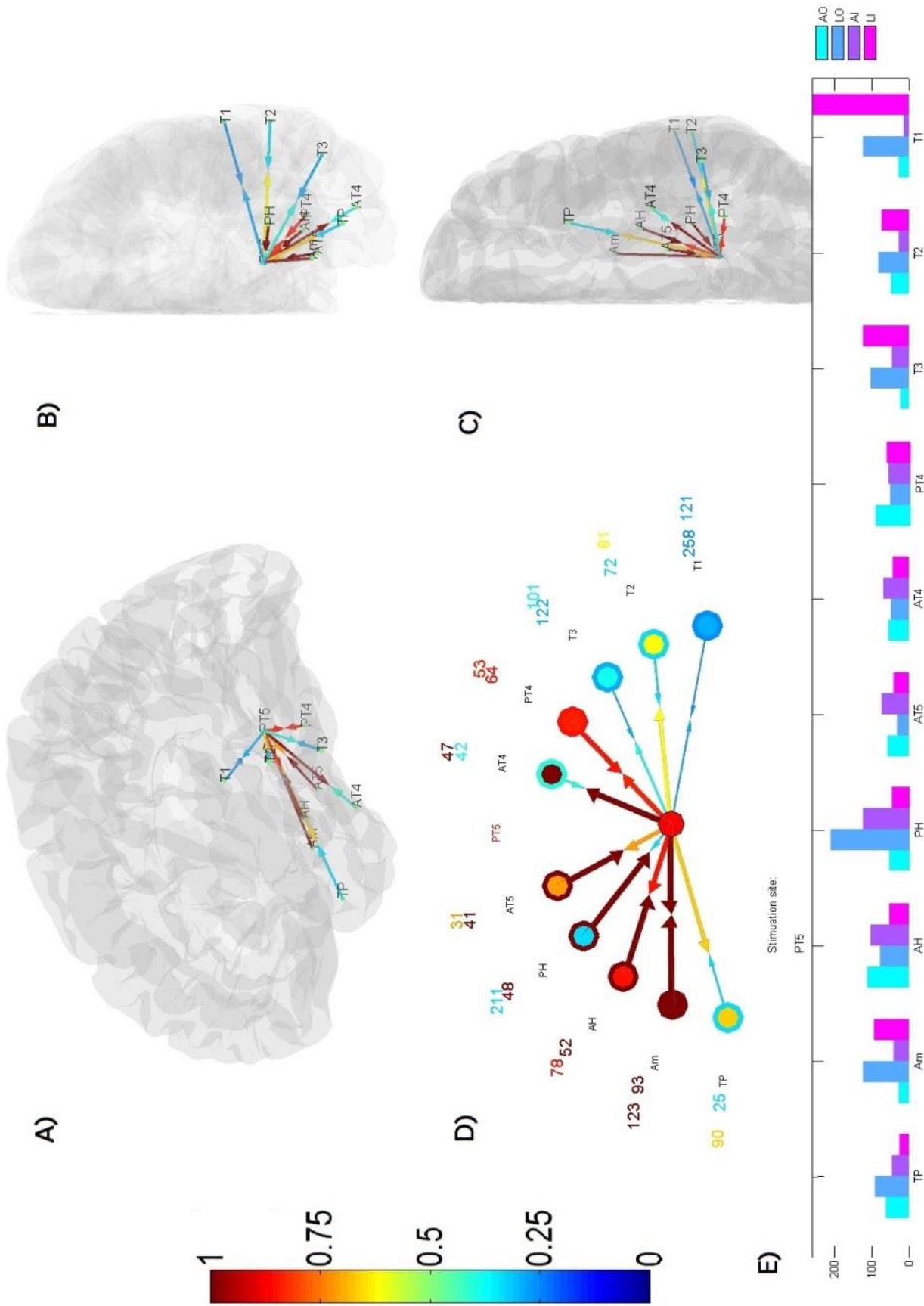


FIGURE 30: Schematization of the effective connectivity of the posterior parahippocampal gyrus (PT5) and the relative representation in the MNI colin27 MRI volume (Holmes et al. 1998). Please refer to figure 25 for interpretation.

2.2.1.1.7 CENTRALITY OF THE ANTERIOR FUSIFORM GYRUS

In OM, AT4 was characterized by high 'in' strength (mean=0.77, SE-TW=0.08) (figure 21-A)). The 'in' weights were all superior or equal to 0.8 but for the lateral polar temporal lobe AT4/TP (0.71/0.83), AT4/T3 (0.58/0.91), AT4/T2 (0.33/0.75), AT4/T1 (0.44/0.67). AT4 showed highest inwards occurrence from AT4/AT5 (1/0.82), AT4/PT5 (1/0.4) and AT4/PT4 (1/0.78). Note the strong reciprocal asymmetry with PT5. It showed also a strong asymmetry with AT4/AH (0.92/0.58). Its main targets were AT4/T3 (0.58/0.91) followed by AT4/Am (0.89/0.88).

All effective connectivity features of the anterior fusiform gyrus are illustrated on figure 31.

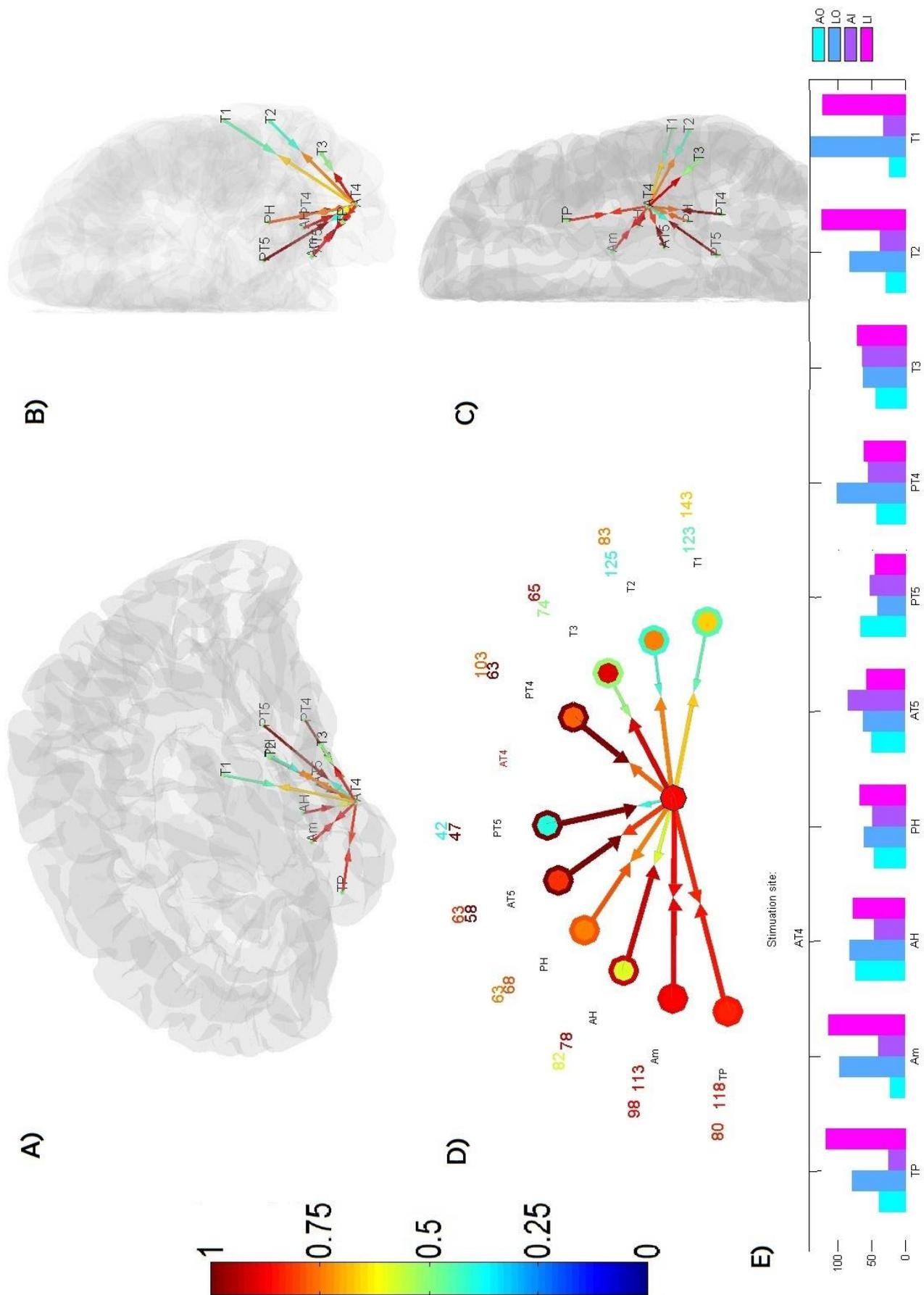


FIGURE 31: Schematization of the effective connectivity of the anterior fusiform gyrus (AT4) and the relative representation in the MNI colin27 MRI volume (Holmes et al. 1998). Please refer to figure 25 for interpretation.

2.2.1.1.8 CENTRALITY OF THE POSTERIOR FUSIFORM GYRUS

The posterior fusiform gyrus did not show any significant characteristic of centrality in the temporal lobe through matrices of effective connectivity (table 5). Some results are described according to strong weights shared with other structures in each effective connectivity matrix.

In OM, its main targets were PT4/AT4 (0.78/1) followed by PT4/T3 (0.64/0.93). PT4 was mainly targeted by PT4/PT5 (0.86/0.83) and PT4/PH (0.71/0.83).

In AM, its main targets were PT4/PT5 (92/59) and PT4/AT4 (44/56). PT4 showed highest amplitude responses to the stimulation of PT5 and PT4/AH (55/35).

In LM, its main targets were PT4/TP (66/24), PT4/PT5 (58/50) and PT4/AT4 (81/55). PT4 showed fast responses from PT4/PH (51/85) and PT4/AH (54/82).

Results on amplitude and latency must be taken with caution while one edge was extracted from a single patient (TP->PT4 (11 μ V, 66 ms); figure 18 line 2).

All effective connectivity features of the posterior fusiform gyrus are illustrated on figure 32.

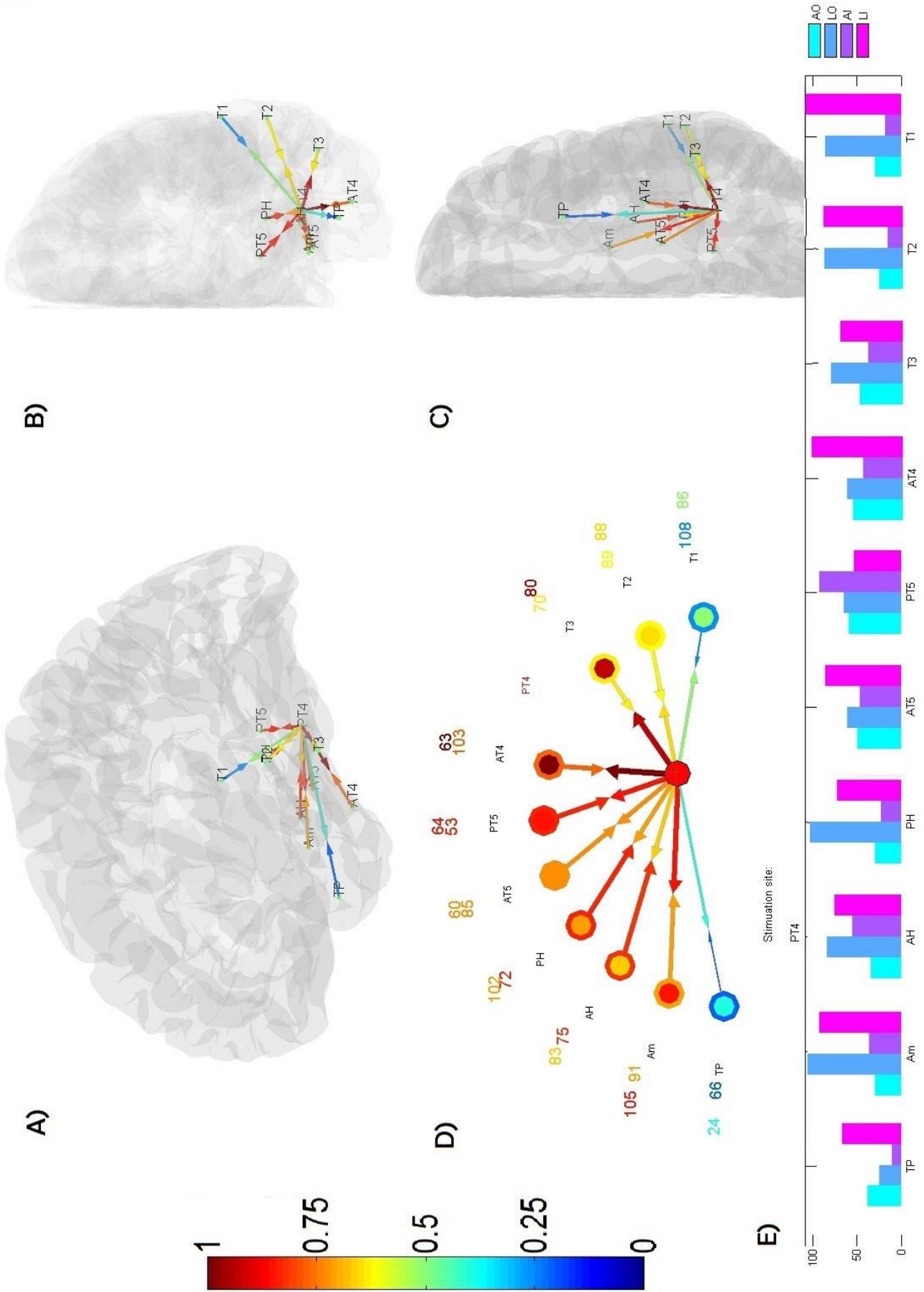


FIGURE 32: Schematization of the effective connectivity of the posterior fusiform gyrus (PT4) and the relative representation in the MNI Colin27 MRI volume (Holmes et al. 1998). Please refer to figure 25 for interpretation.

2.2.1.1.9 CENTRALITY OF THE INFERIOR TEMPORAL GYRUS

In OM, T3 showed low 'out' (mean=0.52, SE-TW=0.08) and high 'in/out' strengths (figures 22- and 23-A)). All structures but T3/TP (0.78/0.88) and T3/T2 (0.78/1) elicited higher occurrences in T3 than in reciprocal connections T3/Am (0.64/0.3), T3/AH (0.73/0.47), T3/PH (0.5/0.25), T3/AT5 (0.77/0.53), T3/PT5 (0.38/0.29), T3/AT4 (0.91/0.58), T3/PT4 (0.93/0.64) and T3/T1 (0.56/0.25). Note that reciprocal occurrences of T3 were similar for TP and PT5. Its main targets were T2 followed by TP. T3 was the main target of PT4 and AT4.

All effective connectivity features of the inferior temporal gyrus are illustrated on figure 33.

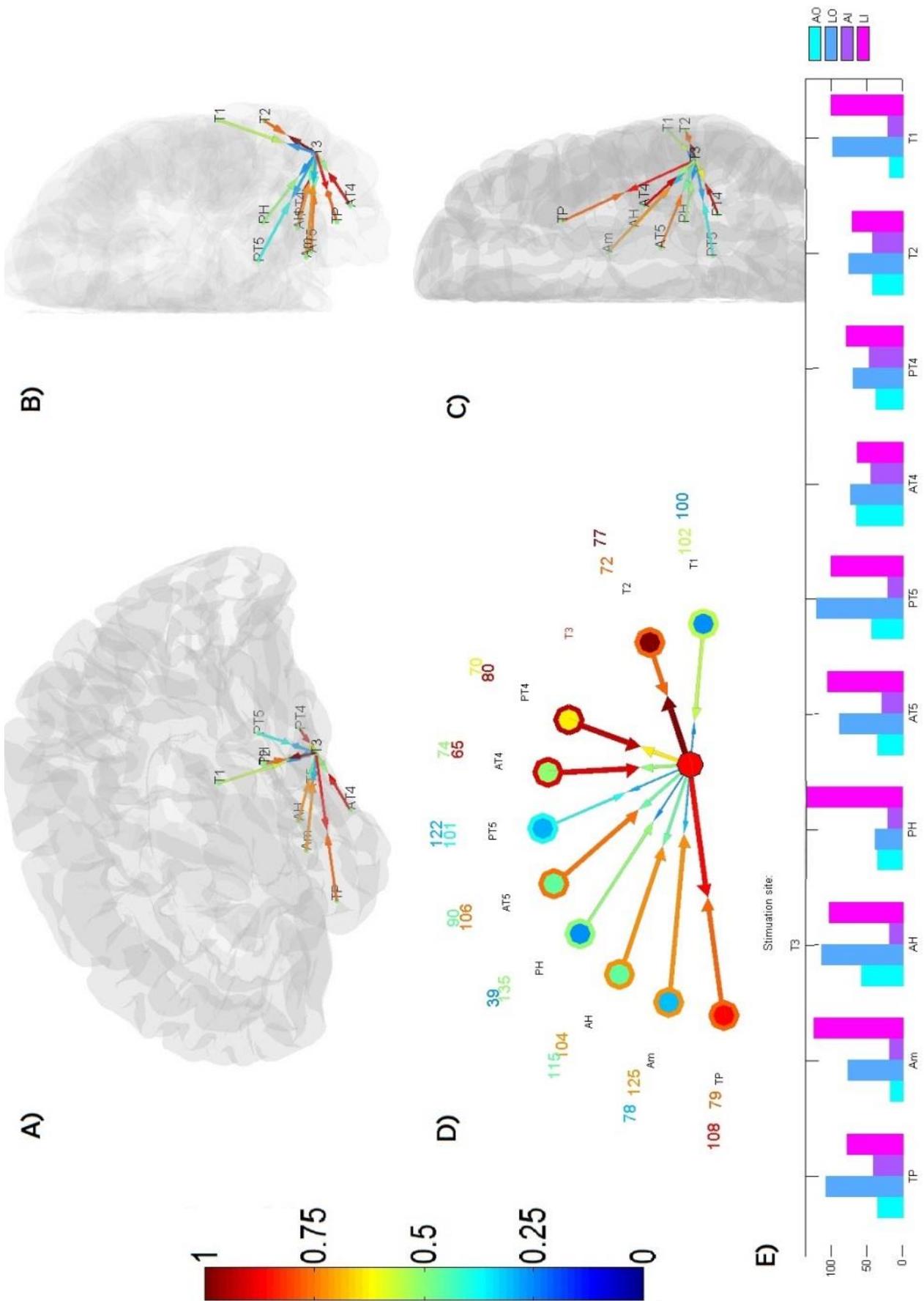


FIGURE 33: Schematization of the effective connectivity of the inferior temporal gyrus (T3) and the relative representation in the MNI colin27 MRI volume (Holmes et al. 1998). Please refer to figure 25 for interpretation.

2.2.1.1.10 CENTRALITY OF THE MIDDLE TEMPORAL GYRUS

Such as T3, T2 showed low 'out' (mean=0.52, SE-TW=0.08) and high 'in/out' strength in OM (figures 22- and 23-A)). All structures but T2/TP (0.8/1) elicited higher occurrences in T2 than in reciprocal connections T2/Am (0.83/0.27), T2/AH (0.7/0.5), T2/PH (0.57/0.29), T2/AT5 (0.77/0.63), T2/PT5 (0.63/0.33), T2/AT4 (0.75/0.33), T2/PT4 (0.71/0.62), T2/T3 (1/0.78) and T2/T1 (0.7/0.5). Note that reciprocal occurrences of T2 were similar for PT4. Its main targets were TP followed by T3. T2 was the main target of T3.

All effective connectivity features of the middle temporal gyrus are illustrated on figure 34.

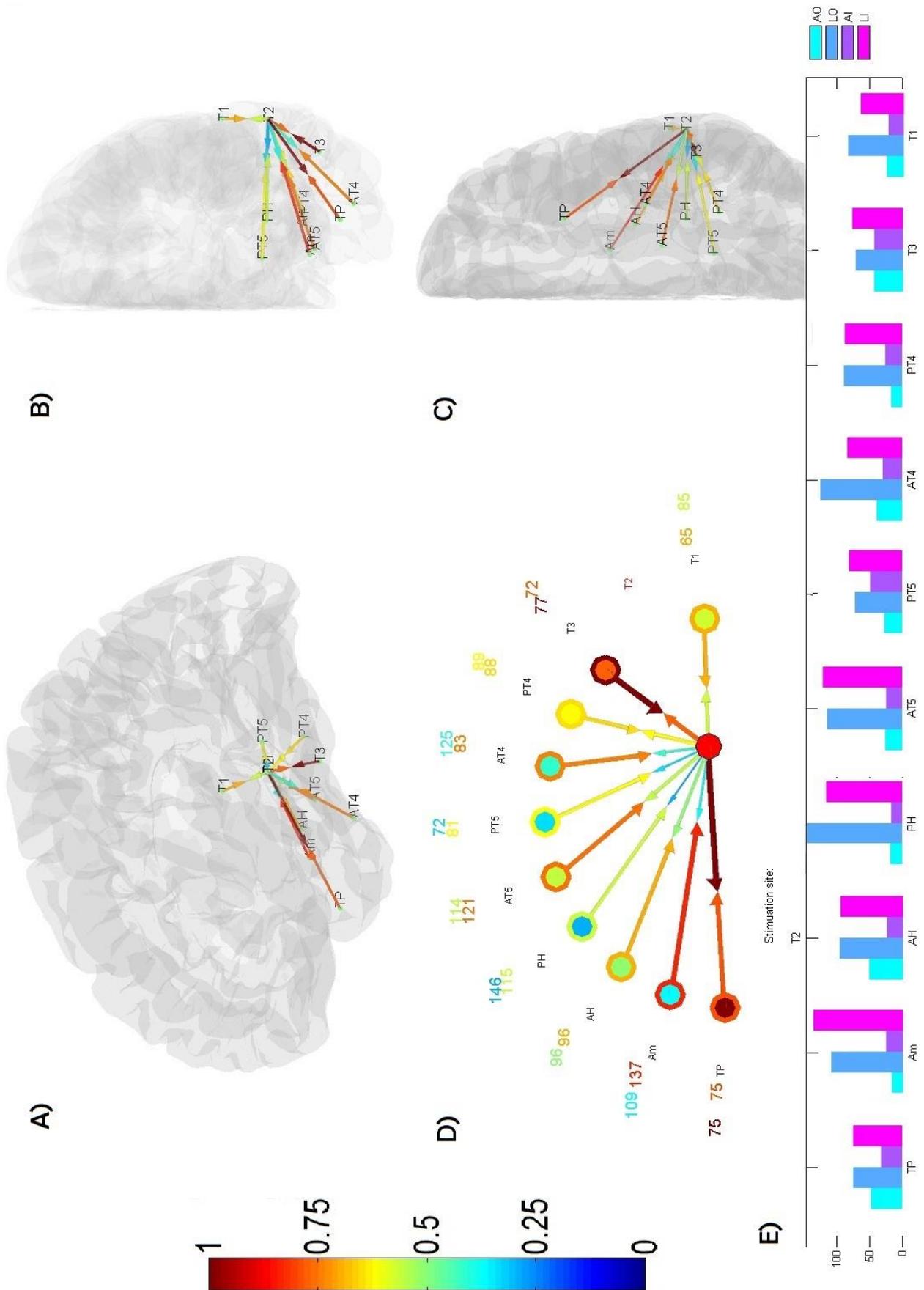


FIGURE 34: Schematization of the effective connectivity of the middle temporal gyrus (T2) and the relative representation in the MNI colin27 MRI volume (Holmes et al. 1998). Please refer to figure 25 for interpretation.

2.2.1.1.11 CENTRALITY OF THE SUPERIOR TEMPORAL GYRUS

Globally, T1 gathered the most prominent indices of non-centrality in the temporal lobe through the patterns of effective connectivity (table 5). It showed low 'total', 'in' and 'out' strengths in all OM ('total': mean=0.47, SE-TW=0.05; 'in': mean=0.55, SE-TW=0.06; 'out': mean=0.39, SE-TW=0.07), AM_{norm} ('total': mean=23, SE-TW=1; 'in': mean=22, SE-TW=1; 'out': mean=25, SE-TW=3) and LM_{norm} ('total': mean=128, SE-TW=13; 'in': mean=120, SE-TW=10; 'out': mean=135, SE-TW=24) (figures 20-, 21-, 22-, A-B-C)). Such as T3 and T2 it showed high 'in/out' strength in OM (figure 23-A)). All structures but T1/TP (0.67/0.71), T1/T3 (0.25/0.56) and T1/T2 (0.5/0.7) elicited higher occurrences in T1 than in reciprocal connections T1/Am (0.89/0.38), T1/AH (0.62/0.3), T1/PH (0.43/0.2), T1/AT5 (0.69/0.1), T1/PT5 (0.29/0.25), T1/AT4 (0.67/0.44), T1/PT4 (0.5/0.25). Note that reciprocal occurrences of T1 were similar for TP and PT5. Its main targets were TP followed by T2. Highest occurrences in T1 were found after the stimulation of Am, followed by AT5. Results on latencies must be taken with caution as three edges with low occurrence were extracted each from a single patient (T1->PH (286 ms); T1->AT5 (90 ms); T1->PT5 (258 ms); figure 18 2-C)).

All effective connectivity features of the superior temporal gyrus are illustrated on figure 35.

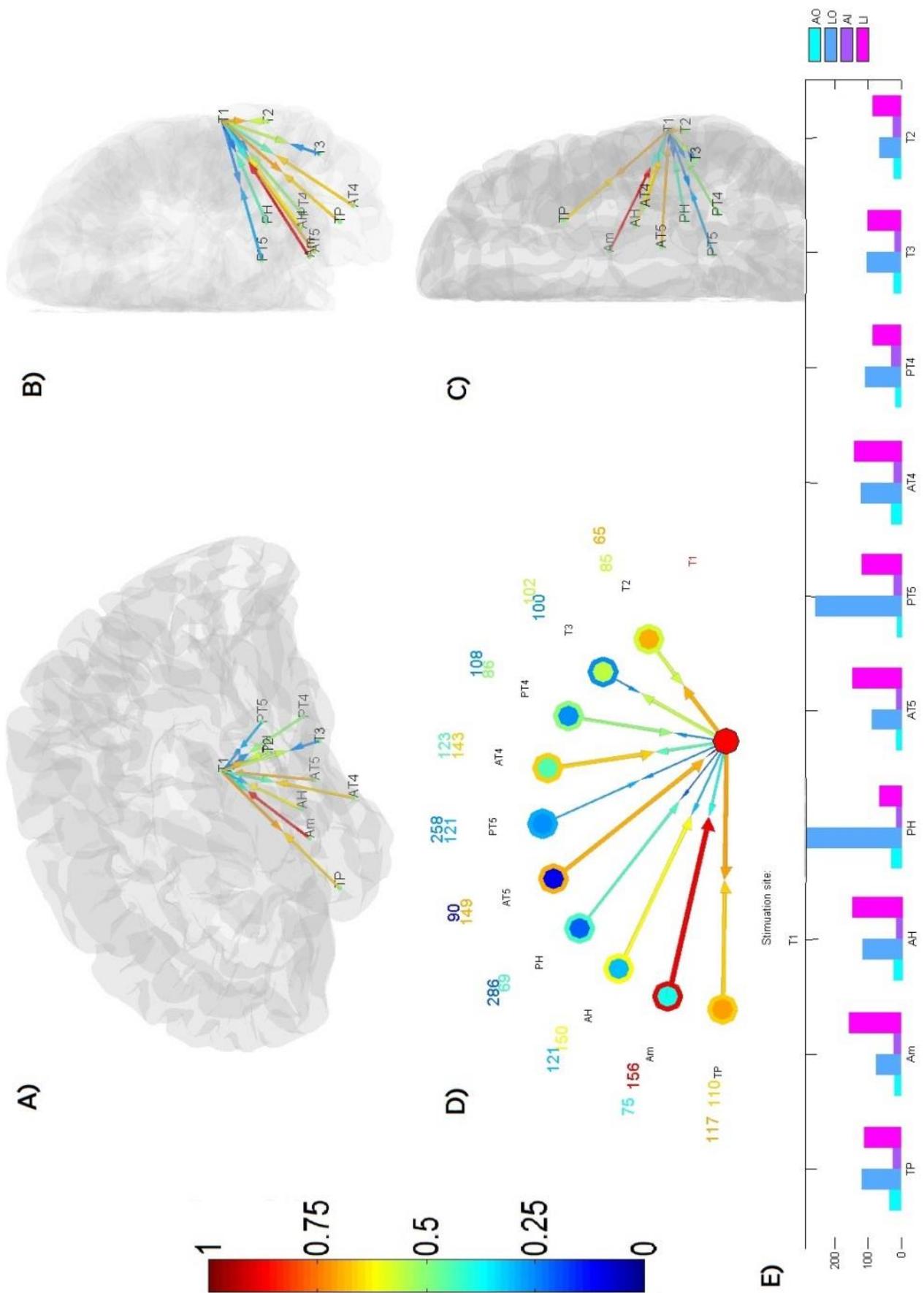


FIGURE 35: Schematization of the effective connectivity of the superior temporal gyrus (T1) and the relative representation in the MNI colin27 MRI volume (Holmes et al. 1998). Please refer to figure 25 for interpretation.

2.2.1.2 FONCTIONNAL SEGREGATION OF NODES

Based on effective connectivity matrices, measures of functional segregation put forward functional subensembles of nodes through features in the temporal lobe. The results are presented in figures 36 to 38. The summary of indices of functional segregations is presented in table 6.

TABLE 6: SUMMARY OF RESULTS ON FUNCTIONAL SEGREGATION MEASURES APPLIED ON THE THREE CONNECTIVITY MATRICES OM, AM_{NORM} AND LM_{NORM}. The red and blue font colors are indexing nodes with coefficients out of one standard deviation both sided from the mean of coefficients through nodes (high or low respectively). The yellow highlighting represents significant coefficients with same tendance for the same measure through both connectivity matrices for each node. In Newman’s spectral modularity “VM”, “LP”, “M” and “VLP” refer to modules OM-VM, OM-LP, AM-M and the subnetwork AM-VLP. Green font color is indexing significant modularity or maximum participation coefficient in each segregation. The “x” symbol denotes coefficients not considered in PI. The “/” symbol denotes the absence of significant modularity for LM_{norm}.

OM	Graph Metrics	TP	Am	AH	PH	AT5	PT5	AT4	PT4	T3	T2	T1
Functional Segregation	Modularity	LP	VM	LP	LP	LP						
	WMDZ ‘total’	0.78	1.36	0.72	-0.33	0.97	-0.66	-0.98	-1.08	-0.11	0.7	-1.37
	WMDZ ‘out’	0.64	0.96	0.69	0.34	0.93	-0.76	-1.68	-0.48	-0.21	0.89	-1.32
	WMDZ ‘in’	0.82	0.74	0.02	-1.35	0.03	0.25	1.48	-1.17	-0.08	0.65	-1.38
	PI	0.452	0.459	0.436	0.37	0.456	0.413	0.49	0.45	0.484	0.491	x
AM _{norm}	Graph Metrics	TP	Am	AH	PH	AT5	PT5	AT4	PT4	T3	T2	T1
Functional Segregation	Modularity	VLP	M	M	M	M	VLP	VLP	VLP	VLP	VLP	VLP
	WMDZ ‘total’	-0.15	-0.88	1.41	-0.46	-0.08	1.28	0.92	0.04	0.18	-0.48	-1.8
	WMDZ ‘out’	-0.84	-0.22	0.62	-1.31	0.91	1.59	0.57	0.16	0.37	-0.38	-1.46
	WMDZ ‘in’	0.66	-0.9	1.29	0.28	-0.67	0.72	1.15	-0.11	-0.05	-0.5	-1.86
	PI	0.5	0.476	0.455	0.499	0.451	0.495	0.488	0.471	0.469	0.456	x
LM _{norm}	Graph Metrics	TP	Am	AH	PH	AT5	PT5	AT4	PT4	T3	T2	T1
Functional Segregation	Modularity	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

2.2.1.2.1 NEWMAN'S SPECTRAL MODULARITY

Newman's spectral modularity revealed two modules in OM ($p \leq 0.05$), one module in AM_{norm} ($p \leq 0.05$), and no module in LM_{norm} (figure 36, table 6). In OM, the first module (OM-VM) consisted in the ventral medial region (Am, AH, PH, AT5, PT5, AT4, PT4), the second module (OM-LP) consisted in the lateral polar region (TP, T1, T2 and T3) of the temporal lobe (figure 36-A)). The Kruskal-Wallis test showed significant differences of mean 'within' and 'between' strengths through modules ($p \leq 5 * 10^{-11}$). The post-hoc Wilcoxon-Mann-Whitney test showed significant differences in both OM-LP ('within': mean=0.72, SE-TW=0.06; 'between': mean=0.44, SE-TW=0.04; $p \leq 0.005$) and OM-VM ('within': mean=0.86, SE-TW=0.03; 'between': mean=0.66, SE-TW=0.04; $p \leq 5 * 10^{-6}$).

In AM_{norm} , the module (AM-M) consisted essentially in the medial region (Am, AH, PH, AT5), whereas the other nodes of the network did not show significant modularity but showed a segregated subnetwork (AM-VLP) that comprised the temporal pole, the ventral and lateral neocortex plus the posterior parahippocampal gyrus (TP, PT5, AT4, PT4, T3, T2 and T1) (figure 36-B)). The Kruskal-Wallis test showed significant differences of mean 'within' and 'between' strengths through those subgroups of nodes ($p \leq 5 * 10^{-4}$). The post-hoc Wilcoxon-Mann-Whitney test showed significant differences in AM-M ('within': mean=155, SE-TW=30; 'between': mean=42, SE-TW=5; $p \leq 5 * 10^{-4}$). Mean 'within' and 'between' strengths in AM-VLP were not significantly different ('within': mean=38, SE-TW=3; 'between': mean=40, SE-TW=4).

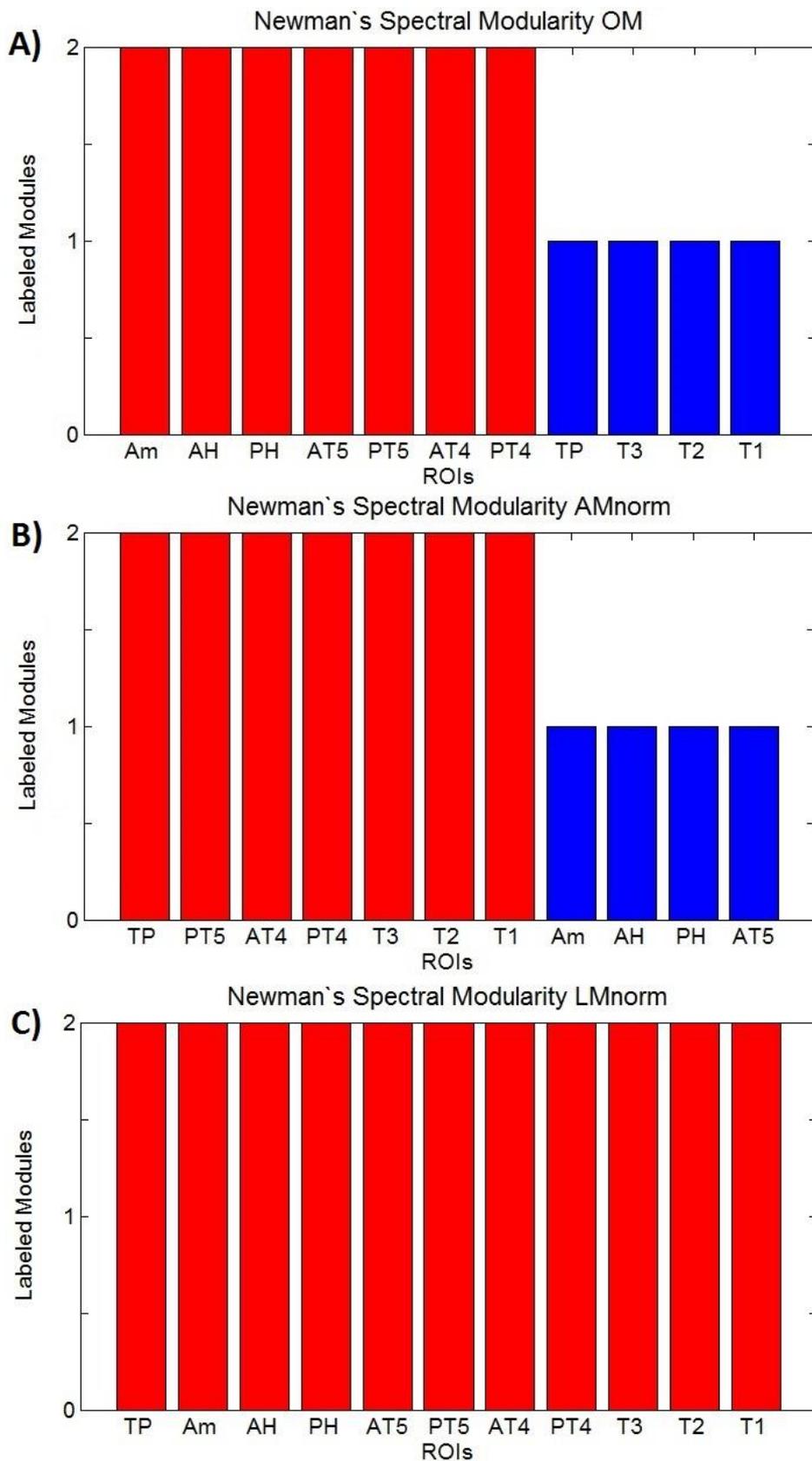


FIGURE 36: Newman's spectral modularity labelling for each ROI in each connectivity matrix. A) Spectral modularity for OM. Two modules were extracted. B) Spectral modularity for AM_{norm} . Two groups of nodes were segregated. Statistics showed only the subgroup Am-AH-PH-AT5 to be a true module. C) Spectral modularity for LMnorm. No modularity was found.

2.2.1.2.2 THE WITHIN-MODULE DEGREE Z-SCORE IN OM WITH THE MODULARITY OF OM

In OM-VM, Am and AT5 showed high 'total' WMDZ (mean=0.93, SE-TW=0.02 and mean=0.91, SE-TW=0.04 respectively) (figure 37-A)). Am showed also high 'out' WMDZ (mean=0.96, SE-TW=0.03) (figure 37-C)). PT4 showed low 'total' WMDZ (mean=0.81, SE-TW=0.02) (figure 37-A)). Both PT4 and PH showed low 'in' WMDZ (mean=0.81, SE-TW=0.02 and mean=0.8, SE-TW=0.11 respectively) (figure 37-B)). AT4 showed high 'in' (mean=0.94, SE-TW=0.03) and low 'out' WMDZ (mean=0.7, SE-TW=0.07) (figure 37-B) and -C)).

In OM-LP, T1 showed low 'total' (mean=0.58, SE-TW=0.07), 'in' (mean=0.5, SE-TW=0.13) and 'out' WMDZ (mean=0.66, SE-TW=0.05) (figure 37-A-B C)).

2.2.1.2.3 THE WITHIN-MODULE DEGREE Z-SCORE IN AM_{NORM} WITH THE MODULARITY OF AM_{NORM}

In AM-M, AH showed high 'total' (mean=225, SE-TW=33) and 'in' WMDZ (mean=263, SE-TW=51) (figure 38-A) and -B)). PH showed low 'out' WMDZ (mean=85, SE-TW=43) (figure 38-C)).

In AM-VLP, PT5 showed high 'total' (mean=47, SE-TW=6) and 'out' WMDZ (mean=51, SE-TW=10) (figure 38-A) and -C)). AT4 showed high 'in' WMDZ (mean=46, SE-TW=5) (figure 37-B)). T1 showed low 'total' (mean=24, SE-TW=2), 'in' (mean=23, SE-TW=2) and 'out' WMDZ (mean=25, SE-TW=4) (figure 38-A-B-C)).

2.2.1.2.4 PARTICIPATION INDEX

Because PI can be overexpressed for nodes with low strength, we excluded from our analysis the results on T1 in both modularity of OM and AM_{norm} . Concerning OM (figure 37-D)), in the ventral medial temporal module OM-VM, PI was maximum for AT4 (PI=0.49, AT4/OM-LP (0.52/0.79)). Note the high mutual occurrence with TP and towards T3 (AT4/TP (0.71/0.83); AT4/T3 (0.58/0.91)). In the lateral module OM-LP, PI was maximum for T2 (PI=0.49, T2/OM-VM (0.71/0.42)). Note that all nodes in OM-VM showed occurrence weights superior than 0.5 towards T2, which is not the case for other structures in OM-LP.

Concerning AM_{norm} (figure 38-D)), in the medial temporal module AM-M, the participation index was maximum for PH (PI=0.5, PH/AM-VLP (35/40)). Note the high amplitude towards PT5 (PH/PT5 (54/123)). In the subnetwork AM-VLP, the participation index was maximum for TP (PI=0.5, TP/AM-M (48/49)). Relative high mutual amplitude could be observed for Am (TP/Am (88/44)).

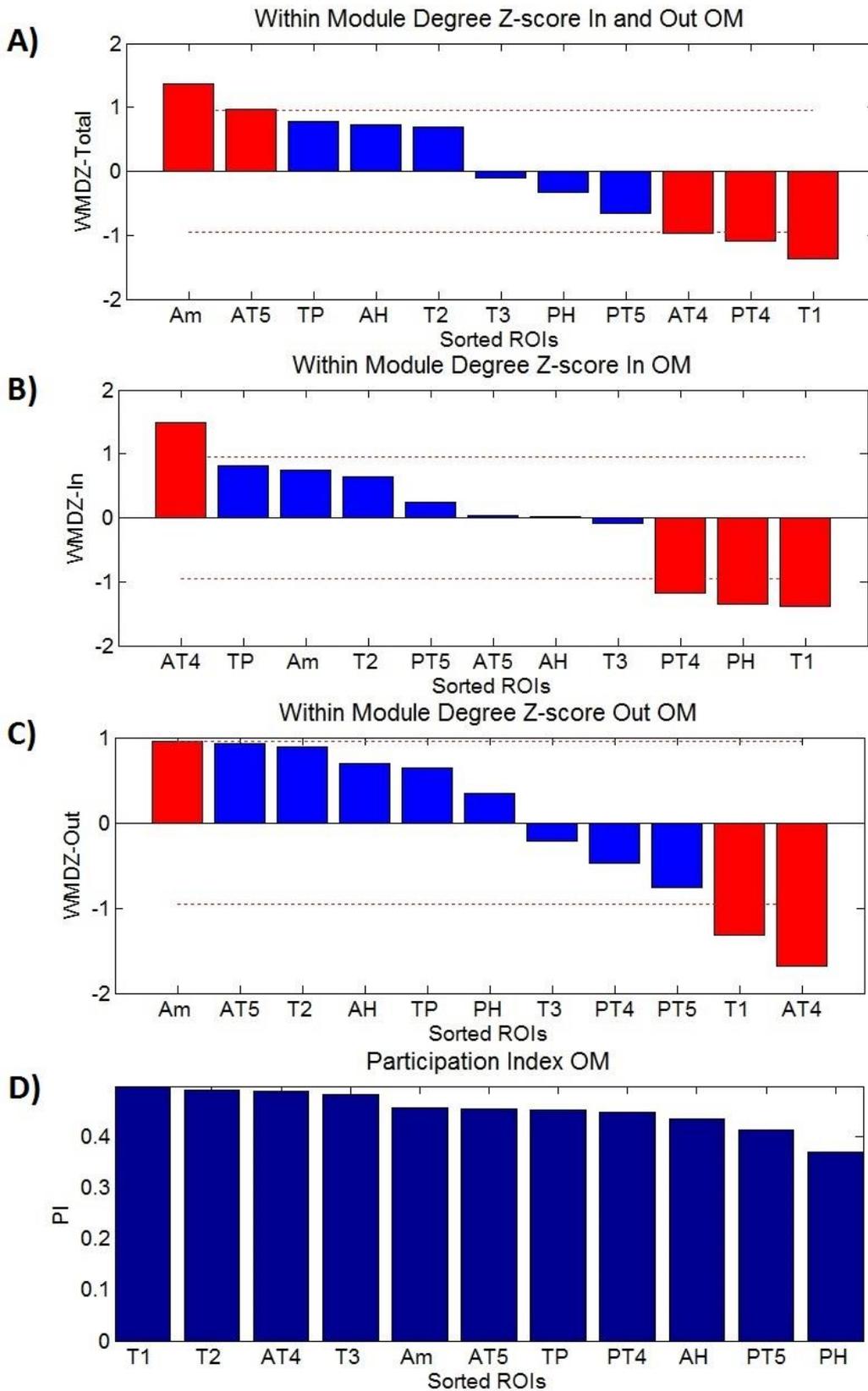


FIGURE 37: A) 'Total' within module degree z-score in the modularity of OM. B) 'In' within module degree z-score in the modularity of OM. C) 'Out' within module degree z-score in the modularity of OM. D) Participation Index in the modularity of OM.

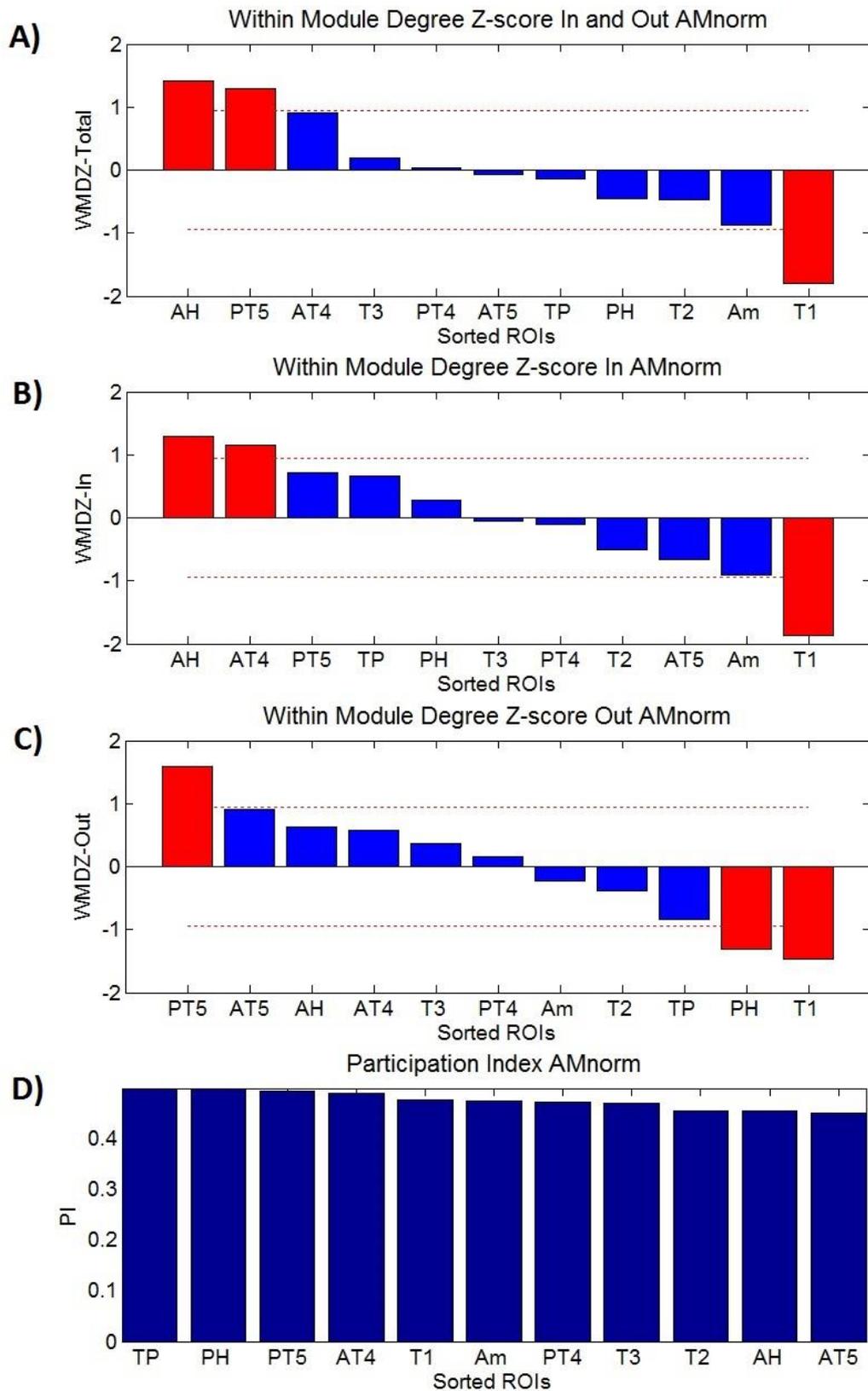


FIGURE 38: A) 'Total' within module degree z-score in the modularity of AMnorm. B) 'In' within module degree z-score in the modularity of AMnorm. C) 'Out' within module degree z-score in the modularity of AMnorm. D) Participation Index in the modularity of AMnorm.

CHAPITRE 3 : DISCUSSION

Dans cette étude, notre objectif était de caractériser la connectivité effective au sein du lobe temporal, en utilisant CCEPs intracérébraux, afin de pouvoir discuter de la fonction perceptivo-mnésique du lobe temporal médial. Dans ce but, nous avons développé une méthode pour élaborer des matrices de connectivité effective basées sur les caractéristiques des CCEPs à travers 11 régions d'intérêt délimitées morphologiquement au sein du lobe temporal. Basé sur une analyse statistique automatisée des CCEPs, nous avons construit trois matrices pondérées et dirigés du réseau exploré selon des caractéristiques utilisées dans la littérature telles que l'occurrence, l'amplitude et la latence. Ces matrices complètes pour le lobe temporal nous ont autorisé à appliquer des mesures de la théorie des graphes pour décrire la structure de ces matrices de connectivités effectives, et ainsi pouvoir débattre de l'organisation fonctionnelle du lobe temporal. Afin d'optimiser la comparabilité intra- et inter-sujets des CCEPs, nous avons analysés les stimulations électriques cliniques ayant des paramètres identiques à travers les sites de stimulation et les sujets.

PARTIE 1 : INTERPRETATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DES CARACTERISTIQUES DES CCEPs

3.1.1 INTERPRETATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DE L'OCCURRENCE DES CCEPs: CAS PARTICULIER DE L'AMYGDALE (AM)

L'occurrence de CCEPs est un indice largement utilisé pour l'évaluation de la connectivité effective (David et al. 2010). L'occurrence est sensée refléter la co-variation de l'activité entre les régions connectées du cerveau. Nous avons observé des occurrences fréquemment asymétriques au sein des couples de ROIs. Par exemple, comme observé précédemment (Buser et al. 1971, Buser et Bancaud 1983, Wilson et al. 1990), la stimulation de l'hippocampe a évoqué moins de réponses dans l'amygdale (AH-> Am: 0,92; PH-> Am: 0,75) que l'inverse (Am-> AH: 1,00; Am-> PH: 1,00), suggérant une connectivité réciproque asymétrique.

Cette asymétrie est encore plus frappante si l'on considère les liens entre les structures temporales latérales et l'amygdale. Ces asymétries pourraient être liées à la densité des neurones cibles dans chaque ROI pour un couple donné, comme il a été proposé précédemment pour expliquer les asymétries entre les zones du neocortex telles que Broca et Wernicke (Matsumoto et al. 2004). En ce qui concerne les connexions entre l'amygdale et les structures temporales latérales, cette asymétrie peut refléter une convergence des axones des régions latérales vers l'amygdale (ou une divergence dans la direction inverse)

sachant que des activations orthodromiques et antidromiques peuvent émaner dans le volume cérébral stimulé (David et al. 2010). L'influence plus grande de l'amygdale sur les structures temporales latérales pourrait aussi refléter des propriétés différentes de ces structures dans un réseau bi-directionnel (Keller et al. 2014a), l'amygdale étant un « nœud projecteur » (une source d'influence), tandis que les structures temporales latérales seraient des « nœuds intégrateurs » (des récepteurs d'influences). Keller et al. (2014a) ont observé un haut degré d'asymétrie (absence de réciprocité) entre les connexions à longue distance. Cette description serait cohérente avec une régulation fonctionnelle « feedback » à longue distance de l'amygdale sur le gyrus temporal supérieur contenant les aires auditives primaires et secondaires, comme il a été montré lors de l'écoute d'extraits musicaux à valence affective, tel que l'amygdale module l'excitabilité des populations de neurones du gyrus temporal supérieur (Liégeois-Chauvel et al. 2014).

D'après la connectivité structurelle de l'amygdale avec les structures du néocortex chez le mammifère, l'information perceptive « feed forward » atteint l'amygdale « en cascade » (connexions multisynaptiques en série) via des régions cérébrales fonctionnelles unimodales et hiérarchiquement organisées, tandis que les rétroprojections « feed back » de l'amygdale sont directes et distribuées dans toutes les régions de la voie perceptive hiérarchique (Romanski et LeDoux 1993). Nos résultats sur les asymétries d'occurrence pourraient être expliqués comme un accès indirect des structures temporales latérales vers l'amygdale, via le pôle temporal, impliquant un défaut d'occurrence dans l'amygdale, tandis que l'amygdale rétro-module l'ensemble des régions hiérarchiquement organisées sur l'axe rostro-caudal des gyri temporaux latéraux via des connexions monosynaptiques, ce qui est possiblement à l'origine des occurrences élevées recensées.

3.1.2 INTERPRÉTATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DE L'AMPLITUDE DES CCEPs: CAS PARTICULIER DE L'HIPPOCAMPE (AH / PH)

L'amplitude des CCEPs dépend fortement de la contrainte cytoarchitectonique des régions d'intérêt à l'origine de la dynamique de synchronisation de l'ensemble de neurones stimulé (Rutecki et al. 1989). Ainsi, l'hypothèse que les poids de connectivité peuvent être liés à l'amplitude du CCEP peut ne pas être valable à travers différentes cytoarchitectures de régions d'intérêt différentes, mais pourrait être valable en tenant compte des efférences et afférences d'une même région d'intérêt. L'utilisation de l'amplitude comme indice des poids de connectivité effective a déjà été réalisé dans plusieurs études (Matsumoto et al. 2004, 2007, 2012, Enatsu et al. 2015a) en accord avec la définition de la connectivité effective telle qu'elle caractérise « l'influence qu'un système neuronal exerce sur un autre » (Friston 1994, 2011) indépendamment de la cytoarchitecture des régions d'intérêt. Cependant, comme observé par Wilson et al. (1990), une variation de l'intensité de la stimulation électrique modifie sensiblement l'amplitude du pic N1 des CCEPs issue de voies afférentes directes. Ainsi, ceci justifie que nous ayons intégré dans notre analyse, des stimulations d'intensité

égale (0,5 mA) afin d'extraire des réponses d'amplitude comparables à travers les régions d'intérêt et les sujets.

L'hippocampe est la seule structure qui a montré une amplitude moyenne du pic N1 supérieur à 200 μV . En effet, l'hippocampe a atteint l'amplitude la plus élevée dans l'ensemble du réseau à partir de la stimulation de AT5 (AH: 340 μV) suivi d'Am (AH: 282 μV). Par ailleurs, l'amplitude moyenne la plus élevée de l'hippocampe postérieur a été élicitée par la stimulation de AH (PH: 260 μV) suivie de AT5 (PH: 219 μV). Ces amplitudes sont cohérentes avec les amplitudes enregistrées dans l'hippocampe sain lors de tâches cognitives tels que la mémoire de reconnaissance (Paller et McCarthy 2002). De même que ce qu'ont montré Enatsu et al. (2015a), les amplitudes moyennes des potentiels évoqués étaient plus élevés dans l'hippocampe à partir de l'amygdale (Am-> AH: 282 μV ; Am-> PH: 57 μV) que dans le sens inverse (AH-> Am: 161 μV ; PH-> Am: 23 μV). Ces asymétries observables montrent que les amplitudes moyennes des potentiels évoqués peuvent refléter la cytoarchitecture des régions explorées, l'amygdale et l'hippocampe montrant en effet des cytoarchitectures différentes (Benarroch 2015).

3.1.3 INTERPRÉTATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DE LA LATENCE DES CCEPS

Les latences des CCEPs sont largement utilisées en neurophysiologie comme un marqueur de la vitesse de transfert de l'information électrophysiologique. En neurosciences cognitives elles sont connues pour refléter la dynamique temporelle des processus fonctionnels. Les latences sont également censées être proportionnelles au nombre de synapses séparant deux régions cérébrales. Par conséquent, la latence N1 du pic des CCEPs a été proposée comme un marqueur valide et pertinent d'une cartographie tractographique probabiliste (David et al. 2013).

Les latences des pics N1 des CCEPs étaient plus courtes de l'hippocampe vers l'amygdale (AH-> Am: 35 ms; PH-> Am: 93 ms) que dans le sens inverse (Am-> AH: 55 ms; Am-> PH: 104 ms) comme observé dans les études précédentes (Buser et al. 1971, Wilson et al. 1990). De plus, même si l'occurrence était plus élevée de l'amygdale vers le cortex temporal latéral qu'à l'inverse, le transfert de l'information était similaire voire plus rapide du cortex temporal latéral polaire vers l'amygdale que réciproquement TP (Am-> TP: 58 ms; TP-> Am: 53 ms), T3 (Am-> T3: 144 ms; T3-> Am: 78 ms), T2 (Am-> T2: 151 ms; T2-> Am: 83 ms), T1 (Am-> T1: 161 ms; T1-> Am: 75 ms).

En termes de temps de latence nos résultats sur la connectivité effective ne peuvent pas être expliqués avec le nombre de synapses séparant les régions latérales polaires de l'amygdale par une voie hiérarchique en cascade (Romanski et LeDoux 1993), plus rapides que les rétroprojections directes de l'amygdale, à moins d'émettre l'hypothèse que le transfert hiérarchique en cascade de la voie latérale perceptive pourrait être

particulièrement fonctionnellement rapide par rapport aux rétromodulations mnésiques (Swadlow 2000). Les longues latences de l'amygdale vers les structures temporales latérales pourraient être expliquées par la coexistence d'une connectivité effective par voies directes (Romanski et LeDoux 1993) et indirectes à travers l'insula ou le pôle temporal (Klingler et Gloor 1960) par exemple. Cependant, d'après Wilson et al. (1990), les efférences de l'amygdale sont les plus lentes du système limbique. Cette caractéristique pourrait être étendue aux efférences de l'amygdale vers les structures néocorticales du lobe temporal et pourrait correspondre à un caractère fonctionnel de la modulation amygdalienne de ces structures.

Contrairement à ce que nous avons observé entre l'amygdale et les structures temporales latérales, une occurrence plus élevée et des latences plus courtes ont été mesurées dans la même direction à partir de l'hippocampe postérieur vers le gyrus parahippocampique postérieur (PH-> PT5: 1, 48 ms tandis que PT5-> PH: 0.33, 211 ms). Le transfert rapide de l'information à partir de l'hippocampe postérieur vers le gyrus parahippocampique postérieur (7 ms) a déjà été observé par Wilson et al. (1990).

Ces observations suggèrent fortement que la caractérisation des voies effectives réciproques ne peut être évaluée avec la mesure d'une caractéristique unique des CCEPs (David et al. 2013). Ainsi, l'interprétation de la connectivité effective dérivée de l'asymétrie des poids d'occurrences, d'amplitudes et de latences fournissent des aspects différents et complémentaires de l'organisation fonctionnelle du lobe temporal.

PARTIE 2 : UN MODELE DE CONNECTIVITE EFFECTIVE

3.2.1 INDEPENDANCE ET CORRELATION ENTRE LES CARACTERISTIQUES DES CCEPs

Tout comme Wilson et al. (1990), nous avons observé une bonne corrélation de centralité fonctionnelle à travers les caractéristiques des CCEPs pour le cortex rhinal et de plus, pour le gyrus temporal supérieur qui ont été décrits respectivement comme les noeuds le plus et le moins centraux du réseau étudié. Cette corrélation des valeurs extrêmes est en faveur de la non-indépendance de ces caractéristiques dans une relation monotone globale à travers ces caractéristique. Cependant, tel que Wilson et al. (1990) nous n'avons pas pu tracer de règles linéaires de dépendances entre ces caractéristiques ($R < 0,6$). Par exemple, les caractéristiques particulières de centralité étaient en opposition pour l'amygdale et l'hippocampe postérieur pour l'amplitude et la latence. Ces caractéristiques fonctionnelles spécifiques pourraient avoir contribué à une faible corrélation et sont en faveur de la complémentarité des caractéristiques des CCEPs dans notre modèle.

3.2.2 INTERPRETATION DE LA DISTRIBUTION DE PROBABILITE DE L'OCCURRENCE

L'occurrence a montré une distribution de probabilité de type Weibull avec une forte probabilité de trouver des occurrences élevées et une plus faible probabilité de trouver de faibles occurrences. Ceci pourrait être expliqué par la co-existence de voies directes (forte occurrence) et de voies indirectes (faible occurrence) suivies par les CCEPs (Catenoux et al. 2011), de telle sorte que la probabilité d'occurrence plus faible des voies indirectes dépendrait de la probabilité plus élevée des voies directes. Cependant, les fortes occurrences pourraient également émerger de la somme d'occurrences de voies directes et indirectes ou simplement de la sommation de multiples interactions indirectes. Le léger rebond dans les occurrences faibles suggère que l'utilisation d'une estimation bimodale de la distribution (Pfister et al. 2013) pourrait aider à améliorer la qualité de l'approximation de la distribution et à distinguer certains modèles de propagations directes ou indirectes, mais plus d'échantillons sont nécessaires. Aussi l'observation parallèle de l'occurrence, l'amplitude et la latence pourrait préciser la nature fonctionnelle des voies d'intégration (David et al. 2010, 2013).

3.2.3 INTERPRETATION DE LA DISTRIBUTION DE PROBABILITE DE L'AMPLITUDE

Les amplitudes ont montré une distribution de probabilité de type Pareto avec une forte probabilité de trouver de faibles amplitudes et une très faible probabilité de trouver de très fortes amplitudes. Toutes les amplitudes « très élevées » ($> 100 \mu\text{V}$) émergent d'interactions des structures médiales avec l'hippocampe, alors que cette dernière structure était discrète pour les autres caractéristiques de connectivité effective. L'hippocampe est la seule structure qui a montré une amplitude moyenne du pic N1 supérieur à $200 \mu\text{V}$. Tel qu'il a été indiqué dans un paragraphe précédent, ces amplitudes sont dans la même gamme que les amplitudes des potentiels évoqués cognitifs enregistrés dans l'hippocampe sain dans les paradigmes de mémoire de reconnaissance (Paller et McCarthy 2002). Les propriétés de la distribution de Pareto des amplitudes moyennes des pics N1 issus des CCEPs au sein du lobe temporal pourraient nous renseigner sur l'organisation fonctionnelle du réseau. De ce point de vue, les synchronies neuronales pourraient être auto-organisées de manière critique (Newman 2005, Kitzbichler et al. 2009, Hesse et Gross 2014) ce qui correspondrait avec la dynamique d'attracteur de l'hippocampe (Wills et al. 2005). Une telle organisation fonctionnelle du réseau impliquerait une invariance des observations en fonction de l'échelle, c'est-à-dire que les observations à l'échelle du neurone peuvent être similaires à l'échelle macroscopique d'une population de neurone. A plusieurs reprises dans cette discussion, nous ferons des comparaisons entre les observations à l'échelle du neurone et d'une population de neurones.

Par ailleurs, selon Stevens (1957), les stimuli « prothétiques » (comparés à un stimulus standard) devraient créer des sensations suivant une loi de puissance telle que la

distribution de Pareto (voir aussi [Plateau 1872](#)). Avec les hypothèses que les potentiels évoqués corréleraient avec les sensations ([MacKay et Fiorentini 1966](#)), et que les amplitudes des potentiels évoqués pourraient augmenter avec l'intensité (au moins pour des intensités faibles) du stimulus ([Buchsbaum et Silverman 1968](#)), nos résultats suggèrent que les tâches cognitives induisant une distribution de Pareto telles que les sensations subjectives, pourraient se baser sur des stratégies impliquant le lobe temporal médial ([Bussey et Saksida 2007](#)). Cette observation serait en ligne avec des études suggérant l'implication du lobe temporal médial au cours de discriminations perceptives complexes lorsque la stratégie évolutive pour exécuter ces tâches exige une capacité de mémoire de travail croissante ([Jenson et al. 2012](#), [Knutson et al. 2012](#)), ce qui pourrait reposer sur l'hypothèse de « séparation des formes » (« pattern separation », en anglais) ([Leutgeb et al. 2007](#), [McHugh et al. 2007](#), [Bannerman et Sprengel 2007](#)) et sur la modulation rétroactive de l'excitation des structures perceptives ([Davis 1964](#)) par le lobe temporal médial. A noter que, dans les tâches complexes de discrimination visuelle, la relation entre la baisse des performances et la complexité des stimuli n'est pas affine dans les modèles lésionnels temporaux médiaux ([Baxter 2009](#)).

3.2.4 INTERPRETATION DE LA DISTRIBUTION DE PROBABILITE DE LA LATENCE

Nous avons observé une distribution de type Fréchet des latences des pics N1 des CCEPs au sein du lobe temporal. Des distributions similaires de latences de volées afférentes des potentiels d'action entre les structures ventrales et médiales ont pu être observées au niveau de la cellule ([Pelletier et al. 2004, 2005](#)). La synchronisation des volées afférentes des potentiels d'action représente la grande majorité des amplitudes des potentiels N1 ([Creutzfeld et al. 1966](#), [Tovee et al. 1993](#)). Ces observations sont en faveur d'une détection automatique précise des pics des potentiels N1. D'autre part, cette distribution de latences des pics N1 ressemble étroitement à la distribution des temps de réaction à travers les sujets dans les tâches de détection ou de catégorisation visuelle ([Potter 1976](#), [Thorpe et al. 1996](#), [VanRullen et Thorpe 2001](#)), qui sont décrits comme ultra-rapides et ont lieu en moins de 150 ms en moyenne. Avec l'hypothèse que les temps de réaction peuvent augmenter avec le temps de latence des potentiels évoqués ([Ritter et al. 1972](#), [Delorme et al. 2015](#)), cette distribution de probabilité est en faveur de l'hypothèse selon laquelle la latence des pics N1 est pertinente pour caractériser la dynamique macroscopique du transfert de l'information électrophysiologique à travers des assemblées de neurones au sein du le cortex cérébral.

PARTIE 3 : COMPARAISON ET INTERPRETATION DES MESURES DE LA THEORIE DES GRAPHES APPLIQUEES SUR L'OM, AMNORM ET LMNORM

3.3.1 LA CENTRALITE DES NŒUDS ET DES ARETES

Les mesures de centralité (issues de la « strength ») ont identifié différents nœuds selon les caractéristiques de connectivité effective considérées (occurrence, latence ou d'amplitude), à part pour le cortex rhinal et le gyrus temporal supérieur qui étaient respectivement les nœuds le plus et le moins centraux, indépendamment de l'indice de connectivité effective considéré.

3.3.1.1 NŒUD NON CENTRAL A TRAVERS LES MATRICES: LE GYRUS TEMPORAL SUPERIEUR (T1)

Le gyrus temporal supérieur est le nœud le moins central au sein du lobe temporal. Ceci est en ligne avec les études précédentes sur la connectivité structurelle montrant que le gyrus temporal supérieur partage des connexions étendues avec les lobes pariétal, frontal et insulaire pouvant induire un défaut relatif de la connectivité effective au sein du lobe temporal ([Rubinov et Sporns 2011](#), [Lahnakoski et al. 2012](#)).

3.3.1.2 NŒUDS CENTRAUX AU SEIN DU LOBE TEMPORAL: L'AMYGDALE, L'HIPPOCAMPE ANTERIEUR ET LE CORTEX RHINAL

Nous avons montré que le cortex rhinal était central à travers l'ensemble des caractéristiques du CCEP. L'hippocampe antérieur et l'amygdale ont montré une forte centralité, en termes d'amplitude et d'occurrence respectivement. Ceci est en ligne avec leur forte capacité de synchronisation et de modulation des populations de neurones dans le système limbique pour l'hippocampe ([Wilson et al. 1990](#), [Enatsu et al. 2015a](#)), la connectivité structurelle réciproque étendue du cortex rhinal avec des structures associatives néocorticales de haut niveau d'intégration ([Van Hoesen et al. 1972](#), [Insausti et al. 1987](#), [Suzuki et Amaral 1994](#), [Muñoz et Insausti 2005](#), [Insausti et Amaral 2008](#)) et la connectivité structurelle efférente étendue de l'amygdale via des voies directes vers chaque niveau d'intégration des régions perceptives ([Romanski et LeDoux 1993](#)).

3.3.1.2.1 L'AMYGDALE

La connectivité abondante de l'amygdale avec les régions perceptives du lobe temporal peut être liée avec son rôle central dans le traitement de l'émotion ([Adolphs et al. 1995](#), [LeDoux 2003](#)). Le complexe amygdaloïdien est composé de trois sous-ensembles de structures et de noyaux neuronaux. La plupart des connexions temporales concernent le sous-groupe de noyaux basolatéraux. Les informations provenant des aires sensorielles associatives unimodales du lobe temporal et orbitofrontal convergent vers le sous-groupe basolatéral pour accomplir le traitement émotionnel des percepts entrants. L'interaction de ce groupe de noyaux avec le cortex entorhinal et l'hippocampe est responsable d'une part de la modulation émotionnelle de la consolidation de la mémoire épisodique et d'autre part

de la modulation contextuelle des réponses émotionnelles. Les connexions temporales afférentes ont été bien décrites chez le Singe rhésus (Herzog et Van Hoesen 1976, Aggleton et al. 1980, Turner et al. 1980, Stefanacci et Amaral 2000, 2002). Les flux afférents du cortex temporal ventral ou latéral parcourent un réseau de connectivité locale, en cascade, de manière hiérarchique jusqu'à ce qu'ils atteignent des régions associatives unimodales ou polymodale (pôle temporal) d'ordre supérieur qui projettent vers l'amygdale et le cortex rhinal. Les efférences de l'amygdale modulent chaque structure des flux de perception jusqu'aux régions primaires (Amaral et al. 2003, Freese et Amaral 2006). Par ailleurs, il se trouve qu'il existe une connectivité réciproque plus forte de l'amygdale avec le cortex périrhinal qu'avec le cortex entorhinal (Stefanacci et al. 1996). La connexion de l'amygdale avec le pôle temporal et l'insula a également été décrite chez l'homme (Klingler et Gloor 1960).

L'amygdale a montré un défaut de rapidité de ses voies efférentes en ligne avec Wilson et al. (1990), qui montre que les connexions efférentes de l'amygdale sont les connexions les plus lentes du système limbique. Le cortex rhinal ainsi que l'amygdale ont montré un défaut d'amplitude des connexions afférentes par rapport à leurs connexions efférentes. Ce faible rapport d'amplitude 'in /out' pourrait être imputé à la forte asymétrie des amplitudes réciproques des pics N1 avec l'hippocampe antérieur pour le cortex rhinal mais pas exclusivement pour l'amygdale. Mis à part le pôle temporal, hippocampe antérieur et le cortex rhinal, aucune structure n'a provoqué d'amplitude du pic N1 moyen au-dessus de 40 μ V dans l'amygdale. Cette caractéristique électrophysiologique de « filtre » d'amplitude pourrait être liée à sa cytoarchitecture particulière faite de noyaux hautement intégrés, tel que le noyau basolatéral, recevant des afférences des zones associatives temporales de haut niveau (Romanski et LeDoux 1993, Benarroch 2015).

3.3.1.2.2 LE CORTEX RHINAL

Dans notre parcellation, AT5 représente le cortex rhinal, composée par les cortex entorhinal et périrhinal. Le cortex périrhinal est à la bordure du cortex entorhinal et est considéré comme la limite médiale du néocortex temporal. Le cortex rhinal a montré des occurrences entrantes inférieures aux sortantes mais qui n'étaient pas significatives (figure 23 A)). Néanmoins, les occurrences réciproques du cortex rhinal avec les structures néocorticales ont une tendance asymétrique en termes d'occurrence. De plus, nous avons observé que les ROIs néocorticales entourant le cortex rhinal comme le gyrus parahippocampique postérieur, le gyrus fusiforme et le pôle temporal provoque plus d'occurrence dans l'amygdale que dans le cortex rhinal adjacent à ces structures. Ces observations sont cohérentes avec la description du cortex périrhinal comme « a wall of inhibition » (De Curtis et Paré 2004) ou un « gatekeeper » (Fernández and Tendolkar 2006) des afférences néocorticales à travers le cortex rhinal. Ces asymétries pourraient représenter un « filtre » d'occurrence qui compenserait fonctionnellement l'importante

connectivité effective efférente du cortex rhinal au sein du lobe temporal et notamment vers l'hippocampe.

Le cortex entorhinal est également une structure de relais dans le chemin de rétro-modulation de l'hippocampe vers le néocortex (Rolls 2013). Ces rétro-projections ciblent la plupart des structures qui ciblent le cortex entorhinal, et sont considérés comme des régions à haut niveau d'intégration sensoriel (Canto et al. 2008). La connectivité du cortex entorhinal a bien été décrite chez le rat (Burwell et Amaral 1998, Agster et Burwell 2009) ou chez le singe (Van Hoesen et al. 1972, Insausti et al. 1987, Suzuki et Amaral 1994, Muñoz et Insausti 2005, Insausti et Amaral 2008). Les fibres corticales afférentes viennent de régions associatives visuelles ventrales, du pôle temporal, des aires auditives et du cortex orbito-frontal. Les fibres corticales efférentes sont dirigées vers les aires associatives visuelles, le cortex orbito-frontal et le cortex auditif. Chez le rat effectuant une tâche d'association visuelle et auditive récompensée, Chen et al. (2013) ont montré l'absence d'association visuo-auditive chez les animaux conditionnés ayant des lésions du cortex entorhinal. Toujours chez le rat, la même équipe a montré que la connectivité efférente du cortex entorhinal induit une plasticité neuronale dans le cortex auditif (Li et Yu 2014). Chez l'homme, Powell et al. (2004) ont utilisé DTI pour tracer la connectivité du gyrus parahippocampique et ont démontré sa connectivité structurelle avec le cortex orbito-frontal, le lobe temporal antérieur, les aires visuelles (gyrus fusiforme). En utilisant les CCEPs, Koubeissi et al. (2012) ont montré une connectivité effective bidirectionnelle entre le cortex temporal basal et la région périsylvienne de manière bilatérale. Ils ont discuté de leurs résultats en rapport avec des voies d'associations visuo-auditive en lien avec les fonctions du langage.

D'après nos résultats sur l'occurrence des CCEPs, le cortex rhinal est la principale source d'influence du gyrus temporal supérieur, après l'amygdale, et avant que le pôle temporal dans l'ensemble du réseau. Cette observation suggère une connectivité effective du cortex rhinal avec le gyrus temporal supérieur. Golden et al. (2015) ont montré que la maladie d'Alzheimer perturbe la localisation spatiale d'une source auditive. La vision ou l'audition intègrent la localisation spatiale des stimuli environnementaux. Les « grid cells » du cortex entorhinal (Hafting et al. 2005) sont capables d'intégrer des représentations spatiales dynamiques des points de repère (Fyhn et al. 2007) telles que la géométrie allocentrique de l'environnement (Savelli et al. 2008, Krupic et al. 2015, Stensola et al. 2015). De par la forte connectivité effective du cortex rhinal sur les structures du lobe temporal, on peut émettre l'hypothèse d'un rôle fonctionnel du cortex rhinal dans la plasticité des aires sensorielles spatiales associatives.

3.3.1.2.3 L'HIPPOCAMPE ANTERIEUR

L'hippocampe antérieur partage des connexions réciproques avec le cortex rhinal et l'amygdale (Rutecki et al. 1989, Wilson et al. 1990, 1991) et ses efférences sont restreintes au système limbique tel qu'il a été observé chez le rat (Swanson et Cowan 1977). Il n'y a

aucun doute dans l'implication de l'hippocampe dans l'encodage de la mémoire déclarative (Manns et al. 2003, Squire et al. 2004). Selon la dynamique des cellules de lieu (O'Keefe et Dostrovsky 1971) de l'hippocampe et les « grid cells » dans le cortex entorhinal (Hafting et al. 2005), l'hippocampe est susceptible de participer à l'intégration et la représentation « on-line » de l'emplacement d'un objectif autocentré spatialement orientée au sein d'une représentation allocentrique de l'environnement (Moser et al. 2008, 2014, Bonnevie et al. 2013).

L'hippocampe antérieur a montré notamment des amplitudes entrantes supérieures aux connexions réciproques. D'après nos résultats, le cortex rhinal et l'amygdale étaient les seules structures évoquant des réponses dans l'hippocampe antérieur supérieures à 200 μ V. Ces observations suggèrent que l'hippocampe antérieur joue un rôle d'« amplificateur » des flux d'informations afférents provenant de l'amygdale ou du cortex rhinal comme il a été observé au niveau de la cellule (Andreasen et Lambert 1999). L'amplitude réciproque avec l'hippocampe postérieur a présenté un gain d'amplitude sur l'axe antéro-postérieur de l'hippocampe en dépit des latences et des occurrences réciproques qui étaient similaires. Toujours basé sur les amplitudes, l'hippocampe antérieur a été décrit comme le plus court chemin de la plupart des structures du lobe temporal, vers les structures du système limbique (betweenness). Les structures limbiques montrent des amplitudes réciproques supérieures à 100 μ V avec l'hippocampe antérieur qui étaient également, sauf pour le gyrus parahippocampique postérieur, les amplitudes les plus élevées atteintes par ces structures. Ainsi, ces observations suggèrent qu'il pourrait servir à amplifier les réponses électrophysiologiques (recruter de plus grande population de neurones) dans ses cibles privilégiées du système limbique. L'hippocampe est supposé participer à la complétion de l'information (Rolls 2013) impliquant des populations de neurones distribuées activées ou non par amorçage des voies sensorielles. Pour être réactivées, les traces mnésiques multiples (Hintzman 1988) devraient augmenter la demande d'énergie qui pourrait être fournie par le circuit d'amplification intrinsèque et extrinsèque de l'hippocampe antérieur avec les structures du système limbique. Cette capacité peut aussi participer à la consolidation à long terme de la mémoire sémantique au sein du néocortex (Manns et al. 2003).

Cependant, par la loi d'Ohm, l'amplitude du signal enregistré est proportionnelle à l'impédance (ou résistance/résistivité) du tissu. La résistivité des couches laminaires de l'hippocampe (260-290 Ω cm) est proche la résistivité de la matière grise néocorticale chez le rat (\sim 320 Ω cm) (López-Aguado et al. 2001) ou chez d'autres mammifères (entre 200 et 450 Ω cm environ) tel que le singe (250 Ω cm environ) (voir Logothetis et al. 2007), sauf pour le stratum pyramidale qui montre une résistivité plus de deux fois supérieure (643 Ω cm) (López-Aguado et al. 2001). López-Aguado et al. (2001) suggèrent que l'hétérogénéité de la résistivité du tissu hippocampique biaise l'interprétation de l'analyse de l'amplitude des potentiels de champ de l'hippocampe, notamment par les stimulations électriques. Nous

suggérons que cette caractéristique du stratum pyramidale est physiologique et fonctionnelle, telle une clef de voûte du système amplificateur de l'hippocampe, analogue à la grande résistance d'entrée du transistor, un dispositif électronique élémentaire utilisé pour amplifier le signal électrique ou pour commuter des valeurs logiques dans un circuit électronique.

Pour résumer et discuter la dynamique du transfert de l'information électrophysiologique au sein du lobe temporal, les résultats de la centralité des régions d'intérêt suggèrent que les voies perceptives afférentes vers les structures médiales sont rapides et que le transfert de l'information est filtré de manière fonctionnelle (amplitude et occurrence) à l'entrée de ces structures. L'hippocampe amplifie les informations entrantes et redistribue cette amplification aux structures limbiques telles que l'amygdale et le cortex rhinal qui sont capable de moduler des régions cérébrales étendues et distribuées dans l'ensemble du lobe temporal. Ces observations peuvent représenter un modèle de connectivité effective du lobe temporal médial en lien avec les principes de « pattern separation » et « pattern completion » (Rolls 2013).

3.3.2 SEGREGATION FONCTIONNELLE DES NŒUDS EN MODULES ET NŒUDS D'INTERFACE ENTRE LES MODULES

3.3.2.1 LA MODULARITE SPECTRALE DE NEWMAN

La modularité spectrale de Newman a extrait différents modules à travers les caractéristiques des CCEPs. Basé sur l'occurrence, deux modules fonctionnels (médial ventral et latéral polaire) ont été distingués. Lacruz et al. (2007) ont montré que les structures temporales latérales avaient une connectivité effective plus intense avec les structures médiales et latérales du lobe frontal que les structures temporales médiales, ce qui est cohérent avec la dissociation fonctionnelle observée au sein du lobe temporal dans la présente étude. La ségrégation du module médial ventral qui a réuni le gyrus fusiforme temporal avec les structures limbiques pourrait révéler des affinités particulières de régulation du cortex ventral dans la consolidation de la mémoire sémantique (Squire et al. 1984, Geiger et al. 2016).

D'autre part, en fonction de l'amplitude, le lobe temporal médial (l'amygdale, l'hippocampe et le cortex rhinal) est apparu comme étant le seul module fonctionnel séparé des structures du néocortex et du gyrus parahippocampique postérieur. Ceci suggère une dissociation fonctionnelle du cortex médial avec les structures du néocortex au sein du lobe temporal, ce qui pourrait correspondre avec le système de la mémoire déclarative (Squire et al. 2004). De plus, Wilson et al. (1990) ont décrit le gyrus parahippocampal postérieur comme la structure la plus isolée des autres structures limbiques.

Globalement, nos résultats sur la modularité du modèle ont montré une bivalence anatomo-fonctionnelle du gyrus fusiforme et du gyrus parahippocampique, considérés comme des structures « liées à la mémoire » en fonction de leurs intenses interactions (occurrence) avec le lobe temporal médial, mais aussi comme des structures néocorticales « perceptives » de par leur dynamique de synchronisation (amplitude), ce qui pourrait être interprété comme une dualité anatomo-fonctionnelle perceptivo-mnésique des structures de la voie ventrale temporale (Murray et Bussey 1999, Kravitz et al. 2013).

D'autre part, contrairement aux occurrences et aux amplitudes, les latences ne présentaient pas de modules fonctionnels. Cela signifie que les fonctions cérébrales du lobe temporal ne pouvaient être séparées en sous-ensembles de structures dont les latences de leurs interactions seraient nettement plus rapides entre elles qu'avec d'autres structures. Cette observation est cohérente avec l'absence de centralité significative pour la mesure de betweenness de telle sorte que l'information électrophysiologique devrait se propager à travers le plus court chemin pour évoquer des réponses N1 empêchant de distinguer le caractère direct ou indirect des voies d'intégration ou d'isoler un ensemble fonctionnel basée uniquement sur le temps de latence moyen de leurs interactions. Il a été montré que les latences des pics N1 augmentent avec la distance dans l'évaluation topographique de la connectivité effective monosynaptique entre les régions frontales et pariétales (Matsumoto et al. 2012). En évaluant la connectivité effective efferente de l'insula vers des cibles étendues du cortex cérébral, Almashaikhi et al. (2014a) ont observé des latences moyennes égales entre les connexions de courte et longue distances (33ms). Chez le chat, Pelletier et Paré (2002) ont observé une gamme uniforme de temps de conduction, c'est-à-dire des latences équivalentes, de l'amygdale vers des sites distribués du cortex périrhinal et ont discutés cette observation comme une facilitation par l'amygdale d'associations de Hebb dans le cortex périrhinal pendant des fenêtres de temps de courte durée. Nos résultats ont montré une grande variabilité de latences des potentiels évoqués à l'échelle du contact, des ROIs et des sujets, mais dont la moyenne au sein de délimitations morphologiques macroscopiques de régions cérébrales empêche d'extraire des modules fonctionnels, aboutissant à un rendu homéostatique du transfert de l'information au sein du lobe temporal. L'hypothèse du binding temporel suggère que l'information électrophysiologique se propage dans des régions fonctionnelles distinctes et distribuées de manière quasi-simultanée (Barbeau et al. 2005), dans des « fenêtres de co-incidence » de courte durée (Engel et Singer 2001). Une organisation morphologique homéostatique à l'échelle du neurone (Samsonovich et Ascoli 2006) couplée à un modèle strict du timing de la synchronisation des populations de neurones fonctionnellement connectés (Mainen et Sejnowski 1995, Izhikevich 2006, Budd et al. 2010), pourraient être contraints par l'homéostasie temporelle du transfert de l'information à l'échelle morphologique macroscopique - au moins au sein du lobe temporal. Cette contrainte pourrait contrôler les coûts temporels du transfert de l'information électrophysiologique (Ramón y Cajal 1899,

Laughlin et Sejnowski 2003, Budd et Kisvárdy 2012) et pourrait être indépendante de la délimitation morphologique macroscopique des ROIs. L'homéostasie de latence des CCEPs implique des compensations de la large gamme des distances axonales (Kaiser et Higeltag 2005) et des fonctions entre les régions cérébrales connectées (Swadlow 2000), qui pourraient être médiées par la large gamme des vitesses de conduction des axones (Waxman 1975). Les cellules gliales, qui sont liés à la plasticité des neurones (Baumann et Pham-Dinh 2001, Newman 2003), sont de bonnes candidates pour contrôler et maintenir une homéostasie chronométrique globale de la synchronisation entre les populations neuronales, soit une chronaxie (Lapicque 1925) homéostatique, selon la théorie de la plasticité dépendante du timing des potentiels d'actions (Levy et Steward 1983, Gerstner et al. 1996, Markram et al. 1997, Turrigiano et al. 1998, Turrigiano et Nelson 2004). Fonctionnellement, l'homéostasie du transfert de l'information électrophysiologique à l'échelle morphologique macroscopique des régions cérébrales pourrait participer au maintien des consciences autobiographique du soi (Damasio 1999) ou auto-noétique (Düzel et al. 1997) lors des changements de stratégies cognitives impliquant des sous-ensembles de régions cérébrales fonctionnellement distinctes (perceptives et mnésiques par exemple). En d'autres termes, une telle absence de résultats significatifs des mesures de betweenness et de modularité spectrale de Newman sur la matrice de connectivité effective issue des latences moyennes des CCEPs à travers les ROIs du lobe temporal pourraient représenter une conséquence observable d'une possible contrainte fonctionnelle de la plasticité cérébrale au sein de l'hypothèse du binding temporel (Engel et Singer 2001, Barbeau et al. 2005).

3.3.2.2 LES NŒUDS ET ARETES DIRIGÉES A L'INTERFACE DES MODULES FONCTIONNELS

3.3.2.2.1 LE PÔLE TEMPORAL (TP) : UNE INTERFACE ENTRE LES STRUCTURES TEMPORALES LATÉRALES POLAIRES ET VENTRALES MÉDIALES

Les résultats des occurrences (betweenness) et des amplitudes (PI) ont montré que le pôle temporal est un noeud important à l'interface dirigée des structures latérales polaires vers les structures médiales. Cette observation est en rapport avec l'occurrence plus élevée, un temps de latence plus court et une plus grande amplitude des CCEPs dans l'hippocampe évoqué par la stimulation du pôle temporal soulignant une nette asymétrie du transfert de l'information (TP-> AH 0.9, 60 μ V, 77 ms vs AH-> TP 0.6, 34 μ V, 135 ms; TP-> PH: 0.5, 37 μ V, 34 ms vs PH-> TP: 0.25, 26 μ V, 213 ms). Cette observation n'est pas en ligne avec Catenoix et al. (2011) qui ont montré une occurrence élevée au sein du pôle temporal par la stimulation de l'hippocampe, ce qui pourrait être dû à des différences de connectivité effective en lien avec l'épilepsie (Chabardès et al. 2005). Fan et al. (2014) ont utilisé une technique de parcellisation des structures cérébrales basée sur l'imagerie DTI et décrivent le pôle temporal comme une zone de transition où l'information converge du lobe frontal, lobe

temporal et le système limbique. Pascual et al. (2015) ont utilisé la connectivité fonctionnelle à l'état de repos en IRMf pour décrire le pôle temporal comme une clé de voute (hub central) de la convergence des fibres de longue distance à l'échelle du réseau auditif et du langage (T1), du réseau sémantique (T2, T3), des aires visuelles d'ordre supérieur (T4) et des structures paralimbiques (T5). Conformément à l'étude sur les voies anatomiques chez le singe (Muñoz-López et al. 2015) qui a montré des connexions anatomiques dirigées du gyrus temporal supérieur vers le cortex rhinal via le pôle temporal, nos résultats ont montré un rôle central à l'échelle macroscopique du pôle temporal tel un « hub connecteur » (Sporns et al. 2007) dirigé du transfert de l'information électrophysiologique des gyri temporaux latéraux vers les structures médiales. La connectivité du pôle temporal avec l'amygdale a été décrite chez l'homme (Klingler et Gloor 1960). Le transfert de l'information du pôle temporal vers l'hippocampe peut être favorisé à la fois par la participation de l'amygdale et du cortex rhinal.

3.3.2.2.2 LE GYRUS TEMPORAL MOYEN (T2) : UNE INTERFACE ENTRE LES STRUCTURES TEMPORALES VENTRALES MEDIALES ET LATERALES POLAIRES

Les résultats sur les occurrences (PI) ont montré que le gyrus temporal moyen est un noeud important à l'interface dirigée des structures médiales ventrales vers les structures temporales latérales polaires. Rutecki et al. (1989) ont observé des CCEPs dans le cortex temporal latéral par la stimulation de l'hippocampe qu'ils ont discutés comme émanant d'activités paroxystiques épileptiques évoquées dans des zones de propagation secondaire des crises. Catenoix et al. (2011) ont montré des occurrences moyennes dans le gyrus temporal moyen par la stimulation de l'hippocampe, avec une forte variabilité des latences (13 ms à 320 ms), et ont discuté de la coexistence de voies directes et indirectes (via le gyrus para-hippocampique) de retroprojections effectives de l'hippocampe vers le gyrus temporal moyen. Pris comme une observation robuste à travers les études, dans les termes de Keller et al. (2014a), le gyrus temporal moyen pourrait être décrit comme un « *récepteur d'influences* » des structures médiales ventrales au sein du cortex temporal latéral polaire.

3.3.2.2.3 LE GYRUS FUSIFORME TEMPORAL ANTERIEUR (AT4) : UNE INTERFACE DUALE ENTRE LES STRUCTURES MEDIALES ET NEOCORTICALES

Nos résultats sur les occurrences et amplitudes (WMDZ et PI) ont montré que le gyrus fusiforme antérieur est un noeud important à l'interface des structures médiales ventrales vers les structures temporales latérales polaires et à l'interface des structures néocorticales plus le gyrus parahippocampique postérieur vers les structures médiales. Ces observations sont en accord avec la participation des structures ventrales antérieures du lobe temporal à la fois en matière de « feed-forward » des fonctions associatives de haut niveau et en matière de modulation « feedback » des voies d'intégration perceptives lors de tâches de reconnaissance (Halgren et al. 2006). Par conséquent le gyrus fusiforme antérieur, qui est adjacent latéralement au cortex périrhinal (Huntgeburth et Petrides 2012), est susceptible de jouer un rôle central de la voie fonctionnelle consacré en partie à la

rétroaction des structures médiales et en particulier du cortex rhinal vers la voie temporale latérale polaire (Weiner et Grill-Spector 2013). Le défaut important d'occurrence dans l'hippocampe par la stimulation du gyrus fusiforme antérieur est en ligne avec les descriptions du cortex rhinal adjacent, décrit comme la limite médiale du néocortex, tel un « mur d'inhibition » entre le néocortex et l'hippocampe (Biella et al. 2002, Pelletier et al. 2004, De Curtis et Paré 2004). Nos résultats mettent en avant le chemin de rétroaction excitateur du flux à contre-courant (Markov et al. 2013) issu du complexe cortex rhinal / hippocampe antérieur, qui réactive (Carr et al. 2011, Staresina et al. 2012, Vilberg et Davachi 2013) les structures multimodales associatives (Erickson et al. 2000, Haskins et al. 2008, Holdstock et al. 2009) et ainsi interagit avec les flux afférents ventral et latéral des structures perceptives du néocortex (Kravitz et al. 2013). Cette voie prédominante à contre-courant traversant le gyrus fusiforme antérieur pourrait intervenir dans le processus de complétion de concepts, connu pour être soutenu par les projections hippocampo-rhino-corticales (Rolls et al. 2013). Cette voie est également cohérente avec l'étude montrant que les lésions des structures du lobe temporal médial perturbent l'identification visuelle d'objets ou d'animaux sur des tâches de représentation visuelle « on-line » (Warren et al. 2012). Cette voie pourrait faire partie du réseau de retroprojections des structures temporales médiales vers le néocortex temporal latéral qui procure des représentations multimodales de la mémoire sensorielle (Eichenbaum et al. 2007, Rolls 2013).

3.3.2.2.4 LA VOIE HIPPOCAMPE POSTERIEUR / GYRUS PARAHIPPOCAMPIQUE POSTERIEUR (PH / PT5) : UNE INTERFACE DUALE ENTRE LES STRUCTURES MEDIALES ET NEOCORTICALES

Les résultats sur l'asymétrie des connexions effectives réciproques et de la modularité (AM_{norm} , WMDZ et PI) ont montré que la voie hippocampe postérieur / gyrus parahippocampique postérieur est une arête centrale à l'interface dirigée des structures médiales vers les structures néocorticales. Ces observations sont en ligne avec Kubota et al. (2013) qui ont observé de plus amples CCEPs au sein du gyrus parahippocampique qu'au sein du gyrus cingulaire postérieur par la stimulation de l'hippocampe postérieur. D'autre part, Wilson et al. (1990) ont montré des potentiels évoqués rapide (environ 7 ms) de l'hippocampe postérieur vers le gyrus parahippocampique postérieur alors qu'aucune réponse n'a été observée de manière réciproque. Le transfert de l'information entre le module temporal médial (AM-M) et le néocortex peut fortement dépendre de cette connexion effective. Selon la directionnalité des connexions réciproques imputée par les asymétries à travers les caractéristiques des CCEPs telles l'occurrence, l'amplitude et la latence, les résultats décrivent l'hippocampe postérieur comme un « récepteur d'influence » des structures médiales antérieures, et d'une « source d'influence » vers les gyri parahippocampique et fusiforme postérieurs. Le gyrus parahippocampique postérieur pourrait être décrits comme un « récepteur d'influences » des structures médiales via l'hippocampe postérieur notamment, et une « source d'influence » vers les structures ventrales et le cortex rhinal.

Le gyrus parahippocampique postérieur est connu pour participer à la navigation spatiale (Epstein 2008). Hartley et al. (2007) ont démontré un rôle fonctionnel de cette structure dans l'intégration de la perception topographique. Ils ont également montré que des déficiences spécifiques de l'hippocampe ont entraînés une forte diminution des performances de la mémoire topographiques et également, dans certains cas, des performances de la perception topographiques. Ils ont suggéré un rôle fonctionnel de l'hippocampe dans une représentation « on-line » de la topographie allocentrique. La connectivité asymétrique entre l'hippocampe postérieur et le gyrus parahippocampique postérieur observée dans notre étude est en ligne avec une modulation de la perception visuo-spatiales par des représentations topographiques mnésiques (Clark et al. 2005).

PARTIE 4 : LIMITES ET PERSPECTIVES DE CETTE ETUDE

La particularité et la force de l'exploration SEEG est que les circonvolutions, les sillons ainsi que les structures profondes peuvent être enregistrées et stimulées, contrairement à l'électrocorticogramme (ECoG) par exemple où seule la surface du néocortex peut être atteinte. Selon notre délimitation, nous avons séparés chaque ROI adjacente suivant leur sillon commun. Nous avons observé une forte capacité de rétro-contrôle de l'amygdale à la fois sur gyrus temporal moyen et supérieur, et une forte capacité de rétro-contrôle du module ventral médial sur le module latéral polaire via le gyrus fusiforme antérieur. Les sillons rhinal et temporal supérieur sont des repères morphologiques qui peuvent contenir sur leur longueur différentes cytoarchitectures qui ne sont pas détectables avec IRM anatomique (3 Teslas). Par conséquent, une résolution spatiale accrue avec une séparation précise morphologique des ROIs en sillons et circonvolutions (Auzias et al. 2015), en aires de Brodmann (Keller et al. 2014a, Entz et al. 2014) et/ou l'application d'algorithmes de localisation de source intracérébrale des potentiels évoqués (Caune et al. 2014) pourraient aider à comprendre avec plus de précision l'organisation anatomique et fonctionnelle du cortex cérébral.

Selon les latences, la modularité spectrale de Newman n'a pas réussi à détecter de ségrégation fonctionnelle, et une absence de contraste dans la centralité des arêtes (edge betweenness) a été observée. Ce résultat ne provenait pas de la normalisation utilisée car des résultats similaires ont été observés sans normalisation (résultats non présentés). Le traitement du signal tel que la décomposition généralisée en valeurs propres (Hofmanis et al. 2013) ou l'utilisation d'une modélisation de l'interface électrode / tissu (Trebaut et al. 2016) pour la séparation de l'artefact de stimulation électrique pourraient améliorer la détection des potentiels N1 précoces, ce qui pourrait préciser les caractéristiques d'amplitude ou de latence des potentiels évoqués cortico-corticaux. Aussi, nous ne pouvons pas généraliser nos

observations à l'analyse de l'ensemble du cerveau (David et al. 2013) car plus de contrastes en latence entre des sous-groupes de régions d'intérêts pourraient possiblement être observés en comparant les interactions inter-lobaires, montrant des fonctions moins associées ou des distances plus longues que celles entre les régions du lobe temporal.

Jusqu'à présent, l'analyse des CCEPs est la seule méthode qui peut simultanément révéler des modèles de connectivité anatomique, fonctionnelle ou effective. Cependant, l'exploration SEEG souffre de l'échantillonnage spatial individuel, les électrodes ciblant le ou les foyers épileptogènes repérés au préalable dans des régions relativement restreintes par électroencéphalographie de surface haute résolution. Nous avons ainsi limité notre étude à l'analyse de la connectivité effective au sein du lobe temporal qui était correctement échantillonné dans cette étude. Sachant que la voie visuelle ventrale commence dès l'aire visuelle primaire au sein du lobe occipital (BA 17), l'étude étendue des interactions entre les lobes temporaux et occipitaux serait une perspective directe de notre étude. L'exploration de l'ensemble du cerveau afin d'en extraire un « connectome » structurel (Rubinov et Sporns 2010), fonctionnel ou effectif stable a néanmoins besoin d'une base de données regroupant un nombre important de patients (David et al. 2013, Entz et al. 2014). Enfin, la combinaison de l'imagerie par tenseur de diffusion et des techniques de CCEPs (Conner et al. 2011, Vassal et al. 2013) pourrait éclairer la relation entre les surfaces d'intégration des ROIs et la distribution des CCEPs au sein de chaque ROI. Cette méthode pourrait apporter des aspects nouveaux et plus précis sur la propagation du signal électrophysiologique issu des CCEPs, autant que les CCEPs pourraient valider des modèles de connectivité structurelle.

Les potentiels évoqués cortico-corticaux sont systématiquement appliqués aux patients épileptiques comme un outil de l'exploration fonctionnelle. Parce que notre méthode n'a pas de population contrôle, nous ne pouvons pas quantifier dans quelle mesure certaines caractéristiques du modèle de connectivité effective ont été modulées par l'épileptogénicité d'une partie des plots stimulés. Dans la littérature, les occurrences ne semblaient pas (Wilson et al. 1990, Lacruz et al. 2007, Almashaikhi et al. 2014a, 2014b) ou légèrement (Keller et al. 2014a) affectées par l'épileptogénicité à l'échelle du réseau. Certaines études ont montré des CCEPs moins complexes et retardées (Rutecki et al. 1989) ou plus amples (Enatsu et al. 2012b) dans le tissu cérébral pathologique. La grande reproductibilité des observations à travers les études par CCEPs, indépendamment de la diversité des cas pathologiques est en faveur de la robustesse du modèle de connectivité effective. Ce modèle mérite encore validation à l'aide de modèles animaux (Dotson et al. 2015, De Curtis et al. 2016) ou de modèles avec un plus grand nombre de patients (David et al. 2013, Entz et al. 2014). Nous ne pouvons pas exclure que la comparaison d'un nombre plus élevé de patients, séparés en différents groupes sémiologiques, pourrait révéler différentes caractéristiques de connectivité effective pour certaines connexions au sein du lobe temporal (Buser et al. 1971, Buser et Bancaud 1983), ce qui représenterait une perspective clinique de notre modèle.

CONCLUSION

Nous avons analysé la connectivité effective au sein du lobe temporal par trois caractéristiques des CCEPs, l'occurrence, l'amplitude et la latence du pic N1. En délimitant le lobe temporal en onze régions d'intérêt, selon des repères anatomiques tels que les sulci et gyri, nous avons appliqué des mesures de la théorie des graphes sur les matrices de connectivité effective construites. Nous avons décrit et comparé les indices fonctionnels du transfert de l'information pour chaque caractéristique donnée des CCEPs.

Ces caractéristiques électrophysiologiques ont révélé des aspects différents et complémentaires de l'organisation effective du lobe temporal, en plus d'une certaine cohérence pour la région d'intérêt la plus centrale (le cortex rhinal) et la moins centrale (le gyrus temporal supérieur) du lobe temporal. L'amygdale et l'hippocampe étaient fortement représentés respectivement par les matrices d'occurrence et d'amplitude. L'amygdale et le cortex rhinal ont montré les connectivités effectives les plus étendus du lobe temporal. L'hippocampe antérieur agissait comme un amplificateur de l'information et redistribuait cette amplification vers les structures limbiques. Cette caractéristique d'amplification a contribué à observer une distribution de probabilité de Pareto des amplitudes des pics N1 des CCEPs. Cet indice nous a permis de discuter une organisation fonctionnelle auto-organisée de manière critique des synchronies des populations de neurones au sein du lobe temporal ainsi qu'une implication fonctionnelle du lobe temporal médial lors de tâches perceptives, notamment lors de tâches de discrimination complexe.

D'après l'occurrence des CCEPs, la modularité spectrale de Newman a extrait deux modules au sein lobe temporal à partir des occurrences, qui représentent les ensembles de structures médiales ventrales et latérales polaires. Cette mesure de ségrégation fonctionnelle a également extrait à partir des amplitudes un groupe de structures médiales contenant l'amygdale, le cortex rhinal et l'hippocampe, représentant le système de la mémoire déclarative. Pris ensembles, ces indices de modularité ont suggéré une dualité perceptivo-mnésique des structures ventrales et du gyrus parahippocampique postérieur. A partir de la caractéristique de latence des CCEPs, la modularité spectrale de Newman n'a pas extrait de ségrégation fonctionnelle. Ceci nous a permis de discuter un transfert de l'information électrophysiologique homéostatique à l'échelle macroscopique du lobe temporal, qui pourrait être inscrit dans l'hypothèse du binding temporel.

L'information du flux d'information latéral ciblait le pôle temporal avant d'atteindre de manière rapide l'amygdale et le complexe cortex rhinal / hippocampe antérieur. Aussi le gyrus fusiforme antérieur est apparu comme une voie duale du transfert de l'information électrophysiologique opérant à la fois en transfert feed-forward et feedback entre les structures médiales et le néocortex. Aussi, le gyrus parahippocampique postérieur recevait de fortes influences du module médial notamment via l'hippocampe postérieur et influençait les structures ventrales.

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier Olivier David, David Rudrauf, Bruno Rossion, Jacques Jonas, Laurent Koessler, Marmaduke Woodman, Patrick Chauvel, Jean-Michel Badier, Sophie Colnat-Coulbois, Jean-Pierre Vignal, Emmanuel Barbeau, Catherine Liégeois-Chauvel et Hervé Vespignani pour leurs précieuses et utiles discussions.

Je suis également très reconnaissant envers Valérie Louis-Dorr et Janis Hofmanis pour leur aide dans la simulation des stimulations et l'automatisation de la procédure de traitement du signal.

Je remercie l'ensemble des cliniciens et des patients du service de neurologie du CHU Central de Nancy qui ont participé aux acquisitions.

Je remercie mes co-directeur Louis-Georges Maillard et Christian-Georges Bénar qui m'ont fait confiance et qui m'ont toujours soutenu.

Je remercie Vincent Laprèvote et Raymund Schwan pour m'avoir fait confiance dans mon travail pour leur protocole de recherche « CAnnabis USe And MAgnocellular Processing » (CAUSAMAP) pour lequel j'ai été rémunéré, ce qui m'a permis d'élaborer cette thèse en parallèle. Je remercie également les infirmières Christine Camagnoni et Béatrice Vautrin qui m'ont épaulé dans les acquisitions EEG pour ce protocole, et qui rayonnent par leur professionnalisme et leur bonne humeur contagieuse.

Je remercie mes collègues Vincent Monfort, Madelyne Klein, Hélène Brissart, Thomas Schwitzer, Pedro Enersto García Rodríguez et Alain Delconte qui sont devenus des amis pendant cette thèse et qui m'ont fait partager leurs passions.

Je remercie mes amis de longue date Nicole Voges, Johannes Hausmann, Pascale Quilichini, François Guimont, Guillaume Brundaller, Laurent Roumeas et Nicolas Massing qui m'ont aidé via de nombreuses manières durant cette thèse et qui font partie de ma personnalité.

Je remercie les membres de ma famille, en particulier Mireille Krieg, Frédéric Krieg, Frédéric Krieg (mon frère), Victoria et Michel Adam, Evelyne Yourkoff et Ghislaine Soulier pour leur soutien indéfectible autant moral que financier et sans qui ce travail n'aurait pas abouti. Je remercie également les personnes qui les accompagnent et qui les rendent heureux.

Je souhaite terminer ces remerciements par deux citations qui m'ont aidé à persévérer dans ce travail :

« Unfortunately, no one can be told what The Matrix is. You have to see it for yourself. », Morpheus, *The Matrix*, 1999.

« So remember, It's better to burn out than fade away. », Kurt Cobain, *Letter to Boddah*, 1994.

REFERENCES

- Achard S., Bullmore E., 2007. Efficiency and cost of economical brain functional network. *PLoS Comput. Biol.* 3, e17.
- Adolphs R., Tranel D., Damasio H., Damasio A.R., 1995. Fear and the Human Amygdala. *J. Neurosci.* 15(9), 5879-5891.
- Aggleton J.P., Burton M.J., Passingham R.E., 1980. Cortical and subcortical afferents to the amygdala of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Brain Res.* 190(2), 347-368.
- Almashaikhi T., Rheims S., Jung J., Ostrowsky-Coste K., Montavont A., De Bellescize J., Arzimanoglou A., Keo Kosal P., Guenot M., Bertrand O., Ryvlin P., 2014b. Functional connectivity of insular efferences. *Hum. Brain Map.* 35, 5279-5294.
- Almashaikhi T., Rheims S., Ostrowsky-Coste K., Montavont A., Jung J., De Bellescize J., Arzimanoglou A., Keo Kosal P., Guénot M., Bertrand O., Ryvlin P., 2014a. Intra-insular Functional Connectivity in Human. *Hum. Brain Mapp.* 35, 2779-2788.
- Amaral D.G., Behnia H., Kelly J.L., 2003. Topographic organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the macaque monkey. *Neuroscience* 118, 1099-1120.
- Andersen P., 1959. Interhippocampal impulses. I. Origin, course and distribution in cat, rabbit and rat. *Acta Physiol. Scand.* 47, 63-90.
- Andreasen M., Lambert J. D. C., 1999. Somatic amplification of distally generated subthreshold EPSPs in rat hippocampal pyramidal neurones. *J. of Physiol.* 519(1), 85-100.
- Ansari-Asl K., Senhadji L., Bellanger J.-J., Wendling F., 2006. Quantitative evaluation of linear and nonlinear methods characterizing interdependencies between brain signals. *Physical Review E* 74, 031916. (doi:10.1103/PhysRevE.74.031916).
- Auzias G., Brun L., Deruelle C., Coulon O., 2015. Deep sulcal landmarks: algorithmic and conceptual improvements in the definition and extraction of sulcal pits. *NeuroImage* 111, 12-25.
- Babiloni C., Bares M., Vecchio F., Brazdil M., Jurak P., Moretti D.V., Ubaldi A., Rossini P.M., Rektor I., 2004. Synchronization of gamma oscillations increases functional connectivity of human hippocampus and inferior-middle temporal cortex during repetitive visuomotor events. *Eur. J. Neurosci.* 19(11), 3088-3098.
- Bakker R., Wachtler T., Diesmann M., 2012. CoCoMac 2.0 and the future of tract-tracing databases. *Front Neuroinform.* 6: 30. doi: 10.3389/fninf.2012.00030
- Bancaud J., Talairach J., 1973. Methodology of stereo EEG exploration and surgical intervention in epilepsy. *Rev. Otoneuroophthalmol.* 45(4), 315-328.
- Bancaud J., Talairach J., Morel P., Bresson M., Bonis A., Geier S., Hemon E., Buser P., 1974. "Generalized" epileptic seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 37(3), 275-282.
- Bannerman D.M., Sprengel R., 2007. Remembering the subtle differences. *Science* 317(5834), 50-51.
- Barbeau E.J., Taylor M.J., Regis J., Marquis P., Chauvel P., Liégeois-Chauvel C., 2008. Spatio temporal dynamic of face recognition. *Cereb. Cortex.* 18, 997-1009.

- Barbeau E., Wendling F., Régis J., Duncan R., Poncet M., Chauvel P., Bartolomei F., 2005. Recollection of vivid memories after perirhinal region stimulations: synchronization in the theta range of spatially distributed brain areas. *Neuropsychologia* 43 ,1329-1337.
- Barense M.D., Henson R.N.A., Lee A.C.H., Graham K.S., 2010. Medial temporal lobe activity during complex discrimination of faces, objects, and scenes: effects of viewpoint. *Hippocampus* 20, 389-401.
- Barense M.D., Bussey T.J., Lee A. C.H., Rogers T.T., Davies R.R., Saksida L.M., Murray E.A., Graham K.S., 2005. Functional specialization in the human medial temporal lobe. *The Journal of Neuroscience*, 25(44), 10239-10246.
- Bartesaghi R., Gessi T., Sperti L., 1989. Electrophysiological analysis of the hippocampal projections to the entorhinal area. *Neuroscience* 30(1), 51-62.
- Bartolomei F., Barbeau E., Gavaret M., Guye M., McGonigal A., Régis J., Chauvel P., 2004. Cortical stimulation study of the role of rhinal cortex in déjà vu and reminiscence of memories. *Neurology* 63(5), 858-864.
- Bartolomei F., Barbeau E., Nguyen T., McGonigal A., Régis J., Chauvel P., Wendling F., 2012. Rhinal-hippocampal interactions during déjà vu. *Clinical Neurophysiology* 123, 489-495.
- Bastos A.M., Schoffelen J.M., 2016. A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Front. Syst. Neurosci.* 9(175).
- Baumann N., Pham-Dinh D., 2001. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol. Rev.* 81(2), 871-927.
- Baxter M.G., 2009. Involvement of medial temporal lobe structures in memory and perception. *Neuron* (61), 667-677.
- Becker H.C., Founds W.L., Peacock S.M., Heath R.G., Llewellyn R.C., Mickle W.A., 1957. A roentgenographic stereotaxic technique for implanting and maintaining electrodes in the brain of man. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 9(3), 533-543.
- Benabid A.L., 2003. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13(6), 696-706.
- Benarroch E.E., 2015. The amygdalae: functional organization and involvement in neurologic disorders. *Neurology* 84, 1-11.
- Bentin S., Allison T., Puce A., Perez E., McCarthy G., 1996. Electrophysiological studies of face perception in humans. *J. Cogn. Neurosci.* 8(6), 551-565.
- Berger H., 1929. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nerven Krankheiten* 87, 527–570.
- Bernstein J., 1912. *Elektrobiologie: Die Lehre von den elektrischen Vorgängen im Organismus auf moderner Grundlage dargestellt.* Braunschweig: Vieweg.
- Bi G.Q., Poo M.M., 1998. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *The J. of Neurosci.* 18(24), 10464-10472.
- Bickart K.C., Dickerson B.C., Barrett L.F., 2014. The amygdala as a hub in brain networks that support social life. *Neuropsychologia* 63, 235-248.
- Biella G., Uva L., De Curtis M., 2001. Network activity evoked by neocortical stimulation in area 36 of the guinea pig perirhinal cortex. *J. Neurophysiol.* 86, 164-172.

- Biella G., Uva L., De Curtis M., 2002. Propagation of neuronal activity along the neocortical-perirhinal-entorhinal pathway in the guinea pig. *J. Neurosci.* 22, 9972-9979.
- Boatman-Reich D., Franaszczuk P.J., Korzeniewska A., Caffo B., Ritzl E.K., Colwell S., Crone N. E., 2010. Quantifying Auditory Event-Related Responses in Multichannel Human Intracranial Recordings. *Front Comput Neurosci.* 4(4).
- Bonnevie T., Dunn B., Fyhn M., Hafting T., Derdikman D., Kubie J.L., Roudi Y., Moser E.I. Moser M.B., 2013. Grid cells require excitatory drive from the hippocampus. *Nature Neurosci.* 16(3), 309-317.
- Borchers S., Himmelbach M., Logothetis N., Karnath H.O., 2012. Direct electrical stimulation of human cortex - the gold standard for mapping brain functions? *Nature Reviews Neurosci.* 13, 63-69.
- Brodman K., 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*, Leipzig, Johann Ambrosius Bart.
- Budd J.L.M., Kisvárdy Z.F., 2012. Communication and wiring in the cortical connectome. *Front. Neuroanat.* 6(42), 1-23.
- Budd J.M.L., Kovács K., Ferecskó A.S., Buzás P., Eysel U.T., Kisvárdy Z.F., 2010. Neocortical axon arbors trade-off material and conduction delay conservation. *PLoS Comput. Biol.* 6(3): e1000711. doi:10.1371/journal.pcbi.1000711
- Bullmore E., Sporns O., 2009. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neurosci.* 10, 186-198.
- Buser P., Bancaud J., 1983. Unilateral connections between amygdala and hippocampus in man. A study of epileptic patients with depth electrodes. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 55(1), 1-12.
- Buser P., Bancaud J., Talairach J., 1971. Electrophysiological studies on the limbic system with multiple multilead stereotaxic electrodes in epileptic patients. Proceedings of a symposium held in Paris at Faculté des Sciences, Reprinted from *Int. Congress Series n°253, Excerpta Medica, Amsterdam.*
- Buchsbaum M.S., Silverman J., 1968. Stimulus intensity control and the cortical evoked response. *Psychosom. Med.* (30), 12-22.
- Bussey T.J., Saksida L.M., 2002. The organization of visual object representations: a connectionist model of effects of lesions in perirhinal cortex. *European J. of Neurosci.* 15, 355-364.
- Bussey T.J., Saksida L.M., 2005. Object memory and perception in the medial temporal lobe: an alternative approach. *Current Opinion in Neurobiology* 15, 730-737.
- Bussey T.J., Saksida L.M., 2007. Memory, Perception, and the Ventral Visual-Perirhinal-Hippocampal Stream: Thinking Outside of the Boxes. *Hippocampus* 17, 898-908.
- Bussey T.J., Saksida L.M., Murray E.A., 2003. Impairments in visual discrimination after perirhinal cortex lesions: testing 'declarative' vs. 'perceptual-mnemonic' views of perirhinal cortex function. *Eur. J. of Neurosci.* 17(3), 649-660.
- Bussey T.J., Saksida L.M., Murray E.A., 2006. Perirhinal cortex and feature-ambiguous discriminations. *Learn. Mem.* 13, 103-105.
- Buzsáki G., 1996. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex* 6, 81-92.
- Buzsáki G., 2006. *Rhythms of the brain*. Oxford University Press.
- Canto C.B., Wouterlood F.G., Witter M.P. 2008. What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plasticity*, Article ID 381243, 18 pages. doi:10.1155/2008/381243

- Carr M.F., Jadhav S.P., Frank L.M., 2011. Hippocampal replay in the awake state: a potential substrate for memory consolidation and retrieval. *Nature Neurosci.* 14(2) Review.
- Catani M., Thiebaut de Shotten M., 2008. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 44, 1105-1132.
- Catenoix H., Magnin M., Guénot M., Isnard J., Mauguière F., Ryvlin P., 2005. Hippocampal-orbitofrontal connectivity in human: an electrical stimulation study. *Clin. Neurophysiol.* 116(8), 1779-1784.
- Catenoix H., Magnin M., Mauguière F., Ryvlin P., 2011. Evoked potential study of hippocampal efferent projections in the human brain. *Clin. Neurophysiol.*, doi:10.1016/j.clinph.2011.05.007.
- Caune V., Ranta R., Le Cam S., Hofmanis J., Maillard L., Koessler L., Louis-Dorr V., 2014. Evaluating dipolar source localization feasibility from intracerebral SEEG recordings. *NeuroImage* 98, 118-133. DOI:10.1016/j.neuroimage.2014.04.058
- Chabardès S., Kahane P., Minotti L., Tassi L., Grand S., Hoffmann D., Benabib A.L., 2005. The temporopolar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures. *Brain* 128, 1818-1831.
- Chauchard P., 1960. A propos du Cinquantenaire de la Chronaxie : l'importance de l'œuvre de Louis Lapicque en Neurophysiologie. *Revue d'histoire des sciences et de leurs applications*, 13(3), 247-258.
- Chauvel P., Landré E., Trottier S., Vignal J.P., Biraben A., Devaux B., Bancaud J., 1993. Electrical stimulation with intracerebral electrodes to evoke seizures. *Adv. Neurol.* 63, 115-121.
- Chen X., Guo Y., Feng J., Liao Z., Li X., Wang H., Li X., He J., 2013. Encoding and retrieval of artificial visuoauditory memory traces in the auditory cortex requires the entorhinal cortex. *J. Neurosci.* 33(24), 9963-9974.
- Clark R.E., Broadbent N. J., Squire L.R., 2005. Impaired remote spatial memory after hippocampal lesions despite extensive training beginning early in life. *Hippocampus* 15(3), 340-346. doi:10.1002/hipo.20076.
- Conner C.R., Ellmore T., DiSano M.A., Pieters T.A., Potter A., Tandon N., 2011. Anatomic and electro-physiologic connectivity of the language system: a combined DTI-CCEP study. *Comput. Biol. Med.* 41(12), 1100-1109.
- Creutzfeldt O.D., Watanabe S., Lux H.D., 1966. Relations between eeg phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 20, 1-18.
- D'Arsonval A., 1891. Action physiologique des courants alternatifs. *CR Soc. Biol.* 43, 283-286.
- Damadian R., 1971. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 171 (3976), 1151-1153.
- Damasio A.R., *Le Sentiment même de soi : corps, émotions, conscience*, Paris, Odile Jacob, 1999.
- David O., Bastin J., Chabardès S., Minotti L., Kahane P., 2010. Studying network mechanisms using intracranial stimulation in epileptic patients. *Front. In Syst. Neurosci.* 4(148), 1-10.
- David O., Cosmelli D., Friston K. J., 2004. Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model. *NeuroImage* 21, 659-673.
- David O., Job A.S., De Palma L., Hoffmann D., Minotti L., Kahane P., 2013. Probabilistic functional tractography of the human cortex. *Neuroimage* 80, 307-317.
- David O., Woźniak A., Minotti L., Kahane P., 2008. Preictal short-term plasticity induced by intracranial 1Hz stimulation. *Neuroimage* 39, 1633-1646.

- Davis H., 1964. Enhancement of evoked cortical potentials in humans related to a task requiring a decision. *Science* 145(3628), 182-183.
- Davis H., Davis P.A., Loomis A.L., Harvey E.N., Hobart G., 1939. Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. *J. of Neurophysiol.* 2(6), 500-514.
- Davis P.A., 1939. Effects of acoustic stimuli on the waking human brain. *J. of Neurophysiol.* 2(6), 494-499.
- De Curtis M., Librizzi L., Uva L., 2016. The in vitro isolated whole guinea pig brain as a model to study epileptiform activity patterns. *J. Of Neurosci. Meth.* 260, 83-90.
- De Curtis M., Paré D., 2004. The rhinal cortices: a wall of inhibition between the neocortex and the hippocampus. *Progr. in Neurobiol.* 74, 101-110.
- Delgado J.M.R., 1964. Free Behavior and Brain Stimulation. *Int. Rev. of Neurobiol.* 6, 349-449.
- Delgado J.M.R., 1971. *Physical Control of the Mind - Toward a Psychocivilized Society.* Harper Colophon books.
- Delgado J.M.R., Hamlin H., 1954. Surface and depth electrography of the frontal lobes in conscious patients. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 8(3), 371-384.
- Delorme A., Makeig S., 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosci. Methods.* 134(1), 9-21.
- Delorme A., Miyakoshi M., Jung T.P., Makeig S., 2015. Grand average ERP-image plotting and statistics: A method for comparing variability in event-related single-trial EEG activities across subjects and conditions. *J. of Neurosci. Meth.* 250, 3-6.
- De Villers-Sidani E., Tahvildari B., Alonso A., 2004. Synaptic activation patterns of the perirhinal-entorhinal inter-connections. *Neuroscience* 129, 255-265.
- Destrieux C., Fischl B., Dale A., Halgren E., 2010. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage* 53(1), 1-15.
- Dotson N.M., Goodell B., Salazar R.F., Hoffman S.J., Gray C.M., 2015. Methods, caveats and the future of large-scale microelectrode recordings in the non-human primate. *Front. Syst. Neurosci.* 9(149).
- Duvernoy H.M., Tamraz J., Guyot J., Cabanis E.A., Iba-Zizen M. T., Vannson J.L., 1992. *Le cerveau humain: surface, coupes series tridimensionnelles et IRM.* Springer.
- Düzel E., Yonelinas A.P., Mangun G.R., Heinze H.J., Tulving E., 1997. Event-related brain potential correlates of two states of conscious awareness in memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 5973-5978.
- Eichenbaum H., Cohen N.J., 2001. *From conditioning to conscious recollection.* New York: Oxford University Press.
- Eichenbaum H., Yonelinas A.R., Ranganath C., 2007. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 123-152. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328.
- Enatsu R., Gonzalez-Martinez J., Bulacio J., Kubota Y., Mosher J., Burgess R.C., Najm I., Nair D.R., 2015a. Connections of the limbic network: a corticocortical evoked potentials study. *Cortex* 62, 20-33.
- Enatsu R., Gonzalez-Martinez J., Bulacio J., Mosher J.C., Burgess R.C., Najm I., Nair D.R., 2015b. Connectivity of the frontal and anterior insular network: a cortico-cortical evoked potential study. *J. Neurosurgery*, 125(1), 90-101.

Enatsu R., Jin K., Elwan S., Kubota Y., Piao Z., O'Connor T., Horning K., Burgess R.C., Bingaman W., Nair D.R., 2012b. Correlations between ictal propagation and response to electrical cortical stimulation: a cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Res.* 101(1-2), 76-87.

Enatsu R., Kubota Y., Kakisaka Y., Bulacio J., Piao Z., O'Connor T., Horning K., Mosher J., Burgess R.C., Bingaman W., Nair D.R., 2013a. Reorganization of posterior language area in temporal lobe epilepsy: a cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy Res.* 103(1), 73-82.

Enatsu R., Matsumoto R., Piao Z., O'Connor T., Horning K., Burgess R.C., Bulacio J., Bingaman W., Nair D.R., 2013b. Cortical negative motor network in comparison with sensorimotor network: a cortico-cortical evoked potential study. *Cortex* 49(8), 2080-2096.

Enatsu R., Piao Z., O'Connor T., Horning K., Mosher J., Burgess R., Bingaman W., Nair D., 2012a. Cortical excitability varies upon ictal onset patterns in neocortical epilepsy: a cortico-cortical evoked potential study. *Clin Neurophysiol.* 123(2), 252-60.

Engel A.K., Singer W., 2001. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn. Sci.* 5(1), 16-25.

Entz L., Tóth E., Corey J. Keller C.J., Bickel S., Groppe D.M., Fabó D., Kozák L.R., Erőss L., Ulbert I., Mehta A.D., 2014. Evoked effective connectivity of the human neocortex. *Hum. Brain Mapp.* 35(12), 5736-5753.

Epstein R.A., 2008. Parahippocampal and retrosplenial contributions to human spatial navigation. *Trends in Cogn. Neurosci.* 12(10), 388-396.

Erickson C.A., Jagadeesh B., Desimone R., 2000. Clustering of perirhinal neurons with similar properties following visual experience in adult monkeys. *Nature Neurosci.* 3(11), 1143-1148.

Fan L., Wang J., Zhang Y., Han W., Yu C., Jiang T., 2014. Connectivity-based parcellation of the human temporal pole using diffusion tensor imaging. *Cereb. Cortex* 24, 3365-3378. doi:10.1093/cercor/bht196

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

Fernández G., Tendolkar I., 2006. The rhinal cortex: 'gatekeeper' of the declarative memory system. *Trends in Cognitive Sciences* 10(8), 358-362.

Ferrier D., Wozniak, R.H., 1876. *The Functions of the Brain.* Classics in Psychology. Thoemmes.

Filevich E., Kühn S., Haggard P., 2012. Negative motor phenomena in cortical stimulation: implications for inhibitory control of human action. *Cortex* 48, 1251-1261.

Fingelkurts A.A., Fingelkurts A.A., Kähkönen S., 2005. Functional connectivity in the brain-Is it an elusive concept? *Neurosci. & Behav. Reviews* 28(8), 827-836.

Freese J.L. Amaral D.G., 2006. Synaptic organization of projections from the amygdala to visual cortical areas TE and V1 in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 496, 655-667.

Friston K.J., 1994. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum. Brain Mapp.* 2, 56-78.

Friston K.J., 2011. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connect.* 1(1), DOI: 10.1089/brain.2011.0008

Friston K.J., Harisson L., Penny W., 2003. Dynamic causal modelling. *Neuroimage* 19 (4), 1273-1302.

Fritsch G, Hitzig E., 1870. Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns in: *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin*, 300-332.

Fyhn M., Hafting T., Treves A., Moser M.B., Moser E.I., 2007. Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature* 446, 190-194.

Gasser H.S., Erlander J., 1927. The role played by the sizes of the constituent fibers of a nerve trunk in determining the form of its action potential wave. *Am. J. Physiol.* 80, 522-547.

Geiger M.J., O’Gorman R.L., Klaver P., 2016. Inter-hemispheric connectivity in the fusiform gyrus supports memory consolidation for faces. *Eur. J. of Neurosci.* 43, 1137-1145.

Gerfen C.R., Sawchenko P.E., 1984. An anterograde neuroanatomical tracing method that shows the detailed morphology of neurons, their axons and terminals: immunohistochemical localization of an axonally transported plant lectin, Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). *Brain Res.* 290(2), 219-238.

Gerstner W., Kempter R., van Hemmen J. L., Wagner H. , 1996. A neuronal learning rule for sub-millisecond temporal coding. *Nature* 383, 76-78.

Gilbert C.D., Li W., 2013. Top-down influences on visual processing. *Nature Rev. Neurosci.* 14, 350-363.

Girvan M., Newman M.E.J., 2002. Community structure in social and biological networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99, 7821-7826.

Gordon B., Lesser R.P., Rance N.E., Hart J. Jr, Webber R., Uematsu S., Fisher R.S., 1990. Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75(5), 371-377.

Golden H.L., Nicholas J.M., Yong K.X.X., Downey L.E., Schott J.M., Mummery C.J., Crutch S.J., Warren J.D., 2015. Auditory spatial processing in Alzheimer’s disease. *Brain* 138, 189-202.

Guimerà R., Amaral L.A.N., 2005. Cartography of complex networks: modules and universal roles. *J. Stat. Mech.* P02001, 1-13.

Hafting T., Fyhn M., Molden S., Moser M.B., Moser E.I., 2005. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436(7052), 801-806.

Halgren E., Marinkovic K., Chauvel P., 1998. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 106, 156-164.

Halgren E., Wang C., Schomer D.L., Knake S., Marinkovic K., Wu J., Ulbert I., 2006. Processing stages underlying word recognition in the anteroventral temporal lobe. *NeuroImage* 30(4), 1401-1413.

Hartley T., Bird C.M., Dennis C., Cipolotti L., Husain M., Vargha-Khadem F., Burgess N., 2007. The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. *Hippocampus* 17, 34-48.

Haskins A.L., Yonelinas A.P., Quamme J.R., Ranganath C., 2008. Perirhinal cortex supports encoding and familiarity-based recognition of novel associations. *Neuron* 59(4), 554-560.

Haxby J.V., Grady L.C., Horwitz B., Ungerleider L.G., Mishkin M., Carson R.E., Herscovitch P., Mark B. Schapiro M.B., Rapoport S.I., 1991. Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA* 88, 1621-1625.

He Y., Evans A., 2010. Graph theoretical modeling of brain connectivity. *Curr. Opin. In Neurol.* 23, 341-350.

Heath R.G., 1963. Electrical self-stimulation of the brain in man. *Am. J. of Psychiat.* 120, 571-577.

Heath R.G., John S., Foss O., 1961. Stereotaxic biopsy: A method for the study of discrete brain regions of animals and man. *Arch. Neurol.* 4(3), 291-300.

Hebb D.O., 1949. *The organization of behavior*, New York, Wiley.

Herzog A.G., Van Hoesen G.W., 1976. Temporal neocortical afferent connections to the amygdala in the rhesus monkey. *Brain Res.* 115, 57-69.

Hesse J., Gross T., 2014. Self-organized criticality as a fundamental property of neural systems. *Front. Syst. Neurosci.* 8(166), 1-14.

Hintzman D.L., 1988. Judgments of frequency and recognition memory in a multiple-trace memory model. *Psychological Rev.* 95(4), 528-551.

Hjorth-Simonsen A., Jeune B., 1972. Origin and termination of the hippocampal perforant path in the rat studied by silver impregnation. *J. Comp. Neurol.* 174, 591-606.

Hofmanis J., Caspary O., Louis-Dorr V., Ranta R., Maillard L., 2013. Denoising depth EEG signals during DBS using filtering and subspace decomposition. *IEEE trans. bio-med. engineering* 60(10).

Hofmanis J., 2013. Contribution to the cerebral forward model by depth electric stimulation and SEEG measurements: application in epilepsy. Thèse Ecole Doctorale IAEM, Université de Lorraine.

Hodgkin A. L., Huxley A. F., 1939. Action potentials recorded from inside a nerve fibre. *Nature* 144 (3651), 710-711.

Hodgkin A.L., Huxley A.F., 1952. Propagation of electrical signals along giant nerve fibers. *Proc. of the Roy.Soc. of London* 140 (899), 177-183.

Holdstock J. S., Hocking J., Notley P., Devlin J. T., Price C. J., 2009. Integrating visual and tactile information in the perirhinal cortex. *Cereb. Cortex* 19, 2993-3000.

Holmes C.J., Hoge R., Collins L., Woods R., Toga A.W., Evans A.C., 1998. Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 22, 324-333.

Horwitz B., 2003. The elusive concept of brain connectivity, *NeuroImage* 19, 466-470.

Huntgeburth S.C., Petrides M., 2012. Morphological patterns of the collateral sulcus in the human brain. *Eur. J. Of Neurosci* 35, 1295-1311.

Hursh J.B., 1939. Conduction velocity and diameter of nerve fibers. *Am. J. Physiol.* 127(131).

Huxley A.F., Stämpfli R., 1949. Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres. *J Physiol.* 108, 315-339.

Iara G. and Petrides M., 2007 Occipital sulci of the Human brain: variability and probability Maps. *The J. of Comparative Neurol.* 501, 243-259.

Insausti R., Amaral D.G., Cowan W.M., 1987. The entorhinal cortex of the monkey: II. cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 264, 356-395.

Insausti R., Amaral D.G., 2008. Entorhinal cortex of the monkey: IV. topographical and laminar organization of cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 509, 608-641.

Iwasaki M., Enatsu R., Matsumoto R., Novak E., Thankappen B., Piao Z., O'Connor R.T., Horning K., Bingaman W., Nair D., 2010. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic Disord.* 12 (4), 292-302.

Izhikevich E., 2006. Polychronization: computation with spikes. *Neural Computation* 18, 245-282.

Jacques C., Witthoft N., Weiner K.S., Foster B.L., Rangarajan V., Hermes D., Miller K.J., Parvizi J., Grill-Spector K., 2016. Corresponding ECoG and fMRI category-selective signals in human ventral temporal cortex. *Neuropsychologia* 83, 14-28.

- Jeneson A., Wixted J. T., Hopkins R.O., Squire L.R., 2012. Visual working memory capacity and the medial temporal lobe. *J. Neurosci.* 32(10), 3584-3589.
- Jonas J., Descoins M., Koessler L., Colnat-Coulbois S., Sauvée M., Guye M., Vignal J.P., Vespignani H., Rossion B., Maillard L., 2012. Focal electrical intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia. *Neuroscience* 222, 281-288.
- Jones D.K., 2008. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex* 44(8), 936-952.
- Kaiser M., Hilgetag C.C., 2006. Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems. *PLoS Comput. Biol.* 2(7): e95. DOI: 10.1371/journal.pcbi.0020095
- Kajiwara R., Takashima I., Mimura Y., Witter M.P., Iijima T., 2003. Amygdala input promotes spread of excitatory neural activity from perirhinal cortex to the entorhinal-hippocampal circuit. *J. Neurophysiol.* 89, 2176-2184.
- Keizer K., Kuypers H. G. J. M., Huisman A. M., Dann O., 1983. Diamidino yellow dihydrochloride (DY.2HCl); a new fluorescent retrograde neuronal tracer, which migrates only very slowly out of the cell. *Brain Research* 51, 179-191. doi:10.1007/BF00237193
- Keller C.J., Bickel S., Entz L., Ulbert I., Milham M.P., Kelly C., Mehta A.D., 2011. Intrinsic functional architecture predicts electrically evoked responses in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108(25), 10308-10313.
- Keller C.J., Bickel S., Honey C.J., Groppe D.M., Entz L., Craddock R.C., Lado F.A., Kelly C., Milham M., Mehta A.D., 2013. Neurophysiological investigation of spontaneous correlated and anticorrelated fluctuations of the BOLD signal. *J. Neurosci.* 33(15), 6333-6342.
- Keller C.J., Honey C.J., Entz L., Bickel S., Groppe D.M., Toth E., Ulbert I., Lado F.A., Mehta A.D., 2014a. Cortico-cortical evoked potentials reveal projectors and integrators in human brain networks. *J. Neurosci.* 34(27), 9152-9163.
- Keller C.J., Honey C.J., Mégevand P., Entz L., Ulbert I., Mehta A.D., 2014b. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Phil. Trans. R. Soc. B* 369: 20130528.
- Kitzbichler M., Smith M., Christensen S., Bullmore E., 2009. Broadband criticality of human brain network synchronization. *PLoS Comput. Biol.* 5:e1000314. doi:10.1371/journal.pcbi.1000314.
- Knijnik L.M., Dussán-Sarria J.A., Rozisky J.R., Torres I.L., Brunoni A.R., Fregni F., Caumo W., 2016. Repetitive transcranial magnetic stimulation for fibromyalgia: systematic review and meta-analysis. *Pain Pract.* 16(3), 294-304.
- Klingler J., Gloor P., 1960. The connections of the amygdala and of the anterior temporal cortex in the human brain. *J. Comp. Neurol.* 115, 333-369.
- Knutson A.R., Hopkins R. O., Squire L.R., 2012. Visual discrimination performance, memory, and medial temporal lobe function. *Proc Natl Acad Sci USA* 109(32): 13106-13111.
- Knutson A.R., Hopkins R.O., Squire L.R., 2013. A pencil rescues impaired performance on a visual discrimination task in patients with medial temporal lobe lesions. *Learn. Mem.* 20, 607-610.
- Koubeissi M.Z., Lesser R.P., Sinai A., Gaillard W.D., Piotr J. Franaszczuk P.J., Crone N.E., 2012. Connectivity between Perisylvian and Bilateral Basal Temporal Cortices. *Cereb. Cortex* 22, 918-925.
- Koganezawa N., Taguchi A., Tominaga T., Ohara S., Tsutsui K.-I., Witter M. P., Iijima T., 2008. Significance of the deep layers of entorhinal cortex for transfer of both perirhinal and amygdala inputs to the hippocampus. *Neurosci. Res.* 61, 172-181.

Kovac S., Kahane P., Diehl B., 2016. Seizures induced by direct electrical cortical stimulation - Mechanisms and clinical considerations. *Clin. Neurophysiol.* 127, 31-39.

Kravitz D.J., Kadharbatcha S.S., Baker C.I., Ungerleider L.G., Mishkin M., 2013. The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends in Cogn. Sciences* 17(1), 26-49.

Krieg W.J.S., 1963. Connections of the cerebral cortex. *Brain Books*.

Krupic J., Bauza M., Burton S., Barry C., O'Keefe J., 2015. Grid cell symmetry is shaped by environmental geometry. *Nature* 518, 232-235. doi:10.1038/nature14153

Kubota Y., Enatsu R., Gonzalez-Martinez J., Bulacio J., Mosher J., Burgess R.C., Nair D.R., 2013. In vivo human hippocampal cingulate connectivity: A corticocortical evoked potentials (CCEPs) study. *Clin. Neurophysiol.* 124(8), 1547-1556.

Kuypers H.G.J.M., Huisman A.M., 1984. Fluorescent neuronal tracers, *Adv. Cellular. Neurobiol.* 5, 307-340.

Lacruz M.E., García Seoane J.J., Valentin A., Selway R., Alarcón G., 2007. Frontal and temporal functional connections of the living human brain. *Eur. J. Of Neurosci.* 26, 1357-1370.

Lacuey N., Zonjy B., Kahriman E.S., Kaffashi F., Miller J., Lüders H.O., 2015. Functional connectivity between right and left mesial temporal structures. *Brain Struct. Funct.* 220, 2617-2623.

Lahnakoski J.M., Glerean E., Salmi J., Jääskeläinen I.P., Sams M., Hari R., Nummenmaa L., 2012. Naturalistic fMRI mapping reveals superior temporal sulcus as the hub for the distributed brain network for social perception. *Front. In Hum. Neurosci.* 6(223).

Lapicque L., 1925. *La Chronaxie en théorie et dans la pratique médicale.* Masson.

Larson-Prior L.J., Power J.D., Vincent J.L., Nolan T.S., Coalson R.S., Zempel J., Snyder A.Z., Schlaggar B.L., Raichle M.E., Petersen S.E., 2011. Modulation of the brain's functional network architecture in the transition from wake to sleep. *Prog. Brain Res.* 193. doi:10.1016/B978-0-444-53839-0.00018-1.

Latora V., Marchiori M., 2001. Efficient behavior of small-world networks. *Phys. Rev. Lett.* 87, 198701.

Laughlin S.B., Sejnowski T.J., 2003. Communication in neuronal networks. *Science* 301(5641), 1870-1874.

Le Bihan D., Breton E. 1985. Imagerie de diffusion in-vivo par résonance magnétique nucléaire. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 301 (15), 1109–1112.

Le Bihan D., Breton E., Lallemand D., Grenier P., Cabanis E., Laval-Jeantet M., 1986. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161 (2), 401-407.

LeDoux J., 2003. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell. Mol. Neurobiol.* 23, 727-738.

Leksell L., 1949. A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery, *Acta. Chir. Scand.*, 229-233.

Leutgeb J.K., Leutgeb S., Moser M.B., Moser E.I., 2007. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science* 315, 961-966.

Levy D.A., Shrager Y., Squire L.R., 2005. Intact visual discrimination of complex and feature-ambiguous stimuli in the absence of perirhinal cortex. *Learn Mem.* 12(1), 61-66.

Levy W.B., Steward O., 1983. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience* 8(4), 791-797.

- Li X., Yu K., Zhang Z., Sun W., Yang Z., Feng J., Chen X., Liu C.H., Haitao Wang H., Yi Ping Guo Y.P., Jufang He J., 2014. Cholecystokinin from the entorhinal cortex enables neural plasticity in the auditory cortex. *Cell Research* 24, 307-330.
- Lichtman J.W., Purves D., 1985. Cell marking with horseradish peroxidase. *Principles of neural development*. Sunderland, Mass: Sinauer Associates.
- Liégeois-Chauvel C., Bénar C., Krieg J., Delbé C., Chauvel P., Giusiano B., Bigand E., 2014. How functional coupling between the auditory cortex and the amygdala induces musical emotion: A single case study. *Cortex* 60, 82-93.
- Logothetis N.K., Augath M., Murayama Y., Rauch A., Sultan F., Goense J., Oeltermann A., Merkle H., 2010. The effects of electrical microstimulation on cortical signal propagation. *Nature Neurosci.* 13(10), 1283-1291.
- Logothetis N.K., Kayser C., Oeltermann A., 2007. In vivo measurement of cortical impedance spectrum in monkeys: implications for signal propagation. *Neuron* 55, 809-823.
- Lømø T., 1971. Patterns of activation in a monosynaptic cortical pathway: The perforant path input to the dentate area of the hippocampal formation. *Exp. Brain Res.* 12(1), 18-45.
- López-Aguado L., Ibarz J. M., Herreras O., 2001. Activity-dependent changes of tissue resistivity in the CA1 region in vivo are layer-specific: modulation of evoked potentials. *Neuroscience* 108(2), 249-262.
- Lorente de Nó R., 1933. Studies of the structure of the cerebral cortex. I. The area entorhinalis. *J. Psychol. Neurol.* 45, 381-438.
- Lorente de Nó R., 1934. Studies of the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. *J. Psychol. Neurol.* 46, 113-177.
- Lorente de Nó R., 1935a. The synaptic delay of the motoneurons. *Am. J. Physiol.* 111, 272-282.
- Lorente de Nó R., 1935b. The refractory period of the motoneurons. *Am. J. Physiol.* 111, 283-288.
- Lorente de Nó, R. 1935c. The effect of an antidromic impulse on the response of the motoneurone. *Am. J. Physiol.* 112, 595-609.
- Lorente de Nó, R., 1938a. Limits of variation of the synaptic delay of motoneurons. *J Neurophysiol.* 1, 187-194.
- Lorente de Nó R., 1938b. Synaptic stimulation of motoneurons as a local process. *J. Neurophysiol.* 1, 195-206.
- Lorente de Nó R., 1939. Transmission of Impulses through Cranial Motor Nuclei. *Journal of Neurophysiology* 2: 402-464.
- Lorente de Nó R., 1947a. A study of nerve physiology. *Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research. Part I.* 131, 1-496.
- Lorente de Nó R., 1947b. A study of nerve physiology. *Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research. Part II.* 132, 1-548.
- MacKay D.M., Fiorentini A., 1966. Evoked potentials correlated with a visual anomaly. *Nature* 209(5025), 787-789.
- Maillard L.G., Barbeau E.J., Baumann C., Koessler L., Bénar C., Chauvel P., Liégeois-Chauvel C., 2010. From perception to recognition memory: time course and lateralization of neural substrates of word and abstract picture processing. *J. Of Cogn. Neurosci.* 23(4), 782-800.
- Mainen Z.F., Sejnowski T.J., 1995. Reliability of spike timing in neocortical neurons. *Science* 268(5216), 1503-1506.

Manns J.R., Hopkins R.O., L.R. Squire, 2003. Semantic Memory and the Human Hippocampus. *Neuron* 38, 127-133.

Maris E., Oostenveld R., 2007. Nonparametric statistical test of EEG- and MEG-data. *J. Of Neurosci. Meth.* 164, 177-190.

Markov N.T., Ercsey-Ravasz M., Van Essen D.C., Knoblauch K., Toroczkai Z., Kennedy H., 2013. Cortical high density counterstream architecture. *Science* 342, 1238406.

Markram H., Lübke J., Frotscher M., Sakmann B., 1997. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275, 213-215.

Matsumoto R., Nair D.R., Ikeda A., Fumuro T., LaPresto E., Mikuni N., Bingaman W., Miyamoto S., Fukuyama H., Takahashi R., Najm I., Shibasaki H., Lüders H.O., 2012. Parieto-Frontal Network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2856-2872.

Matsumoto R., Nair D.R., LaPresto E., Mikuni N., Najm I., Bingaman W., Shibasaki H., Lüders H.O., 2004. Functional connectivity in the language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 127, 2316-2330.

Matsumoto R., Nair D.R., LaPresto E., Mikuni N., Najm I., Bingaman W., Shibasaki H., Lüders H.O., 2007. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 130, 181-197.

McIntyre C. C., Savasta M., Kerkerian-Le Goff L., Vitek J. L., 2004. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin. Neurophysiol.* 115, 1239-1248.

McHugh T., Jones M.W., Quinn J.J., Balthasar N., Coppari R., Elmquist J.K., Lowell B.B., Fanselow M.S., Wilson M.A., Tonegawa S., 2007. Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science* 317, 94-99.

Merboldt K., Hanicke W., Frahm J. 1985. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes. *J. of Magn. Resonance* 64 (3), 479-486.

Mesulam M.M., 1978. Tetramethyl benzidine for horseradish peroxidase neurohistochemistry: a non-carcinogenic blue reaction-product with superior sensitivity for visualizing neural afferents and efferents. *J. Histochem. Cytochem.* 26(2), 106-117.

Scoville W.B. and Milner B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 20(1), 11-21.

Mishkin M., Ungerleider L., 1982. Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behav. Brain Res.* 6, 57-77.

Moan C.E., Heath R.G., 1972. Septal stimulation for the initiation of heterosexual activity in a homosexual male. *J. of Behav. Therapy and Exp. Psychiat.* 3, 23-30.

Moser E.I., Kropff E., Moser M.B., 2008. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 69-89.

Moser E.I., Roudi Y., Witter M.P., Kentros C., Bonhoeffer T., Moser M.B., 2014. Grid cells and cortical representation. *Nature. Rev. Neurosci* 15, 466-481.

Muñoz M., Insausti R., 2005. Cortical efferents of the entorhinal cortex and the adjacent parahippocampal region in the monkey (*Macaca fascicularis*). *Eur. J. of Neurosci.* 22, 1368-1388.

Murray E.A., Bussey T.J., 1999. Perceptual-mnemonic functions of the perirhinal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 3(4), 142-151.

Murray E.A., Bussey T.J., Saksida L.M., 2007. Visual Perception and Memory: A New View of Medial Temporal Lobe Function in Primates and Rodents. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 99-122.

Murray E.A., Wise S.P., 1996. Role of the hippocampus plus subjacent cortex but not amygdala in visuomotor conditional learning in rhesus monkeys. *Behav. Neurosci.* 110, 1261-1270.

Nathan S.S., Sinha S.R., Gordon B., Lesser R.P., Thakor N.V., 1993. Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebellar cortex. *Electroenceph. and Clin. Neurophysiol.* 86, 183-192.

Naya Y., 2016. Declarative association in the perirhinal cortex. *Neurosci. Res.* (in press).

Naya Y., Sakai K., Miyashita Y., 1996. Activity of primate inferotemporal neurons related to a sought target in pair-association task. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 2664-2669.

Newman E.A., 2003. New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. *Trends in Neurosci.* 26(10), 536-542.

Newman M.E.J., 2005. Power laws, pareto distributions and zipf's law. *Contemp. Phys.* 46(5), 323-351.

Newman M. E. J., 2006. Modularity and community structure in networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103(23), 8577-8582.

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, 171-175.

Olds J., Milner P., 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 47, 419-427.

Olds J., 1955. "Reward" from brain stimulation in the rat. *Science* 122(878).

Paller K.A. and McCarthy G, 2002. Field potentials in the human hippocampus during the encoding and recognition of visual stimuli. *Hippocampus* 12, 415-420.

Pascual B., Masdeu J.C., Hollenbeck M., Makris N., Insausti R., Ding S.-L., Dickerson B.C., 2015. Large-scale brain networks of the Human left temporal pole: a functional connectivity MRI study. *Cereb. Cortex* 25, 680-702. doi:10.1093/cercor/bht260.

Pelletier J. G., Apergis J., Paré D., 2004. Low-probability transmission of neocortical and entorhinal impulses through the perirhinal cortex. *J. Neurophysiol.* 91, 2079-2089.

Pelletier J. G., Apergis-Schoute J., Paré D. 2005. Interaction between amygdala and neocortical inputs in the perirhinal cortex. *J. Neurophysiol.* 94, 1837-1848.

Pelletier J. G., Paré D., 2002. Uniform range of conduction times from the lateral amygdala to distributed perirhinal sites. *J. Neurophysiol.* 87, 1213-1221.

Penfield W., Boldrey E., 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60(4).

Penfield W., Rasmussen T., 1950. *The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function.* New York: Hafner.

Pfister R., Schwarz K.A, Janczyk M., Dale R., Freeman J.B., 2013. Good things peak in pairs: a note on the bimodality coefficient. *Front. Psychol.* 4(700), 1-4.

Plateau J., 1872. Sur la mesure des sensations physiques et sur la loi qui relie l'intensité de ces sensations à l'intensité de la cause excitante. *Bull. Ac. Sc. Belg.* (33), 376-388.

- Potter M. C., 1976. Short-term conceptual memory for pictures. *Journal of Experimental Psychology. Human Learning and Memory* 2(5), 509-522.
- Powell H.W.R., Guye M., Parker G.J.M., Symms M.R., Boulby P., Koeppe M.J., Barker G.J., Duncan J.S., 2004. Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyrus. *NeuroImage* 22, 740-747.
- Quian Quiroga R., Kraskov A., Kreuz T., Grassberger P., 2002. Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals. *Physical Review E* 65, 041903. (doi:10.1103/PhysRevE.65.041903).
- Ramón y Cajal S., 1894. The Croonian Lecture: La Fine Structure des Centres Nerveux. *Proceedings of the Royal Society of London*. Vol. 55, pp. 444-468.
- Ramón y Cajal S., 1899. Comparative study of the sensory areas of the human cortex. Harvard University.
- Ramón y Cajal S., 1911. *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*, Vols. 1 and 2. A. Maloine. Paris.
- Ritter W., Simson R., Vaughan H.G., 1972. Association cortex potentials and reaction time in auditory discrimination. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* (33), 547-555.
- Rolando L., 1809. *Saggio sopra la struttura del cervello dell'uomo e degli animali e sopra le funzioni del sistema nervoso*. Sassari: Stamperia Privilegiata.
- Rolls E.T., 2013. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* 7(74), 1-21. doi: 10.3389/fnsys.2013.00074
- Rolls E.T., Stringer S.M., 2001. A model of the interaction between mood and memory. *Network: Comput. Neural Syst.* 12, 89-109.
- Romanski L.M., LeDoux J.E., 1993. Information cascade from primary auditory cortex to the amygdala: corticocortical and corticoamygdaloid projections of temporal cortex in the rat. *Cereb. Cortex* 3(6), 516-532.
- Rossion B., Caldara R., Seghier M., Schuller A.M., Lazeyras F., Mayer E., 2003. A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain* 126(11), 2381-2395.
- Rossion B., Gauthier I., Tarr M.J., Despland P., Bruyer R., Linotte S., Crommelinck M., 2000. The N170 occipito-temporal component is delayed and enhanced to inverted faces but not to inverted objects: an electrophysiological account of face-specific processes in the human brain. *Cogn. Neurosci.* 11(1), 69-74.
- Rossion B., Hanseeuw B., Dricot L., 2012. Defining face perception areas in the human brain: a large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain Cogn.* 79(2), 138-157.
- Rowland V., MacIntyre W., Bidder T.G., 1960. The production of brain lesions with electric currents. *J. Neurosurg.* 17, 55-69.
- Rubinov M., Sporns O., 2010. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *Neuroimage* 52, 1059-1069.
- Rubinov M., Sporns O., 2011. Weight-conserving characterization of complex functional brain networks. *Neuroimage* 56, 2068-2079.
- Rutecki P.A., Grossman R.G., Armstrong D., Irish-Lowen S., 1989. Electro-physiological connections between the hippocampus and entorhinal cortex in patients with complex partial seizures. *J. Neurosurg.* 70, 667-675.

- Sakkalis V., 2011. Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG, *Comput. Biol. Med.* doi:10.1016/j.compbiomed. 2011.06.020.
- Samsonovich A.V., Ascoli G.A., 2006. Morphological homeostasis in cortical dendrites. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103, 1569-1574.
- Sandell J.H., Schiller P.H., 1982. Effect of cooling area 18 on striate cortex cells in the squirrel monkey. *J. Neurophysiol.* 48, 38-38.
- Sanz Leon P., Knock S.A., Woodman M., Domide L., Mersmann J., McIntosh A.R., Jirsa V., 2013. The Virtual Brain: a simulator of primate brain network dynamics. *Front. Neuroinform.*
<http://dx.doi.org/10.3389/fninf.2013.00010>
- Savelli F., Yoganarasimha D., Knierim J.J., 2008. Influence of boundary removal on the spatial representations of the medial entorhinal cortex. *Hippocampus* 18(12), 1270-1282. doi: 10.1002/hipo.20511.
- Schäfer E.A., Horsley V., 1884. Functions of the Marginal Convolution. 'Proceedings of the Royal Society'.
- Schiller P.H., Malpeli J.G., 1977. The effect of striate cortex cooling on area 18 cells in the monkey. *Brain Res.* 126, 366-369.
- Schmitt O., Eipert P., Philipp K., Kettlitz R., Fuellen G., Wree A., 2012. The intrinsic connectome of the rat amygdala. *Front. in Neural Circuits* 6(81).
- Selimbeyoglu and Parvizi, 2010. Electrical stimulation of the human brain: perceptual and behavioral phenomena reported in the old and new literature. *Front. in Human Neurosci.* 4(46), 1-11.
- Shampo M.A., Kyle R.A., Steensma D.P., 2011. Walter Hess-Nobel Prize for Work on the Brain *Mayo Clin. Proc.* 86(10), e49.
- Shrager Y., Gold J.J., Hopkins R.O., Squire L.R., 2006. Intact Visual Perception in Memory-Impaired Patients with Medial Temporal Lobe Lesions. *The Journal of Neuroscience*, 26(8), 2235-2240.
- Skaggs William E., McNaughton Bruce L., 1996. Replay of Neuronal Firing Sequences in Rat Hippocampus During Sleep Following Spatial Experience. *Science* 271(5257), 1870-1873.
- Spencer S.S., Sperling M.R., Shewmon D.A., Kahane, P. (2006). "Intracranial electrodes," in *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, eds J. Engel Jr. and T. A. Pedley (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins), 1791-1815.
- Spiegel E.A., Wycis H.T., Marks M., Lee A.J., 1947. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106, 349-350.
- Sporns O., 2013. The human Connectome: origins and challenges. *Neuroimage* 80, 53-61.
- Sporns O., 2014. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nature Neuroscience* 17, 652-660.
- Sporns O., Honey C.J., Kötter R., 2007. Identification and classification of hubs in brain networks. *PLoS ONE* 2(10), e1049. doi:10.1371/journal.pone.0001049
- Sporns O., Tononi G., Kötter R., 2005. The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Comput Biol* 1(4): e42. doi:10.1371/journal.pcbi.0010042.
- Squire L.R., Cohen N.J., Zola-Morgan, M., 1984. The medial temporal lobe memory system. *Nature* 307, 571-579.
- Squire L.R., Cohen N.J., Zola-Morgan, M., 1984. The medial temporal region and memory consolidation: a new hypothesis. G. Weingartner, E. Parker (Eds.), *Memory Consolidation*, Erlbaum, Hillsdale, 185-210.

Squire L.R., Zola-Morgan S., 1991. The medial temporal lobe memory system. *Science* (253), 1380-1386.

Squire L.R., Stark C.E.L., Clark R.E., 2004. The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 279-306.

Squire L.R., Zola-Morgan S., 1991. The medial temporal lobe memory system. *Science* (253), 1380-1386.

Staresina B.P., Fell J., Do Lam A.T.A., Axmacher N., Henson R.N., 2012. Memory signals are temporally dissociated within and across human hippocampus and perirhinal cortex. *Nat. Neurosci.* 15(8), 1167-1173.

Stefanacci L., Amaral D.G., 2000. Topographic organization of cortical inputs to the lateral nucleus of the macaque monkey amygdala: a retrograde tracing study. *J. Comp. Neurol.* 421, 52-79.

Stefanacci L., Amaral D.G., 2002. Some observations on cortical inputs to the macaque monkey amygdala: an anterograde tracing study. *J. Comp. Neurol.* 451, 301-323.

Stefanacci L., Suzuki W.A., Amaral D.G., 1996. Organization of connections between the amygdaloid complex and the perirhinal and parahippocampal cortices in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 375, 552-582

Stephani C., Koubeissi M., 2015. Differences of intracranial electrical stimulation thresholds in the Human brain. *Brain Stimulation* 8 (4), 724-729.

Stensola T., Stensola H., Moser M.B., Moser E.I., 2015. Shearing-induced asymmetry in entorhinal grid cells. *Nature* 518, 207-212. doi:10.1038/nature14151

Stevens S.S., 1957. On the psychophysical law. *Psychol. Rev.* (64), 153-181.

Suzuki W.A., 2009. Perception and the medial temporal lobe: evaluating the current evidence. *Neuron* (61), 657-666.

Suzuki W.A., Amaral D.G., 1994. Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J. Neurosci.* 14(3), 1856-1877.

Swadlow H.A., 2000. Information flow along neocortical axons. In: *Time and the Brain*, R. Miller (Ed.), Harwood Academic Publishers.

Swanson L. W., Cowan W. M., 1977. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *The Journal of Comparative Neurology.* 172 (1), 49-84.

Tadel F., Baillet S., Mosher J.C., Pantazis D., Leahy R.M., 2011. Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, Article ID 879716, 13 pages, doi:10.1155/2011/879716.

Talairach, J, Tournoux, P., *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System - an Approach to Cerebral Imaging*, 1988. Thieme Medical Publishers, New York.

Tanaka K., 1996. Inferotemporal cortex and object vision. *Annu. Rev. Neurosci.* 19, 109-139.

Taylor D.G., Bushell M.C., 1985. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Physics Med. Biol.* 30 (4), 345-349.

Terada K., Usui N., Umeoka S., Baba K., Mihara T., Matsuda K., Tottori T., Agari T., Nakamura F., Inoue Y., 2008. Interhemispheric connection of motor areas in humans. *J. of Clin. Neurophysiol.* 25(6), 351-356.

Thorpe S.J., Fize D., Marlot C., 1996. Speed processing in the human visual system. *Nature* 381, 520-522.

Tovee M. J., Rolls E. T., Treves A., Bellis R.P., 1993. Information encoding and the responses of single neurons in the primate temporal visual cortex. *J. Neurophysiol.* 70(2), 640-654.

- Tulving E., 1972. Episodic and semantic memory. (Tulving E & Donaldson W, eds.) *Organization of memory*. New York: Academic.
- Turner B.H., Mishkin M., Knapp M., 1980. Organization of the amygdalopetal projections from modality-specific cortical association areas in the monkey. *J. Comp. Neurol.* 191, 515-543.
- Turner R., Le Bihan D., Maier J., Vavrek R., Hedges L.K., Pekar J. 1990. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 177 (2), 407-414.
- Turrigiano G.G., Leslie K.R., Desai N.S., Rutherford L.C., Nelson S.B., 1998. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature* 391, 892-896.
- Turrigiano G.G., Nelson S.B., 2004. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nature Reviews Neurosci.* 5, 97-107. doi:10.1038/nrn1327.
- Uva L., De Curtis M., 2003. Propagation pattern of entorhinal cortex subfields to the dentate gyrus in the guinea-pig: an electrophysiological study. *Neuroscience* 122(3), 843-851.
- Valentin A., Anderson M., Alarcón G., García Seoane J.J., Selway R.P., Binnie C.D., Polkey C.E., 2002. Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. *Brain* 125, 1709-1718.
- Van den Heuvel M.P., Sporns O., 2011. Rich-club organization of the human connectome. *J. Neurosci.* 31(44) 15775-15786.
- Van Essen D.C., Maunsell J.H.R., 1983. Hierarchical organization and functional streams in the visual cortex. *Trends Neurosci.* 6, 370-375.
- Van Groen T., Lopes da Silva F.H., 1985. Septotemporal distribution of entorhinal projections to the hippocampus in the cat: electrophysiological evidence. *J. Comp. Neurol.* 238, 1-9.
- Van Hoesen G.W., Pandya D.N., 1975. Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. III. Efferent connections. *Brain Res.*, 95(1), 39-59.
- Van Hoesen G.W., Pandya D.N., Butters N. 1972. Cortical afferents to the entorhinal cortex of the rhesus monkey. *Science* (175), 1471-1473.
- VanRullen R., Thorpe S.J., 2001. Is it a bird? Is it a plane? Ultra-rapid visual categorization of natural and artificial objects. *Perception* 30, 655-668.
- Vassal F., Schneider F., Nuti C., 2013. Intraoperative use of diffusion tensor imaging-based tractography for resection of gliomas located near the pyramidal tract: comparison with subcortical stimulation mapping and contribution to surgical outcomes. *Br J Neurosurg.* 27(5),668-675.
- Vilberg K. L., Davachi L., 2013. Perirhinal-hippocampal connectivity during reactivation is a marker for object-based memory consolidation. *Neuron* 79, 1232-1242.
- Wang J.H., Zuo X.N., Gohel S., Milham M.P., Biswal B.B., He Y., 2011. Graph theoretical analysis of functional brain networks: test-retest evaluation on short- and long-term resting-state functional MRI data. *PLoS ONE* 6(7), e21976. doi:10.1371/journal.pone.0021976.
- Warren D.E., Duff M.C., Jensen U., Tranel D., Cohen N.J., 2012. Hiding in plain view: lesions of the medial temporal lobe impair on-line representation. *Hippocampus*, 22(7), 1577-1588.
- Waxman S.G., 1975. Integrative properties and design principles of axons. *Int. Rev. Neurobiol.* 18, 1-40.
- Waxman S.G., Bennett M.V.L., 1972. Relative conduction velocity of small myelinated and non-myelinated fibres in the central nervous system. *Nature New Biol.* 238, 217-219.

- Waxman S.G., Swadlow H.A., 1976. Ultrastructure of visual callosal axons in the rabbit. *Exptl. Neurol.* 53, 115-127.
- Weiner K.S., Grill-Spector K., 2013. Neural representations of faces and limbs neighbor in human high-level visual cortex: evidence for a new organization principle. *Psychol. Res.* 77, 74-97.
- Wendling F., Chauvel P., Biraben A., Fabrice Bartolomei F., 2010. From intracerebral EEG signals to brain connectivity: identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. *Epilepsia* 4(154), 1-13.
- Willems J.G.P., Wadman W.J., Cappaert N.L.M., 2016. Distinct Spatiotemporal Activation Patterns of the Perirhinal-Entorhinal Network in Response to Cortical and Amygdala Input. *Front. Neural Circuits* 10(44).
- Wills T.J., Lever C., Cacucci F., Burgess N., O'Keefe J., 2005. Attractor dynamics in the hippocampal representation of the local environment. *Science* 308(5723), 873-876.
- Wilson C.L., Isokawa M., Babb T.L., Crandall P.H., 1990. Functional connections in the human temporal lobe. I. Analysis of limbic system pathways using neuronal responses evoked by electrical stimulation. *Exp. Brain Res.* 82, 279-292.
- Wilson C.L., Isokawa M., Babb T.L., Crandall P.H., Levesque M.F., Engel J., 1991. Functional connections in the human temporal lobe. II. Evidence for a loss of functional linkage between contralateral limbic structures. *Exp. Brain Res.* 85, 174-187.
- Wilson M.A., McNaughton B.L., 1994. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265, 676-679.
- Zeki S., Shipp S., 1988. The functional logic of cortical connections. *Nature* 335, 311-317.

RESUME DE THESE (mots clés : Lobe temporal, Potentiels évoqués cortico-corticaux, Connectivité effective)

Le lobe temporal est classiquement divisé en deux systèmes fonctionnels: la voie visuelle ventrale et le système mnésique temporal médial. Cependant, cette séparation fonctionnelle a été remise en question par plusieurs études suggérant que le lobe temporal médial serait mieux compris comme une extension de la voie visuelle ventrale hiérarchiquement organisée. Le but de cette thèse était d'étudier le rôle perceptivo-mnésique du lobe temporal médial. Nous avons ainsi voulu tester à l'aide d'enregistrement électro-encéphalographiques intracérébraux (SEEG) si : (i) les régions médiale, ventrale et latérale du lobe temporal pouvaient être regroupées dans des ensembles fonctionnellement distincts et, (ii) quelles régions étaient à l'interface de ces ensembles fonctionnels. Pour répondre à ces questions, nous avons étudié la connectivité effective dérivée de potentiels évoqués cortico-corticaux issus de stimulations électriques de faible intensité et de basse fréquence (0.5mA, 1Hz, 4ms) réalisées chez 16 patients atteints d'épilepsies pharmaco-résistantes temporale ou temporo-occipitale, lors de leur évaluation pré-chirurgicale par la surveillance à long terme des activités intracérébrales électro-encéphalographiques. Onze régions d'intérêt ont été délimitées au sein du lobe temporal en fonction de repères anatomiques tels que les gyri et sulci. Un modèle de connectivité effective au sein du lobe temporal a été extrait, basé sur les caractéristiques électrophysiologiques des potentiels évoqués cortico-corticaux, telles que les occurrences, amplitudes et latences des pics de la première composante du potentiel évoqué. Le modèle a été discuté du point de vue d'une organisation fonctionnelle globale du fait de la non-indépendance de ses caractéristiques électrophysiologiques. L'amplitude et la latence des potentiels évoqués ont montré des distributions de probabilité cohérente avec les observations de transfert d'informations cognitive. La théorie des graphes nous a fourni des algorithmes pouvant extraire les caractéristiques pertinentes du réseau, telles que la centralité des régions, leur ségrégation fonctionnelle ou les voies d'interaction entre les sous-ensembles fonctionnels des régions du lobe temporal. En particulier, le cortex rhinal est apparu comme la structure la plus centrale du lobe temporal alors que le gyrus temporal supérieur était la moins centrale. Le lobe temporal médial a pu être ségrégué en un ensemble fonctionnel à part entière. Le pôle temporal est apparu comme une zone de convergence et de transfert de l'information provenant des structures du lobe temporal latéral vers les structures médiales. Le gyrus fusiforme antérieur a montré des caractéristiques d'interface duale de convergence d'afférences néocorticales et de rétrocontrôle issu des structures médiales. Par ailleurs, l'hippocampe a montré un rôle d'amplificateur du signal des afférences néocorticales passant par l'amygdale et le cortex rhinal, pour être redistribuée vers les structures limbiques. L'hippocampe postérieur se comportait comme une voie de sortie des structures médiales modulant le gyrus parahippocampique postérieur de manière quasi-unidirectionnelle. Notre étude fournit un modèle régional ou macroscopique du transfert de l'information électro-physiologique au sein du lobe temporal humain. Nos résultats ont été discutés à la lumière des modèles cognitifs actuels de 'complétion de l'information' et du 'binding temporel'.

SUMMARY OF THE THESIS (Key words: Temporal lobe, Cortico-cortical evoked potentials, Effective connectivity)

The temporal lobe is conventionally divided into two functional systems: the ventral visual pathway and the medial temporal mnemonic system. However, this functional separation has been questioned by several studies suggesting that the medial temporal lobe would be better understood as an extension of the ventral visual pathway hierarchically organized. The aim of this thesis was to study the perceptivo-mnemonic role of the medial temporal lobe. We have tested using intracerebral EEG recordings (SEEG) if (i) the medial, lateral and ventral regions of the temporal lobe could be grouped into functionally distinct modules and, (ii) which areas were at the interface of these functional modules. To answer these questions, we studied the effective connectivity derived from cortico-cortical evoked potentials elicited by electrical stimulations from low intensity, low frequency (0.5mA, 1Hz, 4ms) conducted in 16 patients with drug-resistant temporal or temporo-occipital epilepsies at their pre-surgical long-term monitoring of intracerebral electroencephalographic activity. Eleven regions of interest were defined within the temporal lobe based on anatomical landmarks such as gyri and sulci. We built an effective connectivity model within the temporal lobe, based on the electrophysiological characteristics of cortico-cortical evoked potentials, such as the occurrences, latencies and amplitudes of the peaks of the first component of the evoked potential. The model was discussed from the perspective of a global functional organization due to the non-independence of its electrophysiological characteristics. The amplitude and latency of the evoked potentials showed consistent probability distributions with the information transfer in cognitive observations. Graph theory has provided algorithms that can extract the relevant characteristics of the network, such as the centrality of the regions, their functional segregations or the ways of interaction between functional subsets of the regions within the temporal lobe. In particular, the rhinal cortex appeared as the most central structure of the temporal lobe whereas the superior temporal gyrus appeared as the less central. The medial temporal lobe could be segregated as a functional module by itself. The temporal pole appeared as a convergence area of the information transfer from the lateral temporal lobe structures to the medial structures. Anterior fusiform gyrus acted as a dual interface of convergence of neocortical afferences and feedback from medial structures. Furthermore, the hippocampus behaved as an amplifier of neocortical afferent signal passing through the amygdala and the rhinal cortex, and redistributed this amplification to the limbic structures. The posterior hippocampus acted as a way out of the medial structures modulating the posterior parahippocampal gyrus in a almost unidirectional manner. Our study provides a regional or macroscopic model of the transfer of electro-physiological information within the human temporal lobe. Our results were discussed in line with current cognitive models of 'pattern completion' and 'temporal binding'.