



HAL
open science

Électrophysiologie cérébrale associée à la chirurgie éveillée des tumeurs lentes : Couplage de l'ECOG et de la SED pour les investigations peropératoires et analyse de l'EEG postopératoire.

Anthony Boyer

► To cite this version:

Anthony Boyer. Électrophysiologie cérébrale associée à la chirurgie éveillée des tumeurs lentes : Couplage de l'ECOG et de la SED pour les investigations peropératoires et analyse de l'EEG postopératoire.. Autre. Université Montpellier, 2019. Français. NNT : 2019MONT050 . tel-02476454

HAL Id: tel-02476454

<https://theses.hal.science/tel-02476454v1>

Submitted on 12 Feb 2020

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

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

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Systèmes Automatiques et Microélectroniques

École doctorale I2S

Unité de recherche CAMIN

Électrophysiologie cérébrale associée à la chirurgie
éveillée des tumeurs lentes :

Couplage de l'ECOG et de la SED pour les investigations
peropératoires et analyse de l'EEG postopératoire.

Présentée par Anthony BOYER

Le 24 septembre 2019

Sous la direction de François BONNETBLANC
et Sofiane RAMDANI

Devant le jury présidé par Emmanuel MANDONNET et composé de

Catherine MARQUE, Professeur, Université de Technologie de Compiègne

Olivier DAVID, Directeur de Recherche, INSERM U1216

Emmanuel MANDONNET, Professeur, Praticien Hospitalier, Université de Paris 7 Diderot

David GUIRAUD, ex-DR1 INRIA, Directeur scientifique et recherche clinique de Neurinnov

François BONNETBLANC, Maître de conférence, HDR, Université de Bourgogne

Sofiane RAMDANI, Maître de conférence, HDR, Université de Montpellier

Hugues DUFFAU, Professeur, Praticien Hospitalier, Université de Montpellier

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Directeur

Co-Directeur

Co-Encadrant



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

Titre

Électrophysiologie cérébrale associée à la chirurgie éveillée des tumeurs lentes : Couplage de l'ECoG et de la SED pour les investigations peropératoires et analyse de l'EEG postopératoire.

Résumé (1686 caractères)

La chirurgie éveillée est utilisée pour la résection des tumeurs cérébrales infiltrantes à croissance lente chez des patients réveillés et pleinement conscients. Le neurochirurgien réalise une cartographie anatomo-fonctionnelle du cerveau en appliquant la stimulation électrique directe (SED) sur le cortex et au niveau de la substance blanche alors que le patient réalise un ensemble de tests neuropsychologiques. L'apparition de troubles comportementaux induits par la SED va permettre l'identification du tissu toujours fonctionnel, et ainsi autoriser une résection tumorale optimale, jusqu'aux limites fonctionnelles. Son utilisation reste cependant empirique et ses effets ainsi que ceux de la résection sur l'électrophysiologie cérébrale restent méconnus. Dans ce travail, nous étudions les réponses électrophysiologiques évoquées par la SED grâce à la mesure ECoG peropératoire de potentiels évoqués (PE). Nous investiguons également des signaux EEG récoltés après la chirurgie, afin d'identifier d'éventuelles modifications de l'électrophysiologie cérébrale induites par la résection. Les analyses linéaires et non-linéaires des signaux EEG nous ont permis de révéler des altérations importantes de la dynamique cérébrale avec en outre une normalisation des signaux dans le temps, tandis que les mesures de PE nous ont permis de mieux comprendre la diffusion des effets de la SED dans le cerveau et notamment d'identifier différents mécanismes de propagation de la réponse évoquée. L'ECoG et l'EEG semblent être des outils pertinents pour l'exploration peropératoire et le suivi postopératoire de l'électrophysiologie cérébrale des patients ayant recours à la chirurgie éveillée.

Mots clés

neurochirurgie ; électrophysiologie ; potentiel évoqué ; analyse non-linéaire

Title

Brain electrophysiology associated with awake surgery of slow tumors: Coupling ECoG and DES for intraoperative investigations and analysis of postoperative EEG.

Abstract (1510 characters)

Awake surgery is used for the resection of slow-growing and infiltrating brain tumors in awake and fully conscious patients. The neurosurgeon performs intraoperative anatomo-functional mapping of the brain applying direct electrical stimulation (DES) on the cortex and the exposed white matter tracts while the patient performs a set of neuropsychological tests. The appearance of behavioral disturbances consequent to DES allows the identification of still functional tissue and enable the optimal resection of the tumor, up to the functional limits. However, its use remains empirical and its effects and the effects of the resection on the cerebral electrophysiology remain unknown. In this work, we study the electrophysiological responses evoked by DES thanks to the intraoperative recording of evoked potentials (EP) on ECoG signals. We also investigate EEG signals collected after surgery, in order to identify possible changes in the cerebral electrophysiology induced by the resection. Linear and nonlinear analyses of EEG signals highlighted important alterations of the cerebral dynamics with a normalization of the signals over time, while the measure of EP allowed us to better understand the diffusion of the effects of DES in the brain, more particularly, identifying different propagation mechanisms of the evoked responses. ECoG and EEG seem to be relevant tools for intraoperative exploration and postoperative monitoring of cerebral electrophysiology for patients undergoing awake surgery.

Keywords

neurosurgery; electrophysiology ; evoked potential; nonlinear analysis

Table des matières

Liste des figures et tables	6
Liste des abréviations	8
Préambule	9
Chapitre 1 : Chirurgie éveillée et cartographie cérébrale	11
1.1 Gliome infiltrant de bas grade	12
1.1.1 Épidémiologie et classification	12
1.1.2 Prolifération et évolution oncologique	12
1.1.3 Symptomatologie et diagnostic.....	12
1.1.4 Traitement et qualité de vie	13
1.1.5 Récupération postopératoire et perspectives cliniques.....	14
1.2 Chirurgie éveillée	15
1.2.1 Technique opératoire	15
1.2.2 Intérêt et limitations d'une chirurgie en condition éveillée	16
1.3 Plasticité cérébrale et GIBG	17
1.3.1 La problématique du cerveau lésé	17
1.3.2 Modèles fonctionnels	18
1.3.3 Plasticité induite par les GIBG	18
1.3.4 Plasticité intraopératoire et ses limites.....	20
Chapitre 2 : Activité électrique cérébrale	22
2.1 Mesurer l'activité électrique cérébrale	23
2.1.1 Bref historique.....	23
2.1.2 Electroencéphalographie et électrocorticographie.....	24
2.1.3 Électrogenèse mesurable en surface	24
2.1.4 Sommatation spatiale et temporelle	25
2.1.5 Les autres générateurs de courants	27
2.1.6 Le problème de la polarité	27
2.2 Oscillation neurale et potentiel évoqué	28
2.2.1 Origines microscopiques	28
2.2.2 Origines mésoscopiques.....	29
2.2.3 Origines macroscopiques	29
2.2.4 Types d'activités mesurées.....	29
2.2.4.1 Activités spontanée et induite	30
2.2.4.2 Activité évoquée	31
2.2.5 Activité et fonction	32
2.3 Stimulation électrique directe	32
2.3.1 Bref historique.....	32
2.3.2 Utilité et limitations de la SED dans la chirurgie des GIBG.....	33
2.3.3 Le choix des paramètres de stimulation.....	33
2.3.4 La réponse électrophysiologique évoquée par la SED.....	35
2.3.4.1 La réponse locale	35
2.3.4.2 La réponse distante.....	36

2.4 Activité du cerveau lésé.....	37
2.4.1 Bref historique.....	37
2.4.2 La tumeur est silencieuse	37
2.4.3 Altérations de l'activité cérébrale	38
2.4.3.1 Altérations basses fréquences	38
2.4.3.2 Altérations hautes fréquences.....	40
2.4.3.3 Altérations épileptiformes	40
2.4.4 Localisation tumorale	41
2.4.4.1 Tumeurs profondes.....	41
2.4.4.2 Tumeurs superficielles	41
2.4.5 Techniques d'activation.....	42
2.4.6 Évolution des marqueurs électrophysiologiques	42
2.4.6.1 Marqueurs des tumeurs et leur évolution préchirurgicale	42
2.4.6.2 Évolution postchirurgicale	43
Objectifs	44
Chapitre 3 : Cartographie électrophysiologique peropératoire.....	46
3.1 Introduction.....	47
3.1.1 Différents types de réponses corticales	47
3.1.2 Un socle de connaissances éparses	47
3.1.3 Mesure de réponses locales et distantes	48
3.2 Matériel et acquisition	49
3.2.1 Le stimulateur.....	49
3.2.2 L'amplificateur.....	50
3.2.3 Le convertisseur analogique-numérique.....	51
3.2.4 Les bandes d'ECOG	51
3.2.5 Modes d'acquisition	52
3.3 Protocole expérimental.....	53
3.3.1 SED expérimentale	54
3.3.2 Sites stimulés.....	54
3.3.3 Paramètres de stimulation	55
3.4 Chaîne d'analyse	55
3.4.1 Identification des stimulations	55
3.4.2 Détection des stimuli individuels.....	56
3.4.3 Le bruit de mesure	57
3.4.4 Critères d'exclusion et classification des traces	59
3.4.5 Caractérisation des PE	60
3.5 PE enregistrés au cours de chirurgies éveillées cérébrales	61
3.5.1 Méthode.....	61
3.5.2 Résultats	64
3.5.2.1 Atténuation et délai des réponses distantes	65
3.5.2.2 Singularités des réponses locales.....	68
3.5.2.3 Les stimulations sous-corticales.....	70
3.6 Discussion.....	71
3.6.1 Atténuation et délai de la N1	71
3.6.2 Distinction entre DCR et CCEP	72

3.6.3 Composantes évoquées localement	74
3.6.4 Effets des paramètres de stimulation	75
3.6.5 Limitations.....	76
3.6.6 Conclusion et perspectives.....	77
Chapitre 4 : Cartographie électrophysiologique postopératoire	78
4.1 Introduction.....	79
4.1.1 Diagnostic et suivi postopératoire.....	79
4.1.2 Analyses linéaires	80
4.1.3 Analyses non-linéaires.....	81
4.1.4 Objectifs	81
4.2 Matériels et Méthodes.....	82
4.2.1 Participants.....	82
4.2.2 Caractéristiques cliniques de la population étudiée	83
4.2.3 La tâche comportementale	84
4.2.4 Enregistrement EEG et prétraitement.....	84
4.2.5 Analyse spectrale.....	85
4.2.6 Analyse de quantification des récurrences	85
4.2.7 Analyses statistiques	89
4.3 Résultats.....	90
4.3.1 Analyse du temps de réaction	90
4.3.2 Analyses spectrales	90
4.3.2.1 Augmentation de l'activité δ	91
4.3.2.2 Augmentation de l'activité α	92
4.3.2.3 Augmentation de l'activité β	92
4.3.3 Analyses de quantification des récurrences.....	94
4.4 Discussion.....	94
4.4.1 Altérations des rythmes cérébraux	95
4.4.2 Simplification de la dynamique cérébrale	96
4.4.3 Limitations et perspectives.....	98
Discussion générale et perspectives.....	99
1 Electrodiagnostic peropératoire	99
2 Electrodiagnostic périopératoire	100
Annexes.....	102
I Cartographies fonctionnelles peropératoires	102
I.a Photographies de la chirurgie.....	102
I.b Sites fonctionnels	103
II Paramètres de stimulation	105
III Classification des traces	106
IV Dénombrement des PE	107
V Tableaux des N1	108
Références.....	112

Liste des figures et tables

Figure 1.1	<i>Chirurgie éveillée d'un GIBG et cartographie fonctionnelle cérébrale.</i>	14
Figure 1.2	<i>Imageries FLAIR acquises avant et après la chirurgie éveillée.</i>	15
Figure 1.3	<i>Proportions de patients souffrant de déficits fonctionnels dans le cas d'AVC et d'une invasion tumorale lente.</i>	19
Figure 1.4	<i>Carte de compensation fonctionnelle chez les patients atteints d'un GIBG.</i>	21
Figure 2.1	<i>Hans Berger (1873-1941).</i>	23
Figure 2.2	<i>La polarité de la mesure dépend de la nature du couplage synaptique.</i>	25
Figure 2.3	<i>La polarité de la mesure dépend de l'orientation du dipôle.</i>	26
Figure 2.4	<i>La polarité de la mesure dépend de l'origine de l'activité synaptique.</i>	28
Figure 2.5	<i>Oscillations neurales.</i>	30
Figure 2.6	<i>Potentiel évoqué.</i>	31
Figure 2.7	<i>Hétérogénéité des paramètres de stimulation selon la pratique clinique.</i>	34
Figure 2.8	<i>La réponse corticale directe.</i>	35
Figure 2.9	<i>Activité delta polymorphique et activité delta rythmique intermittente.</i>	39
Figure 3.1	<i>Le stimulateur Nimbus i-Care.</i>	49
Figure 3.2	<i>L'amplificateur g.BSamp.</i>	50
Figure 3.3	<i>Le convertisseur analogique-numérique PowerLab.</i>	51
Figure 3.4	<i>Bandes d'électrodes corticales.</i>	52
Figure 3.5	<i>Détection des stimuli.</i>	57
Figure 3.6	<i>Environnement de mesure.</i>	58
Figure 3.7	<i>Mesures effectuées sur les composantes des PE.</i>	61
Figure 3.8	<i>Positionnement des bandes d'ECOG et sites de stimulation.</i>	63
Figure 3.9	<i>Réponses locales et distantes.</i>	66

Figure 3.10	<i>Evolution de l'amplitude de la N1 en fonction de sa latence et de la distance la séparant du site de stimulation.</i>	67
Figure 3.11	<i>Génération de composantes P0 et P2 dans le voisinage de la stimulation.</i>	69
Figure 3.12	<i>Génération de composantes P1 pour les patients 3 et 4.</i>	70
Figure 3.13	<i>Génération de réponses corticales suite à des stimulations sous-corticales pour les patients 3 et 4.</i>	71
Figure 3.14	<i>Détection de réponses non-retardées malgré la présence d'un sillon.</i>	73
Figure 4.1	<i>Cartographie des lésions</i>	83
Figure 4.2	<i>Attracteur (A) et carte de récurrences (B).</i>	85
Figure 4.3	<i>Cartes de récurrences construites à partir des données EEG.</i>	87
Figure 4.4	<i>Temps de réaction.</i>	90
Figure 4.5	<i>Densités spectrales de puissance.</i>	91
Figure 4.6	<i>Densités spectrales de puissance en C4.</i>	92
Figure 4.7	<i>Cartes spectrales.</i>	93
Figure 4.8	<i>Cartes RQA.</i>	94
	-	
Tableau 3.1	<i>Classification des traces.</i>	60
Tableau 3.2	<i>Mesures effectuées sur les composantes des PE.</i>	60
Tableau 3.3	<i>Résultat de la classification des traces.</i>	64
Tableau 3.4	<i>Comparaisons statistiques des N1 intra- et extra- gyrales.</i>	68
Tableau 4.1	<i>Informations sur les patients.</i>	82
Tableau 4.2	<i>Interprétation d'une carte de récurrences.</i>	87

Liste des abréviations

- ACEP : *axono-cortical potential* (potentiel axono-cortical)
- ADP : activité delta polymorphique
- ADRI : activité delta rythmique intermittente
- AG : anesthésie générale
- AMS : aire motrice supplémentaire
- AVC : accident vasculaire cérébral
- CCEP : *cortico-cortical evoked potential* (potentiel évoqué cortico-cortical)
- DCR : *direct cortical response* (réponse corticale directe)
- DIE : distance inter-électrodes (de stimulation)
- DSP : densité spectrale de puissance
- ECoG : électrocorticographie
- EEG : électroencéphalographie
- ERP : *event related potential* (potentiel lié à l'évènement)
- FLAIR : *fluid-attenuated inversion recovery*
- GDHG : gliome de haut grade
- GIBG : gliome infiltrant de bas grade
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- LI : largeur d'impulsion
- MEG : magnétoencéphalographie
- MSE : micro-stimulation électrique
- OMS : organisation mondiale de la santé
- PA : potentiel d'action
- PE : potentiel évoqué
- PPS : potentiel postsynaptique
- PPSE : potentiel postsynaptique excitateur
- PPSI : potentiel postsynaptique inhibiteur
- RQA : *recurrence quantification analysis* (analyse de quantification des récurrences)
- SED : stimulation électrique directe
- TDM : tomodensitométrie

Préambule

La chirurgie éveillée du cerveau est utilisée pour retirer le tissu tumoral associé à l'infiltration lente et diffuse des gliomes infiltrants de bas grade (GIBG) alors que le patient est éveillé et pleinement conscient. Durant l'opération, le patient réalise un ensemble de tests neuropsychologiques pendant que le neurochirurgien stimule électriquement les environs de la tumeur. Cette stimulation électrique directe (SED) va générer des perturbations comportementales et cognitives transitoires permettant l'identification des aires corticales et des voies sous-corticales de substance blanche essentielles à la fonction. La SED est ainsi utilisée pour réaliser la cartographie anatomo-fonctionnelle peropératoire du cerveau du patient et va guider la résection. Cette approche permet de retirer un maximum de tissu lésé et limite ainsi le développement de la tumeur et retarde sa dégénérescence, tout en minimisant le risque de séquelles postopératoires en préservant la fonction, et donc, la qualité de vie des patients. Les effets de la SED sur le comportement ont été mis en évidence lors des évaluations neuropsychologiques réalisées par les patients au cours des opérations, mais son utilisation reste empirique et ses effets ainsi que ceux de la résection sur l'électrophysiologie cérébrale restent encore largement méconnus.

Une meilleure compréhension de la SED, et notamment de la diffusion de ses effets au sein du tissu neural pourrait sensiblement améliorer le protocole de stimulation. La mesure de potentiels évoqués (PE) par la SED pourrait en outre permettre l'établissement d'une cartographie électrophysiologique peropératoire qui rendrait compte de la réponse des tissus, localement et à distance de la stimulation, et pourrait ainsi guider la résection sans nécessiter la participation active du patient. Ajouter à cela, les résections parfois massives associées à ce type de chirurgie sont susceptibles de perturber significativement l'activité électrophysiologique des régions désafférentées. Il pourrait de ce fait être utile d'identifier et de caractériser ces altérations de l'activité cérébrale pour ainsi être en mesure de fournir de nouveaux outils d'électrodiagnostic pour le planning préchirurgical et le suivi postchirurgical des patients opérés pour un GIBG.

Des investigations électrophysiologiques ont ainsi été menées sur des patients ayant eu recours à la chirurgie éveillée, au travers de mesures électrocorticographiques (ECoG) peropératoires de potentiels évoqués par la SED, et d'analyses effectuées sur des signaux électroencéphalographiques (EEG) recueillis après la chirurgie.

Ce manuscrit rapporte les résultats de ces investigations et est divisé selon 4 chapitres :

Le chapitre 1 traite des aspects cliniques en introduisant les GIBG ainsi que leur résection via la chirurgie éveillée. Il discute en outre des phénomènes de plasticité remarquables observés chez ces patients et de la nécessité de réaliser une cartographie peropératoire individuelle.

Le chapitre 2 présente le cadre méthodologique des expérimentations en introduisant l'ECoG et l'EEG ainsi que l'électrogenèse associée à ces mesures. Il fait également état des

connaissances au regard des effets de la SED et de la présence d'une lésion sur l'activité cérébrale.

Le chapitre 3 rapporte les investigations faites sur des données ECoG couplées à la SED, en détaillant notamment la chaîne de traitements développée, et propose des interprétations vis-à-vis des différents profils de PE observés.

Le chapitre 4 rapporte les investigations faites sur des données EEG relatives à des patients ayant eu recours à la chirurgie éveillée et ayant participé à un protocole expérimental impliquant une tâche visuo-manuelle. Des outils d'analyses linéaires et non-linéaires ont été déployés pour mettre en évidence plusieurs altérations de la dynamique cérébrale.

Chapitre 1 : Chirurgie éveillée et cartographie cérébrale

1.1 Gliome infiltrant de bas grade	12
1.1.1 Épidémiologie et classification	12
1.1.2 Prolifération et évolution oncologique	12
1.1.3 Symptomatologie et diagnostic.....	12
1.1.4 Traitement et qualité de vie	13
1.1.5 Récupération postopératoire et perspectives cliniques.....	14
1.2 Chirurgie éveillée	15
1.2.1 Technique opératoire	15
1.2.2 Intérêt et limitations d'une chirurgie en condition éveillée	16
1.3 Plasticité cérébrale et GIBG	17
1.3.1 La problématique du cerveau lésé	17
1.3.2 Modèles fonctionnels	18
1.3.3 Plasticité induite par les GIBG	18
1.3.4 Plasticité intraopératoire et ses limites.....	20

1.1 Gliome infiltrant de bas grade

1.1.1 Épidémiologie et classification

Les gliomes sont des tumeurs primaires du système nerveux central qui se développent aux dépens des cellules gliales. Ils représentent environ 50% de toutes les tumeurs intracrâniennes chez l'adulte, avec un taux d'incidence d'environ 7.5 cas pour 100 000 habitants chaque année (Zouaoui, et al., 2012). Ils sont généralement classés selon leur degré de malignité qui prend en compte de nombreux critères histogénétiques qui vont définir leur niveau d'agressivité (e.g. nombre de mitoses, polymorphisme nucléaire, nécrose). L'organisation mondiale de la santé (OMS) catégorise les gliomes selon 4 grades qui distinguent les gliomes bénins de « bas grade » (grades I et II) des gliomes malins de « haut grade » (gliomes anaplasiques de grade III et glioblastomes de grade IV) (Komori, 2017; Louis, et al., 2007).

Les gliomes infiltrants de bas grade (GIBG) se démarquent, entre autres, des gliomes de haut grade (GDHG) par une infiltration plus lente du tissu cérébrale avec une prolifération cellulaire plus faible, ce qui explique en partie leur moindre degré de malignité. Les GDHG représentent la grande majorité des tumeurs gliales (environ 80%) tandis que les GIBG sont moins représentés avec un taux d'incidence d'environ 1 cas pour 100000 habitants. La très large majorité des gliomes sont d'origine astrocytaire (90% des cas), les autres types de tumeurs gliales étant les oligodendrogliomes (environ 5 à 10% des cas) et les épendymomes (5 à 10% des cas) (Darlix, et al., 2017; Mandonnet, et al., 2017; Zouaoui, et al., 2012).

1.1.2 Prolifération et évolution oncologique

Le GIBG sont des tumeurs dites « infiltrantes » car ils prolifèrent le long des voies de substance blanche et peuvent ainsi s'étendre à d'autres régions du cerveau. Ils peuvent notamment infiltrer l'hémisphère controlatéral en passant par le corps calleux, ou s'étendre de part et d'autre d'une fissure cérébrale, en envahissant le cortex insulaire sous-jacent à la vallée sylvienne. Les GIBG se retrouvent le plus fréquemment au niveau de l'aire motrice supplémentaire (AMS) (30%), de l'insula (25%), des aires langagières (Broca, 15% ; Wernicke, 15%) et sensorimotrices primaires (sensorielle primaire : 9% ; motrice primaire : 6%). Les tumeurs occipitales sont quant à elles plus rares (Duffau & Capelle, 2004; Herbet, et al., 2016). Une étude approfondie de l'histoire naturelle des gliomes et notamment des GIBG a démontré leur croissance systématique et leur transformation inéluctable vers des profils de plus haut grade (Pallud, et al., 2006). Les GIBG tendent ainsi inévitablement à évoluer vers des GDHG, soit par une transformation anaplasique des tissus (grade III), soit en progressant plus directement vers un glioblastome.

1.1.3 Symptomatologie et diagnostic

Les GIBG sont des tumeurs silencieuses dont la présence est le plus souvent trahie par une crise d'épilepsie inaugurale (plus de 80% des cas) (DeAngelis, 2001). Ces crises peuvent survenir de façon isolée ou chronique, avec ou sans perte de conscience, et être accompagnées de déficits neurologiques mineurs (Cochereau, et al., 2016). Néanmoins, aucun symptôme n'est parfaitement spécifique du type de gliome et de son degré de malignité. Les patients

porteurs de GIBG peuvent présenter certains troubles cognitifs, mais ils sont suffisamment modérés pour être difficiles à identifier et à diagnostiquer en utilisant les échelles d'évaluations neurologiques standards (Cochereau, et al., 2016). Il arrive aussi que les GIBG soient découverts de façon fortuite lors d'examen cliniques parallèles (imagerie par résonance magnétique : IRM ; tomodensitométrie : TDM). L'absence de symptômes évidents, malgré des volumes lésionnels parfois importants, peut s'expliquer par la capacité du cerveau à compenser la dégénération lente des tissus en modulant/préservant sa cartographie fonctionnelle au fur et à mesure de la croissance tumorale (Desmurget, et al., 2007).

Néanmoins, l'infiltration progressive des fibres de substance blanche par les cellules tumorales finira par générer des déficits neurocognitifs de plus en plus importants et visibles, qui déboucheront quasi-systématiquement sur des crises d'épilepsie, (Almairac, et al., 2015; Szalisznyo, et al., 2013). L'apparition de symptômes coïncide en effet avec l'atteinte de la connectivité sous-corticale et témoigne des limites de la plasticité cérébrale. La substance blanche montre un potentiel neuroplastique plus limité en comparaison de la substance grise, qui peut compenser la présence de tumeurs parfois massives (Herbet, et al., 2016; Yordanova, et al., 2011). Le traitement de la tumeur et notamment sa résection seront d'autant plus complexes et limités que les faisceaux de substance blanche seront atteints.

1.1.4 Traitement et qualité de vie

La résection chirurgicale est généralement proposée après la découverte de la tumeur et est également envisagée lors d'une éventuelle reprise de la croissance tumorale. Les GIBG engagent le pronostic vital des patients et le défi majeur accompagnant leur résection vient du fait qu'ils sont souvent mêlés à des tissus essentiels à la fonction, qualifiés « d'éloquents ». Ces tissus fonctionnels non-compensés doivent être préservés sous peine d'engendrer des déficits permanents. Il est primordial que l'intervention chirurgicale ne détériore pas la qualité de vie des patients. Ces derniers étant le plus souvent asymptomatiques en amont de la chirurgie, il est important que l'exérèse n'induisse pas de nouveaux déficits et séquelles sur le long terme. L'excision doit donc se faire dans le respect des limites fonctionnelles individuelles (Duffau, 2011). L'objectif du neurochirurgien sera donc d'enlever un maximum de tissu infiltré, sur la base des imageries préopératoire (IRM) et intraopératoire (échographie), tout en respectant la cartographie fonctionnelle cérébrale propre au patient, qui sera établie au fur et à mesure de la résection avec la coopération du patient réveillé (figure 1.1).

La neurochirurgie en condition éveillée est privilégiée pour la résection des GIBG car elle permet d'identifier et de préserver les tissus éloquents malgré une invasion tumorale diffuse. Elle est ainsi devenue le traitement de référence pour la prise en charge des GIBG, en permettant de retarder et de limiter leur transformation maligne, améliorant significativement la médiane de survie des patients (Capelle, et al., 2013; Duffau, 2013; Duffau & Taillandier, 2015; Jakola, et al., 2012; Smith, et al., 2008). Elle est ainsi passée de 6-7 ans sur la base d'une simple biopsie, à 13-15 ans dans la cas de résections précoces (Capelle, et al., 2013; Jakola, et al., 2012; Pallud, et al., 2014). L'impact de la chirurgie est d'autant meilleur que la résection est complète, pouvant même aller au-delà des limites anatomiques de la tumeur qui

sont généralement établies par l'imagerie FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) préopératoire (Duffau & Taillandier, 2015; Yordanova, et al., 2011) (figure 1.2). L'intérêt de la chirurgie éveillée est triple, elle va permettre : (1) d'améliorer la qualité de vie des patients avec la suppression de certains symptômes (contrôle de l'épilepsie) ; (2) de repousser la médiane de survie avec une résection optimale, jusqu'aux limites fonctionnelles ; (3) une étude approfondie du profil histologique de la tumeur via sa biopsie.

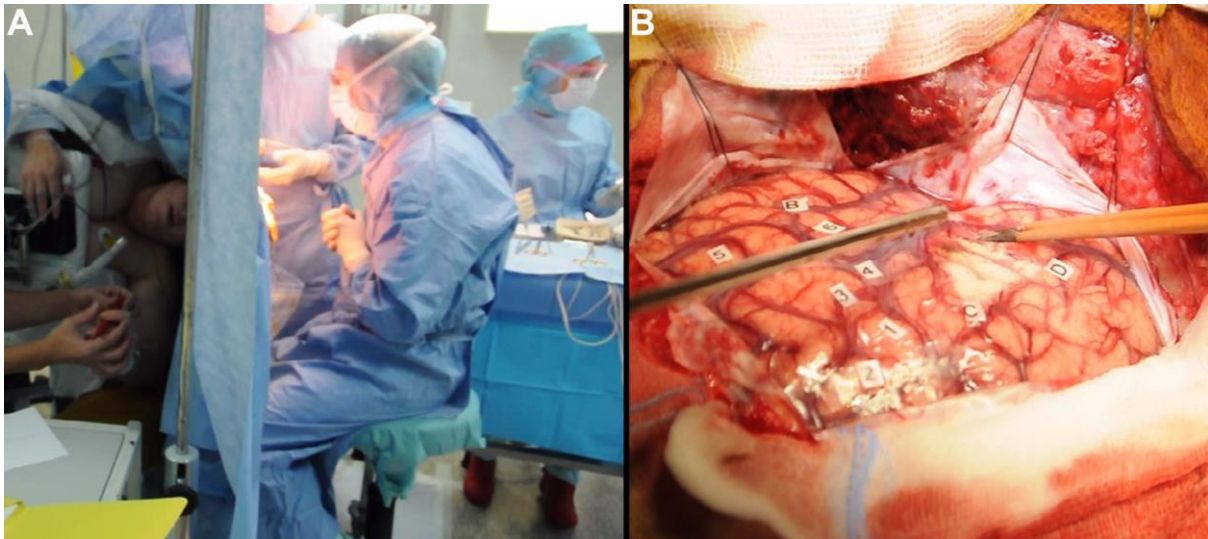


Figure 1.1 : *Chirurgie éveillée d'un GIBG et cartographie fonctionnelle cérébrale.* La chirurgie éveillée permet de retirer une tumeur infiltrante chez un patient pleinement conscient, qui effectue des tests neuropsychologiques et des tâches motrices (A). Le neurochirurgien utilise la stimulation électrique directe (SED) pour tester les zones proches de la tumeur et évalue les réactions du patient. Il établit de cette manière sa cartographie fonctionnelle cérébrale (B). La SED est appliquée au niveau cortical mais aussi en profondeur, au niveau des faisceaux sous-corticaux de substance blanche, afin d'identifier et préserver la connectivité anatomo-fonctionnelle en temps réel.

1.1.5 Récupération postopératoire et perspectives cliniques

Suite à la chirurgie, les patients présentent le plus souvent des déficits transitoires modérés malgré des volumes de résection parfois massifs, et récupèrent dans les 3 mois dans la grande majorité des cas (Duffau, et al., 2003). La durée de l'hospitalisation est établie au cas par cas et varie en fonction des objectifs établis avant l'opération, qui sont généralement de traiter au mieux la tumeur et de limiter les complications liées à la chirurgie. Le processus de réhabilitation du patient est suivi par un neuropsychologue et/ou un orthophoniste, en plus du neurochirurgien ayant fait l'opération. Le patient réalise généralement une imagerie 48 heures après la chirurgie pour évaluer l'étendue de la résection, qui sera plus tard accompagnée de bilans neuropsychologiques, et répétés tous les 3 mois. Une meilleure compréhension des GIBG, des phénomènes de plasticité qu'ils induisent et des effets de la chirurgie éveillée ont donné des résultats très favorables aboutissant à une meilleure

espérance de vie chez ces patients. Malgré ces avancées, leur récupération reste en grande partie liée au développement de la tumeur au moment de sa découverte et un dépistage précoce permettrait une meilleure prise en charge, ce qui pousse à trouver de nouveaux outils de détection, faciles à déployer (Duffau, 2012).

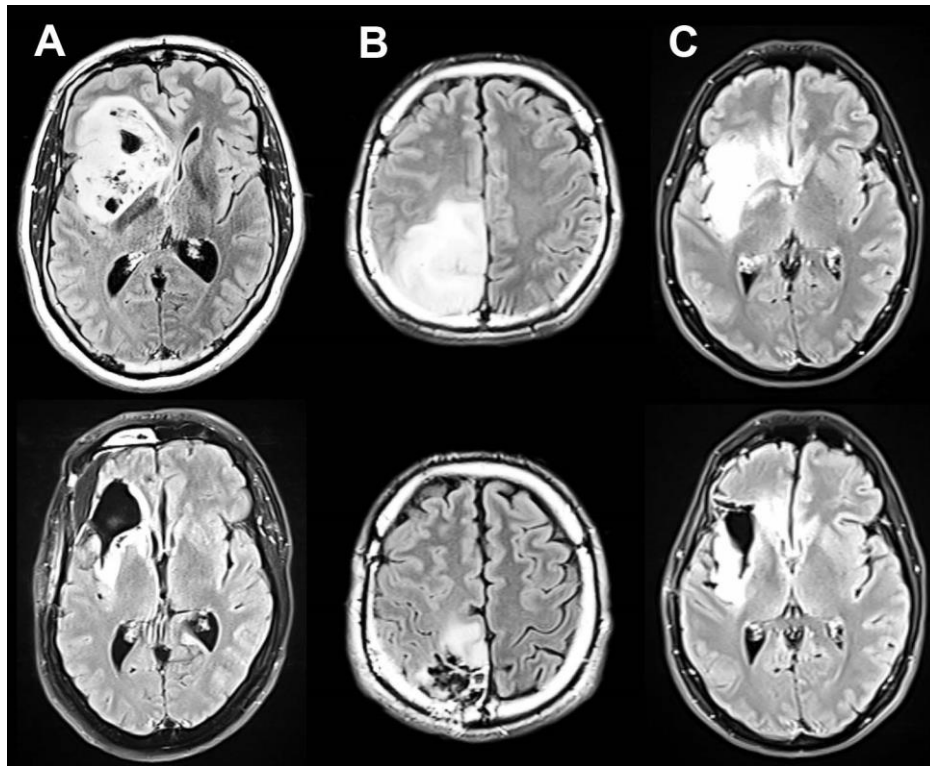


Figure 1.2 : *Imageries FLAIR acquises avant et après la chirurgie éveillée.* Les 3 patients présentés sont respectivement porteurs d'un GIBG (ligne du haut) : (A) paralimbique gauche de 103 cm³ ; (B) pariétal gauche de 93 cm³ ; (C) fronto-temporo-insulaire gauche de 72 cm³ ; et ont eu recours à la chirurgie éveillée (ligne du bas). Les évaluations neurologiques n'ont pas révélé de déficits fonctionnels avant et 3 mois après la chirurgie.

1.2 Chirurgie éveillée

1.2.1 Technique opératoire

La neurochirurgie en condition éveillée est une approche relativement nouvelle qui permet d'optimiser l'exérèse de tumeurs cérébrales diffuses, en respectant les limites fonctionnelles individuelles. Une fois le patient endormi et sa tête immobilisée à l'aide d'une têtère, un volet crânien est réalisé en regard de la région tumorale préalablement identifiée grâce à l'imagerie préopératoire. La dure-mère est ensuite ouverte, exposant la surface corticale, tandis que le patient est sorti d'anesthésie générale (AG). Les contours tumoraux sont imagés à l'aide d'un système d'échographie et des étiquettes identifiées par des lettres sont déposées sur la surface corticale afin de repérer les sites anatomiques importants. Une

fois le patient réveillé, il va lui être demandé d'effectuer plusieurs tâches neuropsychologiques (motrices, langagières, cognitives) qui seront dépendantes des fonctions à tester durant la résection. La nature de ces tâches varie et est adaptée au mieux au patient et à sa tumeur, dans l'optique de préserver sa qualité de vie, en fonction de ses centres d'intérêts (Duffau, 2010). Le test le plus fréquent étant la réalisation simultanée d'une tâche motrice (mouvements périodiques) et de dénomination (désignation orale d'un objet présenté au patient). Ces tâches sont élaborées en amont de l'opération et vont aider le neurochirurgien à établir la cartographie anatomo-fonctionnelle péri-lésionnelle du patient durant l'opération (Duffau, 2005).

La cartographie à proprement parler est réalisée en stimulant électriquement la surface corticale à l'aide d'une sonde. La stimulation électrique directe (SED) peut alors interférer ou non avec les tâches contrôlées qui sont effectuées par le patient. Les conséquences fonctionnelles de la SED sont inconnues, mais il a été proposé qu'elle joue le rôle de lésion virtuelle transitoire en perturbant momentanément l'activité normale de la région stimulée (Duffau, 2010). Si les déficits générés par la SED sont reproductibles, cela signifie que le site testé est toujours nécessaire à la fonction contrôlée et il doit donc être préservé malgré l'infiltration du tissu par la tumeur. La stimulation est dite « positive » si elle est à l'origine de mouvements ou de perceptions (hallucinations et sensations évoquées) et « négative » si elle vient interférer avec les tâches en cours (interruption du langage ou du mouvement). Si la SED n'induit pas de troubles particuliers, cela signifie que le tissu infiltré qui est testé ne participe plus à la fonction et il peut être réséqué. Chaque site cortical est testé au moins trois fois de façon non-consécutives pour s'assurer de la fiabilité des tests (Duffau, 2004; Ojemann, et al., 1989). Le patient réalise les tâches durant la cartographie mais également pendant la résection et ses réactions sont surveillées par le neuropsychologue/orthophoniste qui s'assure en continu qu'aucun déficit n'est généré. La SED est initialement utilisée pour réaliser une cartographie du cortex péri-lésionnel, puis elle est appliquée en profondeur, au niveau de la substance blanche et des structures sous-corticales, au fur et à mesure de la résection. Les grands faisceaux de substance blanche, assurant la connectivité anatomique et essentiels à la récupération fonctionnelle, sont ainsi identifiés et préservés, de même que les noyaux gris centraux le cas échéant. Grâce à la SED et au retour constant du patient, le chirurgien réalise itérativement une cartographie anatomo-fonctionnelle, qu'il raffine pendant la résection, dans l'optique de retirer un maximum de tissu infiltré sans porter atteinte à la fonction (Duffau, 2005; Duffau, 2015).

1.2.2 Intérêt et limitations d'une chirurgie en condition éveillée

La chirurgie en condition éveillée est avant tout possible car le cerveau ne perçoit pas la douleur, ce qui permet de contrôler de façon continue et avec l'aide du patient que la résection n'induit pas de déficits. La coopération du patient durant l'opération permet d'établir sa cartographie péri-lésionnelle et autorise ainsi une résection jusqu'aux limites fonctionnelles plutôt qu'anatomiques. L'objectif est de retirer autant de tissu infiltré et fonctionnellement compensé que possible, plutôt que d'identifier des limites oncologiques qui sont par ailleurs diffuses dans le cadre des GIBG. La chirurgie éveillée va dans certains cas permettre la résection de régions qui sont généralement qualifiées d'inopérables, comme par exemple les

aires langagières (Duffau, 2012). Cette pratique autorise des exérèses plus complètes et moins délétères, épargnant les tissus éloquentes et préservant, voire améliorant, la qualité de vie du patient en réduisant grandement les déficits postchirurgicaux et en améliorant leur récupération (Bonnetblanc, et al., 2006; Desmurget, et al., 2007; Duffau, et al., 2003; Duffau & Taillandier, 2015; Sallard, et al., 2012).

La cartographie fonctionnelle cérébrale est cependant dépendante de la participation active et soutenue du patient. Une des principales contraintes de la chirurgie éveillée va donc venir de ce dernier, qui doit coopérer au mieux et autant que nécessaire, pour permettre au chirurgien de circonscrire le tissu tumoral non-fonctionnel. Si cette coopération n'existe plus, car le patient est confus et/ou fatigué, l'exploration fonctionnelle n'est plus possible et la résection devra se limiter aux sites tumoraux cartographiés et/ou identifiés par l'imagerie conventionnelle. La prise en charge du patient au bloc va donc jouer un rôle clé et va reposer en grande partie sur les épaules du personnel soignant et notamment du neuropsychologue/orthophoniste qui, en plus du choix et de la bonne conduite des tâches fonctionnelles, doit soutenir le patient et veiller à son confort. Il est également responsable de l'exactitude de l'évaluation des perturbations fonctionnelles. Il doit identifier les troubles induits par la SED ou la résection et en informer le chirurgien, aussi subtils soient-ils. Il doit veiller à ce que le patient maintienne un niveau d'attention suffisant pour être efficace dans l'exécution des tâches. Le patient ne doit pas seulement être réveillé, il doit être pleinement conscient et coopérer durant toute la procédure. L'efficacité de la résection va donc dépendre de la précision de la cartographie fonctionnelle réalisée au cours de l'opération, elle-même dépendante de la coopération entre le patient et le personnel soignant (Duffau, 2012).

Il n'existe à ce jour aucun autre moyen de réaliser ce type de cartographie fonctionnelle au cours d'une opération. Une cartographie sensorimotrice peut être réalisée sous AG en mesurant notamment les réponses musculaires faisant suite à la SED et inversement, en observant les réponses cérébrales faisant suite à la stimulation de fibres sensorielles. Cependant, les tâches cognitives telles que le calcul, le langage et les fonctions visuo-spatiales nécessitent la participation active du patient (Mandonnet, et al., 2010). En pratique, certains sites fonctionnels infiltrés ne seront pas réséqués pour ne pas porter atteinte à la qualité de vie du patient qui reste la priorité. Malgré le fait que la chirurgie en condition éveillée permette des résections optimales, elle ne garantit pas pour autant une exérèse totale et des chimio- et radio- thérapies complémentaires peuvent être envisagées.

1.3 Plasticité cérébrale et GIBG

1.3.1 La problématique du cerveau lésé

La plasticité cérébrale est souvent évoquée dans les processus d'apprentissage mais est également impliquée dans la préservation et la compensation de la fonction cérébrale suite à une atteinte structurelle (Weiller & Rijntjes, 1999). Le cerveau peut être affecté par diverses pathologies et traumatismes pouvant altérer de façon plus ou moins étendue et plus ou moins rapidement son intégrité anatomique. Ces incidents peuvent arriver de façon soudaine, comme c'est le cas d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'un traumatisme, ou de façon plus

progressive, comme dans le cas de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou des tumeurs à croissance lente comme les GIBG. Dans un cas comme dans l'autre, le cerveau doit faire face à une même problématique : préserver la fonction malgré l'atteinte du support anatomique (Herbet, et al., 2017).

1.3.2 Modèles fonctionnels

L'idée fautive selon laquelle la surface corticale se caractérise par un agencement strict de régions fonctionnellement hyperspécialisées adjacentes reste encore largement répandue. Dans ce modèle, l'anatomie et la fonction sont intimement liées et une atteinte structurale du cortex conduit nécessairement à une atteinte fonctionnelle. Cette atteinte peut notamment se traduire par des déficits neurologiques plus ou moins importants, selon la nature et la superficie des sites touchés, et ce, de façon irréversible (Duffau, 2005; Duffau & Taillandier, 2015; Herbet, et al., 2017). Ce modèle est né d'observations faites sur les patients victimes de lésions aiguës et notamment d'AVC (Desmurget, et al., 2007). Dans la plupart des cas, les patients souffrent de déficits neurologiques plus ou moins sévères qui ne seront que partiellement compensés malgré la mise en place de stratégies de réhabilitation fonctionnelle précoces. Cette récupération limitée a grandement contribué au concept localisationniste selon lequel, à une aire précise du cortex correspond une fonction cérébrale et que cette organisation fonctionnelle est sans redondances, quasi-immuable. Pourtant, d'autres types d'atteintes cérébrales, parfois massives, ne conduisent pas nécessairement à des déficits. Le potentiel neuroplastique du cerveau et notamment sa capacité à se réorganiser en réponse à un événement pathologique, même chez l'adulte, a dû être reconsidérée (Desmurget, et al., 2007; Herbet, et al., 2016; Herbet, et al., 2017).

Dans le modèle connexionniste, la fonction est supportée par un ensemble de réseaux interconnectés et distribués dans l'ensemble du cerveau. Ces réseaux sont organisés en épïcètres ou « *hubs* » d'intégration (sous)corticaux, communiquant entre eux via des liaisons cortico-corticales (fibres en U, faisceaux d'association, commissures) et cortico-souscorticales (faisceaux de projection, boucles sous-corticales) (Kandel, et al., 2000). Ces réseaux intègrent et partagent l'information via un support anatomique ancré et fini, mais la fonction elle-même est générée par leurs interactions dynamiques. Dans ce contexte, les processus de compensations fonctionnelles suite à une lésion s'expliqueraient par le renforcement et l'émergence de nouveaux patrons d'interactions au sein des réseaux toujours viables (Herbet, et al., 2017). Ce modèle rend compte d'observations faites sur les patients porteurs de GIBG, et justifie notamment le rôle crucial de la connectivité anatomique, qui doit impérativement être préservée pour permettre à la neuroplasticité fonctionnelle de s'exprimer (Ius, et al., 2011).

1.3.3 Plasticité induite par les GIBG

Les patients porteurs de GIBG présentent le plus souvent un statut neurologique normal au moment de la chirurgie. Seuls des examens neuropsychologiques plus poussés sont en mesure de révéler de légers troubles cognitifs, notamment liés à l'attention, chez des patients qui sont le plus souvent asymptomatiques une fois sous traitement antiépileptique (Cochereau, et al., 2016). Les GIBG peuvent ainsi atteindre des volumes très importants sans

pour autant générer de déficits cliniques évidents et c'est, le plus souvent, la première crise d'épilepsie qui va trahir la présence de la tumeur (Duffau, 2005). Cette compensation efficace est rendue possible par la croissance particulièrement lente des GIBG, qui laisse le temps au cerveau de se réorganiser progressivement, au fur et à mesure de la croissance tumorale (Desmurget, et al., 2007) (figure 1.3). Cette croissance lente explique notamment pourquoi il est possible de réséquer des structures initialement considérées comme éloquentes, essentielles à la fonction. Il est par exemple possible de réséquer les aires langagières de Broca et Wernicke (Plaza, et al., 2009), ou le cortex préfrontal médial, lié à la cognition sociale (Herbet, et al., 2013; Herbet, et al., 2014), sans engendrer de déficits sur le long terme. Les mécanismes de neuroplasticité délocalisent ainsi les réseaux supportant les fonctions touchées (Duffau, 2005; Duffau, 2014; Duffau, 2015; Herbet, et al., 2016), ce qui va, par voie de conséquence, permettre d'améliorer les volumes de résection et minimiser les risques de déficits fonctionnels permanents postopératoires (De Witt Hamer, et al., 2012), améliorant la qualité de vie des patients (Pallud, et al., 2014).

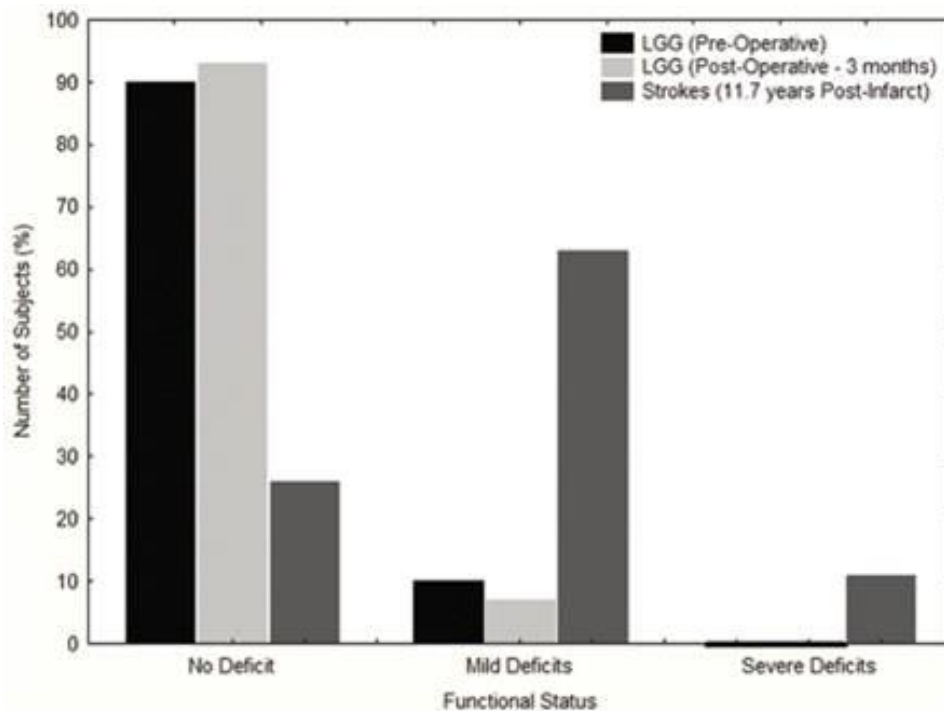


Figure 1.3 : Proportions de patients souffrant de déficits fonctionnels dans le cas d'AVC et d'une invasion tumorale lente. Les barres noires, grises claires et grises foncées représentent respectivement les patients porteurs de GIBG avant résection, 3 mois après la résection, et les patients victimes d'AVC. Figure extraite de (Desmurget, et al., 2007) (figure 8).

Plusieurs travaux se sont intéressés à cette redistribution fonctionnelle et ont notamment proposé plusieurs patrons de recrutement. Ces derniers peuvent être intratumoraux ou péri-lésionnels, avec une réallocation des aires éloquentes aux abords de la tumeur, mais aussi intra- et inter- hémisphériques, avec des phénomènes tels que la translocation

(Bonnetblanc, et al., 2006; Desmurget, et al., 2007; Tate, et al., 2014). Ces mécanismes sont plus particulièrement observables dans le contexte de chirurgies itératives. La réorganisation fonctionnelle se déroulant entre deux interventions chirurgicales autorise parfois la résection de résidu tumoral non-éliminable lors d'une première intervention, grâce notamment au recrutement fonctionnelle des régions péri-lésionnelles (Duffau, et al., 2002). Il est très probable que ces phénomènes de neuroplasticité s'expriment tout au long de la croissance tumorale, laissant le patient asymptomatique, et qu'ils jouent également un rôle majeur après la chirurgie, permettant une récupération fonctionnelle quasi-systématique dans les 3 mois (Bonnetblanc, et al., 2006; Duffau, et al., 2002; Duffau, et al., 2003).

1.3.4 Plasticité intraopératoire et ses limites

De telles compensations semblent également possibles à plus court terme. La cartographie fonctionnelle réalisée durant la chirurgie éveillée a notamment permis de mettre en évidence des réorganisations durant l'intervention même. Ces compensations rapides sont probablement dues au démasquage d'interconnexions intracorticales latentes, activées via l'hyperexcitabilité induite par la résection (Duffau, et al., 2000; Duffau, 2001; Duffau, 2005; Duffau & Capelle, 2001). Ce démasque de redondances fonctionnelles a été observé dans le gyrus précentral (représentations motrices multiples) (Duffau, 2001) et le gyrus rétro-central (représentations sensorielles multiples) (Duffau & Capelle, 2001), mais également de part et d'autre du sillon central (redondances motrices et sensorielles) (Duffau, et al., 2000). Ces observations supportent l'hypothèse d'une réorganisation fonctionnelle dynamique de la mosaïque sensorimotrice avec des interactions fortes entre les aires motrices et sensorielles (Nii, et al., 1996). Cependant, d'autres découvertes faites lors de chirurgie éveillées suggèrent qu'il existe une variabilité et des limitations à ces phénomènes de neuroplasticité (Herbet, et al., 2016; Herbet, et al., 2017; Ius, et al., 2011) (figure 1.4).

Tandis que la majorité des régions associatives et de « haut niveau » sont fonctionnellement compensées, certaines structures semblent rester fonctionnelles malgré l'infiltration tumorale. C'est notamment le cas des régions sensorielles et motrices primaires, des aires associatives unimodales et de certains *hubs*, comme la partie postérieure du gyrus cingulaire ou la partie postérieure du gyrus temporal (Herbet, et al., 2016; Herbet, et al., 2017). La substance blanche quant à elle possède le potentiel neuroplastique le plus faible. Cette dernière assure la connectivité anatomique via des fibres associatives et de projection, permettant la mise en réseau de l'information et l'intégration multi-échelle. Elle joue donc un rôle crucial, non-compensable, dans la fonction cérébrale et la redistribution fonctionnelle post-lésionnelle (Duffau, 2005). Pour ces raisons, la connectivité axonale doit être préservée et il existe un « cerveau minimum » qui comprend les faisceaux de substance blanche essentiels à l'expression et à la réorganisation fonctionnelle (Ius, et al., 2011).

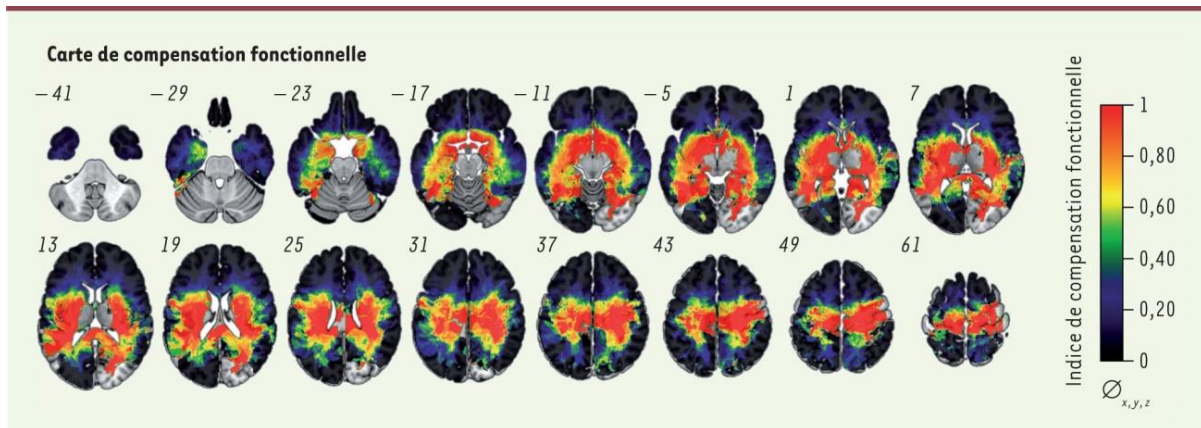


Figure 1.4 : *Carte de compensation fonctionnelle chez les patients atteints d'un GIBG.* Une valeur de 0 (couleur noire) indique que la probabilité d'observer une réponse fonctionnelle pendant la stimulation électrique est nulle lorsque le tissu cérébral est lésé (compensation fonctionnelle maximale), alors qu'une valeur de 1 (couleur rouge) indique que la probabilité d'observer une réponse fonctionnelle pendant la stimulation électrique est importante malgré l'infiltration tumorale (compensation fonctionnelle nulle). Les nombres à côté de chaque coupe cérébrale indiquent le niveau horizontal (z) de la coupe. Figure extraite de (Herbet, et al., 2017) (figure 1).

Chapitre 2 : Activité électrique cérébrale

2.1 Mesurer l'activité électrique cérébrale	23
2.1.1 Bref historique.....	23
2.1.2 Électroencéphalographie et électrocorticographie.....	24
2.1.3 Électrogenèse mesurable en surface	24
2.1.4 Sommation spatiale et temporelle.....	25
2.1.5 Les autres générateurs de courants	27
2.1.6 Le problème de la polarité	27
2.2 Oscillation neurale et potentiel évoqué	28
2.2.1 Origines microscopiques	28
2.2.2 Origines mésoscopiques.....	29
2.2.3 Origines macroscopiques	29
2.2.4 Types d'activités mesurées.....	29
2.2.4.1 Activités spontanée et induite	30
2.2.4.2 Activité évoquée	31
2.2.5 Activité et fonction	32
2.3 Stimulation électrique directe	32
2.3.1 Bref historique.....	32
2.3.2 Utilité et limitations de la SED dans la chirurgie des GIBG.....	33
2.3.3 Le choix des paramètres de stimulation.....	33
2.3.4 La réponse électrophysiologique évoquée par la SED.....	35
2.3.4.1 La réponse locale	35
2.3.4.2 La réponse distante.....	36
2.4 Activité du cerveau lésé.....	37
2.4.1 Bref historique.....	37
2.4.2 La tumeur est silencieuse	37
2.4.3 Altérations de l'activité cérébrale	38
2.4.3.1 Altérations basses fréquences	38
2.4.3.2 Altérations hautes fréquences.....	40
2.4.3.3 Altérations épileptiformes	40
2.4.4 Localisation tumorale	41
2.4.4.1 Tumeurs profondes.....	41
2.4.4.2 Tumeurs superficielles	41
2.4.5 Techniques d'activation.....	42
2.4.6 Évolution des marqueurs électrophysiologiques	42
2.4.6.1 Marqueurs des tumeurs et leur évolution préchirurgicale.....	42
2.4.6.2 Évolution postchirurgicale	43

2.1 Mesurer l'activité électrique cérébrale

2.1.1 Bref historique

La découverte des propriétés électriques de l'activité cérébrale est attribuée au médecin anglais Richard Caton (1842-1926) qui rapporta l'existence de courants électriques émanant de la substance grise cérébrale dès 1875 (Richard, 1875). Il mesura plus particulièrement l'activité cérébrale du lapin et du singe à l'aide d'un galvanomètre et observa des fluctuations de cette activité pendant le sommeil et leur absence après la mort. En 1924, le neurologue et psychiatre allemand Hans Berger (1873-1941) sera quant à lui le premier à enregistrer cette activité chez l'homme, notamment au cours d'une neurochirurgie pratiquée sur un adolescent. Il proposera par la suite de recueillir cette activité directement à la surface du crâne, sans craniotomie, en amplifiant préalablement le signal récolté. Il sera notamment à l'origine de la découverte des « ondes cérébrales » α et β (Berger, 1929) (figure 2.1). Il sera le premier à utiliser le terme d'électroencéphalogramme (EEG) pour décrire les variations du potentiel électrique mesurées sur le scalp et graphiquement représentées sur une bande de papier. Il observa que cette activité pouvait s'altérer selon l'état du patient et rapporta notamment les effets du sommeil, de l'anesthésie, du manque d'oxygène ou encore de certaines pathologies neuronales. Il suggéra alors que l'activité cérébrale pouvait changer de manière cohérente et reconnaissable selon le statut général d'une personne. Hans Berger posa ainsi les bases de l'EEG moderne et des nombreuses applications qui en découlent (Tudor, et al., 2005; Stone & Hughes, 2013).

D'autres travaux fondateurs s'intéressant à épilepsie et à la genèse de l'activité électrique cérébrale seront publiés les années qui suivront (Adrian & Matthews, 1934; Fischer & Löwenbach, 1933; Gibbs, et al., 1935; Jasper & Carmichael, 1935) et proposeront notamment une première interprétation aux « ondes cérébrales » qui seront par la suite l'objet de nombreuses recherches cliniques et scientifiques.

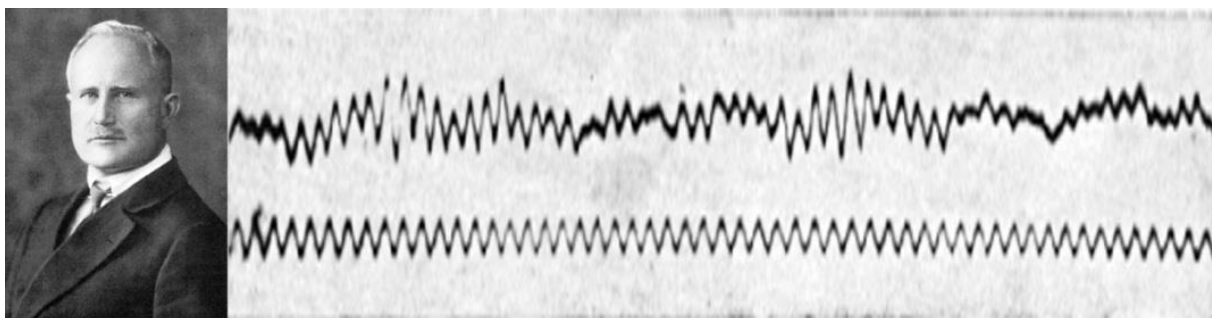


Figure 2.1 : *Hans Berger (1873-1941)*. Le premier EEG enregistré sur l'homme. La ligne inférieure est une onde sinusoïdale de 10 cycles/seconde qui sert de référence temporelle. La ligne supérieure est l'enregistrement EEG réalisé sur son fils, en 1925. Figure adaptée de (Berger, 1929).

2.1.2 Électroencéphalographie et électrocorticographie

L'électroencéphalographie (EEG) et l'électrocorticographie (ECoG) sont 2 méthodes d'exploration permettant de mesurer l'activité électrique générée par le cerveau. Les enregistrements sont généralement recueillis grâce à des électrodes posées sur le scalp pour l'EEG, ou directement à la surface du cortex pour l'ECoG. Ces électrodes ont pour particularité d'être sensibles aux variations de potentiel électrique générées par l'activité cérébrale. Ces variations sont alors converties en courant électrique, lui-même conditionné via une chaîne d'acquisition, et dont le déroulement temporel sera stocké sous la forme d'enregistrements appelés électroencéphalogrammes et électrocorticogrammes (Niedermeyer & Lopes da Silva, 1993). Ces enregistrements sont une représentation graphique, en fonction du temps, de la différence de potentiel entre 2 localisations. Il existe une grande variété de montages possibles répondant à des problématiques diverses. La configuration la plus simple consiste à placer une électrode dite de mesure en regard d'un site cérébrale d'intérêt et de placer une autre électrode dite de référence à distance, en regard d'un site le plus électriquement neutre possible. Le signal récolté au niveau du cuir chevelu ou directement au niveau du cortex va alors dépendre : (1) des générateurs électriques (sous)-corticaux à l'origine d'un champ de potentiel variable et mesurable en surface, notamment de la nature de ces générateurs et de leur orientation par rapport à l'électrode d'enregistrement ; (2) des propriétés de conduction électrique des tissus situés entre la source de courant ionique et l'électrode d'enregistrement ; (3) des propriétés de l'électrode de mesure et de la chaîne d'acquisition.

La mesure de l'activité électrique cérébrale en surface est avant tout possible grâce à la circulation de charges dans les tissus, notamment au niveau de sources de courants ioniques plus ou moins profondes. Cette circulation de charges va former des champs de potentiels électriques locaux variables, suffisamment importants pour être mesurés en surface par des électrodes de mesure.

2.1.3 Électrogenèse mesurable en surface

Il existe de nombreuses sources de courants ioniques dans le cerveau, mais il est admis que les signaux EEG et ECoG sont principalement générés par l'activité postsynaptique synchronisée et graduée des cellules pyramidales corticales. Ces cellules remplissent en effet les conditions nécessaires à la génération de courants capables de se superposer dans le temps et l'espace pour générer des macrochamps de potentiels électriques mesurables en surface (Avitan, et al., 2009; Lopes da Silva, 2010). L'excitation ou l'inhibition d'un neurone pyramidal par un autre neurone nécessite la circulation d'ions entre les membranes des 2 cellules. Les variations locales de la concentration d'ions vont être à l'origine d'une différence de potentiel entre les milieux extra- et intra- cellulaires d'une part, mais également entre les dendrites sollicitées et le reste du neurone d'autre part. Suivant la nature du couplage entre les neurones, la circulation d'ions au niveau des dendrites peut aboutir à un milieu extramembranaire chargé positivement, que l'on qualifiera de source de courant, ou une région extramembranaire chargée négativement, que l'on qualifiera de puits de courant (figure 2.2).

Dans le cas de potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE), le champ extracellulaire au niveau des dendrites est plus négatif que le milieu intracellulaire : les ions positifs Na^+ migrent vers la cellule et dépolarisent la membrane tandis que les ions K^+ en sortent (puits de courant actif). Au niveau de la partie distale de la cellule, un courant de retour extracellulaire passif impliquant des ions Na^+ et Ca^{2+} génère un champ extracellulaire positif plus distribué. Depuis un point d'observation extérieur, il y a donc formation d'un dipôle négatif au niveau des dendrites et positif ailleurs. Le cas des potentiels postsynaptiques inhibiteurs (PPSI) est similaire à ceci près que les échanges impliquent des ions Cl^- et K^+ qui auront un effet opposé. Le champ extracellulaire au niveau des dendrites est chargé positivement car les ions négatifs Cl^- migrent vers la cellule, hyperpolarisant la membrane (source de courant active). Dans ce cas, le dipôle est positif au niveau des dendrites et négatif ailleurs. Les différences de potentiels générées au niveau des neurones pyramidaux par les PPSE et les PPSI vont ainsi former des dipôles à l'échelle cellulaire qui vont se sommer et être la principale source de l'activité enregistrée en surface par l'EEG et l'ECOG (Avitan, et al., 2009; Buzsáki, et al., 2012; Wong, 1998).

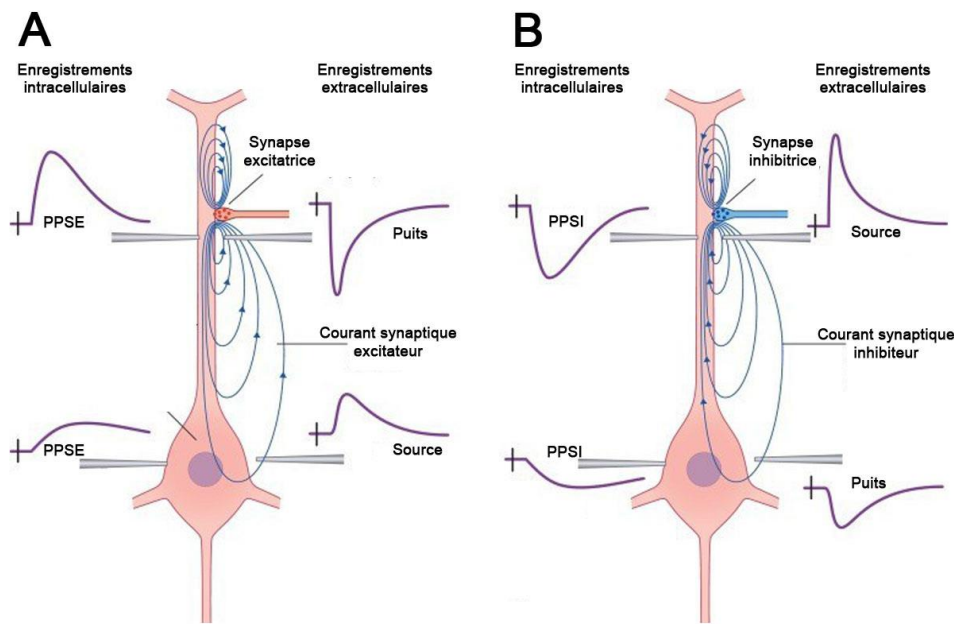


Figure 2.2 : La polarité de la mesure dépend de la nature du couplage synaptique. Une même entrée synaptique peut selon la nature de son couplage, excitateur (A) ou inhibiteur (B), donner lieu à un dipôle cellulaire dont la polarité est inversée.

2.1.4 Sommation spatiale et temporelle

Le potentiel électrique émanant du dipôle formé par un neurone pyramidal seul est trop faible pour être mesuré en surface. Cependant, une électrode est sensible à la somme de toutes les charges positives et négatives dans son voisinage et peut donc mesurer la combinaison des dipôles individuels, formant alors un dipôle équivalent observé

macroscopiquement (figure 2.3). Les propriétés de ce dipôle équivalent sont dépendantes des propriétés des dipôles individuels qui ont été sommés et plus particulièrement de leurs potentiels et orientations respectifs vis-à-vis de l'électrode de mesure (Dugdale, 1993; Kandel, et al., 2000). En effet, une électrode ne mesure qu'une projection dans le plan de l'activité cérébrale et afin de produire un signal mesurable, différent de zéro, les dipôles sous-jacents doivent être sommables : (1) spatialement, en étant disposés de manière parallèle les uns par rapport aux autres ; (2) temporellement, en étant actifs de façon synchrone. Si l'électrode est à égale distance des extrémités du dipôle et/ou si les dipôles ont des orientations variables, leurs activités respectives peuvent s'annuler et former un champ électrique fermé qui ne pourra pas être mesuré à distance. Cela signifie que seuls les dipôles formant des champs électriques ouverts sont mesurables en surface, avec notamment : (1) les dipôles tangentiels, orientés perpendiculairement à l'électrode ; (2) les dipôles radiaux, orientés parallèlement à l'électrode. Aussi, si les dipôles existent à des instants différents, leurs champs respectifs ne pourront pas se sommer. Cette sommation spatiale et cette superposition temporelle des activités sont donc nécessaires pour produire un macro-dipôle équivalent, au potentiel suffisant pour être mesurable en surface (Avitan, et al., 2009; Buzsáki, et al., 2012).

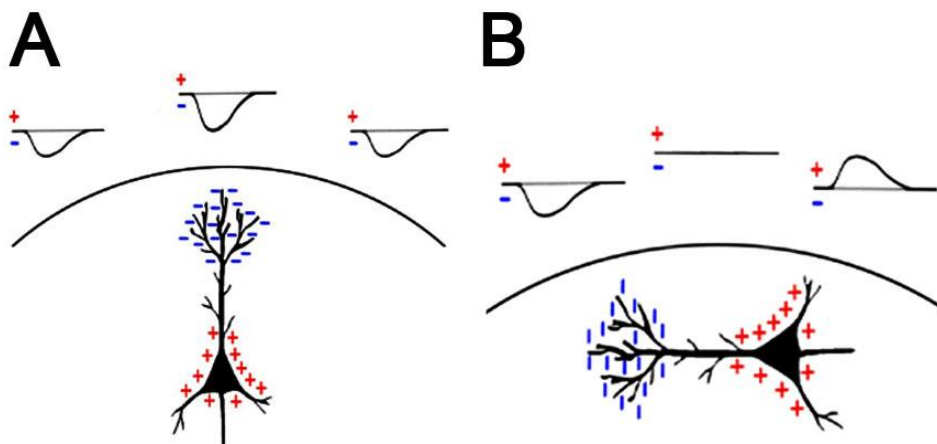


Figure 2.3 : La polarité de la mesure dépend de l'orientation du dipôle. Les dipôles radiaux (A) produisent des déviations dans une seule direction, tandis que les dipôles tangentiels (B) produisent des déviations dans les 2 directions. Adapté de (Jackson & Bolger, 2014).

Les grands neurones pyramidaux situés dans les couches corticales III, V et VI du cortex sont de ce fait les sources de courants les plus susceptibles d'être mesurées en surface de par leur orientation radiale et leur intégration graduée dans le temps (les phénomènes de dépolarisation ou d'hyperpolarisation membranaire des neurones pyramidaux peuvent prendre plusieurs dizaines de millisecondes) (Kandel, et al., 2000), garantissant la sommation spatiale et temporelle de leurs activités. Enfin, la proximité de leur dendrites apicales, qui composent la surface corticale, limite les effets d'atténuation par le volume de conduction (Buzsáki, et al., 2003; Buzsáki, et al., 2012). Néanmoins, un même dipôle équivalent mesuré en surface peut en réalité résulter de diverses combinaisons de dipôles individuels. La localisation,

l'orientation, l'amplitude et le schéma d'activation de chaque dipôle, ainsi que leur nombre, sont autant de paramètres qui peuvent influencer sur la mesure. Il existe de ce fait une incertitude quant à la source réelle de l'activité mesurée par l'EEG et l'ECOG qui proposent des résolutions spatiales limitées (>8mm) (Lopes da Silva, 2010).

2.1.5 Les autres générateurs de courants

D'autres sources de courants existent mais elles sont considérées comme contribuant peu ou pas à l'activité mesurable. L'activité neuronale non-synaptique, autrement dit les potentiels d'action (PA), ne contribuent que dans une moindre mesure aux flux de courants extracellulaires mesurables en surface. Les PA, bien que d'amplitudes élevées (100 mv), se déplacent le long des axons et n'existent que durant un intervalle de temps limité (environ 2 ms), en plus d'être le plus souvent évoqués de façon asynchrone. Leurs activités se somment donc difficilement, ce qui limite leur contribution au signal mesuré en surface. Ils ne sont observables que dans des conditions particulières impliquant des décharges synchrones, tels que des états transitoires du sommeil, certaines pathologies tels que l'épilepsie (PA calcique lents et synchrones) ou encore dans le cadre de stimulations électriques (Kandel, et al., 2000).

Il existe également des interactions intercellulaires non-synaptiques qui peuvent potentiellement contribuer aux signaux EEG et ECoG (Buzsáki, et al., 2003; Buzsáki, 2004). Les effets « éphaptiques » regroupent des interactions indirectes entre des ensembles neuraux proches. Cela peut notamment impliquer le couplage passif de fibres nerveuses ou d'ensembles neuronaux adjacents. Les échanges d'ions locaux altèrent les potentiels transmembranaires de cellules qui ne sont pas directement ciblées, créant des boucles de courants extracellulaires capables de recruter des neurones même avec une excitation insuffisante de leurs entrées synaptiques. Ce type d'interactions peut notamment influencer la synchronisation et la décharge de PA (Martinez-Banaclocha, 2018).

Enfin, les cellules gliales et plus particulièrement les astrocytes, jusqu'alors considérés comme un simple support métabolique et structurel au neurone, semblent entretenir des interactions dynamiques avec ce dernier en facilitant notamment sa dépolarisation via des échanges ioniques et influençant l'activité cérébrale basse fréquence (Lee, et al., 2014; Whalley, 2014).

2.1.6 Le problème de la polarité

Un dipôle a une extrémité positive et l'autre négative et peut donc produire une déviation positive ou négative sur un enregistrement, selon la position de l'électrode de mesure (Whittingstall, et al., 2003). Les neurones pyramidaux sont orientés perpendiculairement au crâne avec leurs dendrites apicales proches de la surface et le corps du neurone enfoui dans les couches corticales et arborant des dendrites basales. Les PPSE vont charger négativement le milieu extracellulaire au niveau des dendrites et des courants passifs vont charger positivement le fluide extracellulaire distant. Des PPSE au niveau des dendrites apicales vont donc se traduire par une déviation négative du signal enregistré par l'électrode directement en regard, tandis que des PPSE au niveau des dendrites basales vont se traduire par une déviation positive du signal mesuré en surface. Un raisonnement similaire mais

inversé s'applique pour les PPSI qui peuvent ainsi produire une déviation positive ou négative du signal selon les dendrites sollicitées. Les neurones pyramidaux agissent donc comme des dipôles radiaux dont l'une des extrémités influe majoritairement sur la mesure en surface. La polarité du signal mesuré reflète simplement la charge globale du fluide extracellulaire en regard de l'électrode, qui peut varier selon le type de PPS considéré (figure 2.2) et les dendrites sollicitées (figure 2.4).

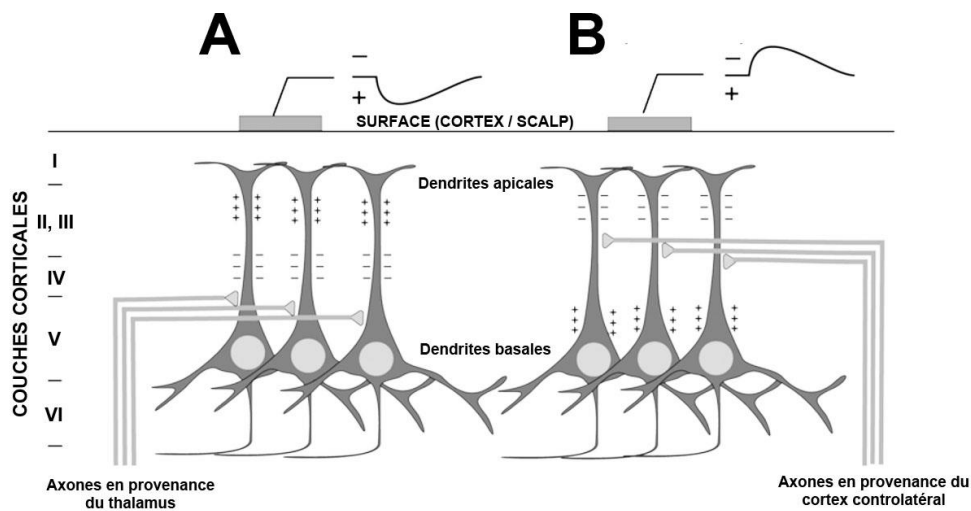


Figure 2.4 : La polarité de la mesure dépend de l'origine de l'activité synaptique. Une même configuration d'électrodes mesurant un même ensemble neuronal peut donner des potentiels aux polarités inversées selon l'origine thalamique (A) ou controlatéral (B) de l'activité synaptique. Adapté de (Kandel, et al., 2000).

2.2 Oscillation neurale et potentiel évoqué

2.2.1 Origines microscopiques

Les neurones sont des cellules excitables qui, sous l'influence de leurs entrées synaptiques, sont capables d'une inversion soudaine de leur potentiel électrique transmembranaire que l'on appelle PA. Les neurones peuvent ainsi générer plusieurs PA en séquence, se propageant le long de leur axone et dont la temporisation pourra être modulée. La génération de PA constitue la base du codage neuronal et du transfert d'informations dans le cerveau. Ces décharges peuvent former toutes sortes de motifs rythmiques en étant délivrées à différentes fréquences, de façon continue ou sous forme de bouffées. Le neurone est ainsi soumis à l'arrivée de PA sur ses entrées synaptiques et voit son potentiel membranaire fluctuer en fonction de la sommation de PPS au niveau de ses dendrites. Son activité intrinsèque peut alors osciller, sans nécessairement atteindre le seuil nécessaire à sa dépolarisation complète (Wang, 2010).

2.2.2 Origines mésoscopiques

Les neurones interagissent et s'influencent par l'intermédiaire de synapses. La force, la temporisation et la nature excitatrice/inhibitrice du couplage qui peut exister entre 2 neurones sont autant de paramètres qui peuvent influencer sur leurs interactions et potentiellement aboutir à la sommation de leurs activités respectives. Des patrons d'activité peuvent alors se propager entre neurones et synchroniser l'activité d'un ensemble neural. La sommation, sous la forme d'interférences constructives et destructives, des activités des neurones individuels donne lieu à des oscillations mésoscopiques du champ de potentiel électrique moyen. L'activité moyenne d'un neurone sera ainsi modulée par les oscillations de l'ensemble neural dans lequel il se trouve. Les oscillations neurales créées alors des fenêtres temporelles périodiques durant lesquelles les PA en entrée ont un effet plus ou moins important sur les neurones ciblés. Ce principe de communication par la synchronisation des activités est supposé être à la base du mécanisme de décodage temporel de l'information dans le cerveau (Gupta, et al., 2016; Varela, et al., 2001).

La fréquence des oscillations à l'échelle mésoscopique ne correspond pas nécessairement aux rythmes générés par les neurones individuels et une activité oscillante peut être entretenue de manière endogène par le biais d'interactions locales entre neurones excitateurs et inhibiteurs. En particulier, les interneurones jouent un rôle important dans la production de synchronie d'ensembles neuraux. Ils génèrent une fenêtre étroite d'excitation efficace, en modulant rythmiquement la cadence de déclenchement des neurones (Cardin, et al., 2009; Gupta, et al., 2016; Varela, et al., 2001; Wang, 2010).

2.2.3 Origines macroscopiques

L'activité oscillante peut également résulter d'interactions entre différentes zones du cerveau couplées par le connectome structurel. Les latences dues aux temps de conduction des axones jouent alors un rôle plus important et la fréquence de l'activité oscillante associée aux interactions longues distances sera inversement proportionnelle au temps de propagation. Il a par exemple été proposé que des oscillations dans la plage de fréquences β permettent la synchronisation partielle de sous-ensembles neuronaux, oscillant quant à eux à des fréquences plus élevées, dans la bande γ (Cabral, et al., 2014). Ces oscillations peuvent également être le fruit d'interactions avec des structures sous-corticales. Les boucles de rétroactions entre le thalamus et le reste du cerveau ont été parmi les plus étudiées et forment un réseau thalamo-cortical qui joue un rôle crucial dans la génération de l'activité α corticale (Bollimunta, et al., 2011; Suffczynski, et al., 2001).

2.2.4 Types d'activités mesurées

Des patrons d'activité rythmique sont observés dans l'ensemble du cerveau et à toutes les échelles. Les variations de potentiel électrique à l'échelle des neurones se somment en un potentiel électrique moyen oscillant, mesurable par une électrode posée en surface. Ces variations d'amplitude résultent de (dé)synchronisations locales et distantes, au sein et entre les ensembles neuraux. Cette synchronisation permet de lier temporellement des ensembles spatialement distribués et permet ainsi de mutualiser leurs activités pour le traitement conjoint

d'un stimulus. Cette activité cérébrale cohérente forme ainsi des liens dynamiques entre des *hubs* nécessaires à l'intégration de l'information (Varela, et al., 2001).

Les oscillations enregistrées sur plusieurs sites corticaux peuvent se synchroniser pour former des réseaux cérébraux à grande échelle. L'activité cérébrale spontanée mesurée en surface est de nature oscillante, mais ces rythmes peuvent être modulés de nombreuses manières, notamment suivant le statut neurologique ou neuropsychologique de l'individu, ou encore en réponse à une entrée perceptuelle ou une sortie motrice. Ces événements vont agir sur la fréquence, l'amplitude et la synchronie des rythmes mesurés (Izhikevich, 2007) (figure 2.5).

2.2.4.1 Activités spontanée et induite

L'activité spontanée correspond à l'activité cérébrale en l'absence d'une tâche explicite, souvent appelée « état de repos ». Les signaux enregistrés ne sont alors pas associés au traitement d'un stimulus ou d'un événement en particulier, et sont supposés représenter une activité cérébrale basale. L'activité spontanée s'oppose généralement à l'activité cérébrale induite, qui fait le plus souvent référence à la modulation de l'activité cérébrale en cours par le traitement de stimuli ou la préparation/réalisation de mouvements. L'activité induite est notamment étudiée au travers des variations en fréquence et en amplitude de oscillations cérébrales, qui sont censées représenter des phénomènes de (dé)synchronisation au sein des ensembles neuronaux sollicités par la tâche (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999).

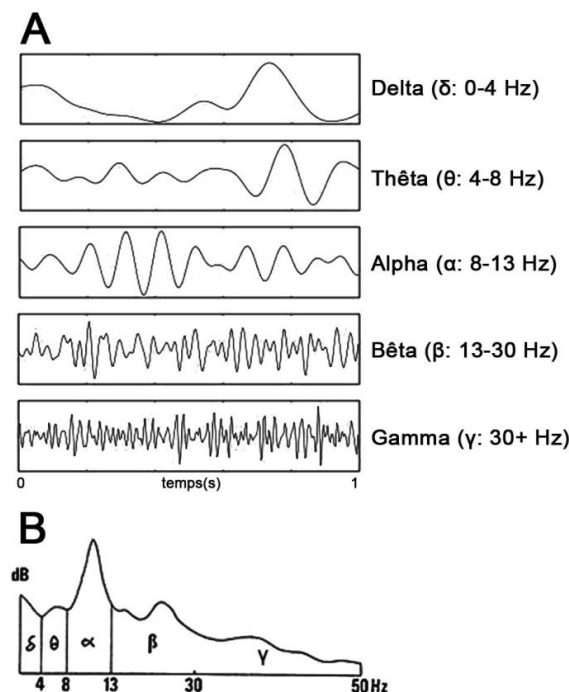


Figure 2.5 : *Oscillations neurales*. Le signal EEG présente un contenu spectral riche (B) avec une activité oscillante (A) décomposée en plusieurs bandes de fréquences.

2.2.4.2 Activité évoquée

L'activité d'un neurone ou d'un ensemble de neurones peut être resynchronisée par une commande en entrée (Canavier, 2015; Izhikevich, 2007; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). La réinitialisation de phase est un aspect fondamental de la synchronisation entre neurones ou entre régions cérébrales, car elle va permettre de verrouiller dans le temps l'activité de neurones distribués (Varela, et al., 2001). Ce phénomène va permettre en outre d'étudier l'activité évoquée, autrement dit, l'activité cérébrale directement liée au traitement d'un stimulus, et qui prend la forme d'un potentiel évoqué (PE) (figure 2.6). Les PE sont des fluctuations de tension significatives résultant de l'activité neurale évoquée par un stimulus externe ou interne. L'enregistrement de PE est particulièrement utile dans l'étude des processus cognitifs normaux (attention sélective, langage, mémoire) et anormaux (troubles neurologiques ou psychiatriques) qui ne durent que quelques millisecondes (Picton, et al., 2000).

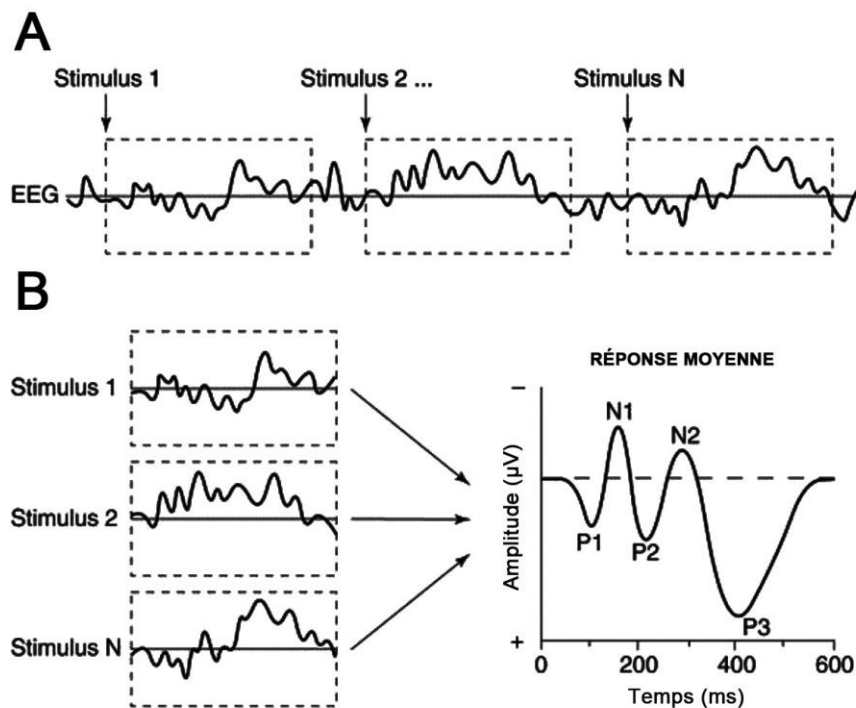


Figure 2.6 : *Potentiel évoqué*. La réponse électrophysiologique associée à un événement n'est pas visible sur le signal brut (A), mais la moyenne des stimuli individuels (B) permet d'identifier un PE, qui est composé d'une succession de déviations identifiées par une lettre (N : négatif ; P : positif) et un chiffre (ordre d'occurrence). Adapté de (Luck, et al., 2000).

D'un point de vue méthodologique, l'amplitude des PE est plus faible que l'activité spontanée, et ils ne sont donc pas identifiables sur les traces brutes. Les signaux sont alors moyennés en fonction des occurrences de l'évènement étudié, ce qui permet de ne conserver que la portion de l'activité cérébrale resynchronisée par le stimulus. Les oscillations non-

synchrones sont alors éliminées lors du moyennage. Cette approche permet d'éliminer la composante variable des signaux et de ne conserver que l'activité cérébrale directement liée au traitement du stimulus. Le PE est alors une image indirecte du schéma d'activation neuronale évoqué par le traitement du stimulus, et diffère en ce sens de l'activité induite qui n'a pas recours au moyennage.

2.2.5 Activité et fonction

Bien que les oscillations neuronales aient été observées pour la première fois il y a plus d'un siècle, leur existence reste très largement incomprise. De nombreuses études se sont intéressées à leurs origines et ont confirmé leur rôle fonctionnel, mais une interprétation unifiée fait cependant toujours défaut. Le plus souvent, ces oscillations sont caractérisées par leur fréquence, leur amplitude et leur phase. Ces propriétés sont généralement extraites d'analyses temps-fréquence faites sur des enregistrements réalisés via des techniques telles que l'EEG, l'ECOG ou la magnétoencéphalographie (MEG). Les signaux mesurés présentent un contenu spectral large avec une activité oscillante découpable en plusieurs bandes aux fréquences bien identifiées (figure 2.5). La première bande de fréquence découverte et la plus connue est l'activité α (8-12 Hz) (Berger, 1929), qui apparaît au niveau du lobe occipital durant l'état de repos et dont l'intensité augmente significativement avec les yeux fermés. Les autres activités communément étudiées sont regroupées en bandes : δ (1-4 Hz), θ (4-8 Hz), β (12-30 Hz), et γ (30-70+ Hz). Les oscillations neurales ont été ainsi reliées à une très grande variété d'états et de processus cognitifs, tels que le transfert d'informations (Fries, 2005; Singer, 1993), l'attention, la perception, la conscience, la mémoire (Dement & Kleitman, 1957; Engel & Singer, 2001; Fell & Axmacher, 2011; Varela, et al., 2001), le contrôle moteur (Pirondini, et al., 2017), et ont également été étudiées dans le contexte de diverses pathologies et lésions pouvant affecter le cerveau (Schnitzler & Gross, 2005).

2.3 Stimulation électrique directe

2.3.1 Bref historique

L'utilisation de la SED en condition éveillée remonte à plus d'un siècle avec les travaux du neurochirurgien américain Harvery Williams Cushing (1869-1939) (Cushing, 1909) qui fut le premier à investiguer les aires sensorielles, et motrices, en comptant sur la coopération active de ses patients alors sous anesthésie locale. Ses découvertes vinrent compléter celles du neurochirurgien allemand Fedor Krause (1857-1937) qui s'était déjà attelé à la cartographie des aires motrices lors de SED appliquées sur des patients épileptiques (Krause, 1909). Mais ce seront les travaux du neurochirurgien canadien Wilder Penfield (1891-1976), alors à l'Institut de Montréal, qui feront de la SED une référence pour la cartographie anatomo-fonctionnelle (Penfield, 1947; Penfield & Boldrey, 1937; Penfield & Roberts, 1959). Il sera notamment à l'origine de l'établissement de l'homoncule moteur et sensitif (Penfield & Theodore, 1953). Ces travaux précurseurs feront de la SED un outil dédié à l'exploration fonctionnelle peropératoire (Ojemann, 1993; Ojemann, et al., 1989; Vogt & Vogt, 1919).

2.3.2 Utilité et limitations de la SED dans la chirurgie des GIBG

La SED est utilisée durant la chirurgie éveillée des GIBG afin d'établir la cartographie anatomo-fonctionnelle du patient et ainsi permettre une résection optimale de la tumeur. Elle est notamment utilisée pour tester les structures cérébrales infiltrées afin d'évaluer leur statut fonctionnel. La distinction entre un tissu fonctionnel et non-fonctionnel se fait uniquement sur la base d'observations comportementales. Si la SED ne génère aucun trouble évident et n'interfère pas avec la tâche en cours, le tissu infiltré testé est considéré comme étant non-fonctionnel. A l'inverse, si la SED est à l'origine de mouvements, de sensations ou si elle vient interférer avec la tâche en cours, alors le tissu testé est considéré comme étant fonctionnel. Ainsi, différents types de réponses comportementales sont couramment observées, suivant la région qui est stimulée et la tâche en cours de réalisation : aphasie, anarthrie, interruption/accélération du mouvement, troubles sémantiques, sensations de picotements. La SED peut donc engendrer une grande richesse de réponses comportementales et sa bonne utilisation va donc reposer en grande partie sur l'expertise du neurochirurgien (Mandonnet, et al., 2010; Ojemann, 1993). La cartographie va en effet dépendre des connaissances détaillées du neurochirurgien en matière de neuroanatomie fonctionnelle corticale et sous-corticale afin de : (1) déterminer les épices corticaux à tester a priori et (2) rechercher les voies sous-corticales liant lesdits sites corticaux.

Cette pratique est actuellement considérée comme étant la référence en matière de cartographie cérébrale et permet des résections tumorales parfois massives sans pour autant engendrer de déficits majeurs, signe d'un excellent niveau de conservation fonctionnel (Duffau, et al., 2003). Pourtant cette approche souffre d'un manque de spécificité (Mandonnet, et al., 2010). En effet, la DES peut induire des troubles fonctionnels après la stimulation d'un site qui aurait pu en réalité être reséqué sans engendrer de déficits. Les conséquences électrophysiologiques de la SED restent encore méconnues et il est probable que les effets de la stimulation puissent s'étendre aux régions fonctionnelles adjacentes et/ou se propager le long des axones pour au final perturber le réseau dans son ensemble. De ce fait, les paramètres de stimulation peuvent avoir un impact crucial sur la cartographie fonctionnelle, en agissant différemment sur le tissu neural stimulé.

2.3.3 Le choix des paramètres de stimulation

La SED prend le plus souvent la forme d'une impulsion définie par plusieurs caractéristiques dont notamment : sa fréquence F_s (Hz) (nombre d'impulsions en une seconde), sa largeur d'impulsion LI (s), son intensité I (mA) et sa durée totale d (s). Le profil de stimulation est dit monophasique s'il est constitué d'une simple impulsion ou biphasique s'il est composé de 2 impulsions dont la polarité s'alterne. En stimulation biphasique, les deux impulsions sont séparées par un inter-pulse qui peut être ajustable selon les propriétés du stimulateur. La SED telle qu'elle est appliquée dans le contexte de la chirurgie éveillée des GIBG consiste le plus souvent en une onde carrée biphasique sans inter-pulse et dont la LI est comprise entre 0,3 et 1 ms. Elle est généralement délivrée à courant constant par une sonde bipolaire et à des fréquences allant de 50 à 60 Hz. L'intensité est évaluée intra-opératoirement et s'échelonne dans une gamme allant de 1 à 6 mA en anesthésie locale et de 4 à 18 mA en anesthésie générale. Elle est généralement augmentée par pas de 0,5 mA jusqu'à l'obtention

d'une réponse comportementale, mais sans que cela n'induisse de convulsions. Les intensités peuvent être augmentées par pas de 1-2 mA pour les stimulations sous-corticales (Duffau, 2004). La durée de la stimulation tient compte de la région cartographiée et sera d'environ 1 s pour induire une réponse sensorimotrice positive et peut aller jusqu'à 4 s pour inhiber des sites cognitifs/associatifs. La stimulation est appliquée sur l'ensemble du cortex exposé et est répétée au moins trois fois de manière non-consécutives pour confirmer chaque site testé (Ojemann, et al., 1989).

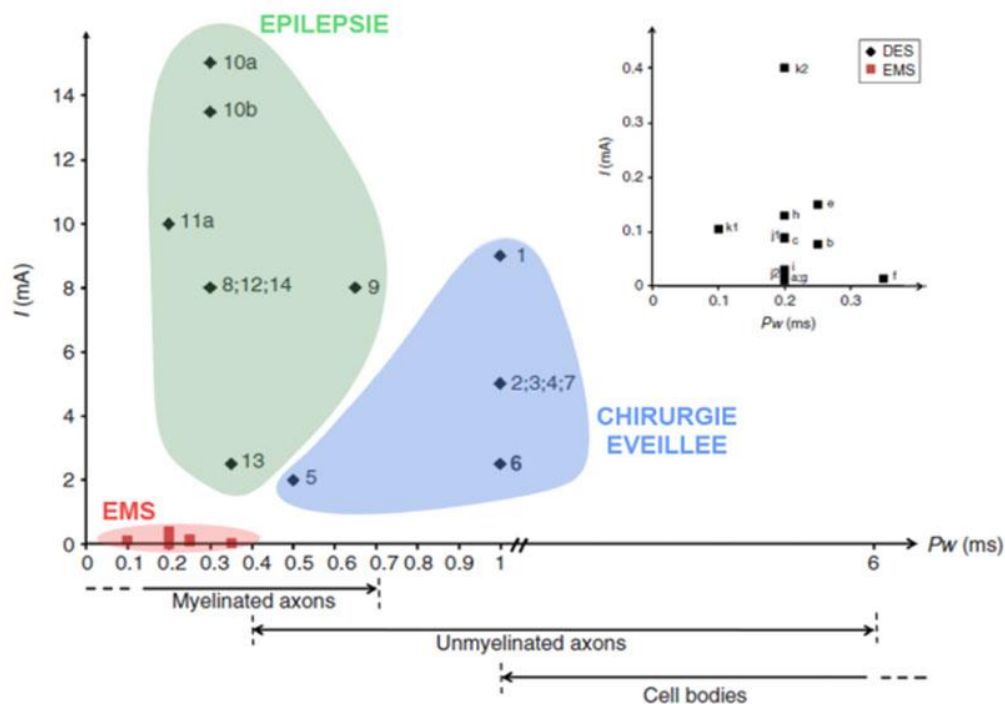


Figure 2.7 : *Hétérogénéité des paramètres de stimulation selon la pratique clinique*. Les intensités de stimulation (I) et les largeurs d'impulsions (P_w) utilisées durant la chirurgie éveillée, la micro-stimulation électrique (MSE, EMS) et le traitement de l'épilepsie sont comparées sur la base d'études énumérées dans (Vincent, et al., 2016). Ces paramètres de stimulation sont utilisés en routine clinique et peuvent être comparés aux chronaxies établies pour les différents éléments neuraux qui sont représentés sous l'axe des abscisses (Ranck, 1975). L'encadré dans le coin supérieur droit se focalise sur les paramètres utilisés lors de la MSE. Figure extraite de (Vincent, et al., 2016) (figure 8).

Il n'existe pas de consensus quant au choix des paramètres à utiliser pour la SED, ce qui a abouti à des pratiques très hétérogènes selon les applications cliniques, notamment lorsque l'on compare la chirurgie éveillée au traitement de l'épilepsie (Vincent, et al., 2016; Vincent, et al., 2017) (figure 2.7). Les paramètres sont le plus souvent choisis de façon empirique et ne sont pas conformes aux principes biophysiques pourtant énoncés dans les travaux de Penfield (Penfield & Theodore, 1953). La quantité de charges injectées excède

bien souvent les recommandations de sureté et la chronaxie des éléments neuraux à activer n'est pas considérée (Ranck, 1975; Rattay, 1999; Vincent, et al., 2016; Vincent, et al., 2017; Warman, et al., 1992; William & Douglas, 1987). Les seuils d'intensités sont généralement évalués au cours de la chirurgie et sont rehaussés lors de stimulations sous-corticales (Berger & Rostomily, 1997), rendant particulièrement inconsistant les effets électrophysiologiques de la stimulation. Les stimulations sous-corticales sont pourtant d'une importance majeure car elles génèrent les déficits les plus marqués (Duffau, et al., 2014; Rech, et al., 2014; Thiebaut de Schotten, et al., 2005). Les faisceaux de substance blanche ont un rôle central dans la récupération postopératoire et il serait donc nécessaire de maîtriser leur activation (Duffau, 2014).

2.3.4 La réponse électrophysiologique évoquée par la SED

La SED évoque des réponses électrophysiologiques sensiblement différentes de celles suscitées par un stimulus naturel. Elle impose en effet un potentiel électrique aux ensembles neuronaux via l'injection de charges dans le tissu et ne respecte donc pas les mécanismes de recrutement et d'activation normaux (Kandel, et al., 2000). La réponse électrique mesurée sera alors fonction : (1) de l'injection de charges (paramètres de stimulation) ; (2) des propriétés biophysiques des tissus stimulés (conduction et propagation électrique) ; (3) de la nature physio-anatomique des tissus stimulés (composition et organisation cellulaire) ; (4) de la méthode de mesure. La SED peut ainsi donner lieu à une cascade d'événements électrophysiologiques pouvant aboutir aux activations d'ensembles neuraux locaux et distants, et dont les activités pourront être mesurables via des électrodes posées sur la surface corticale (Ranck, 1975).

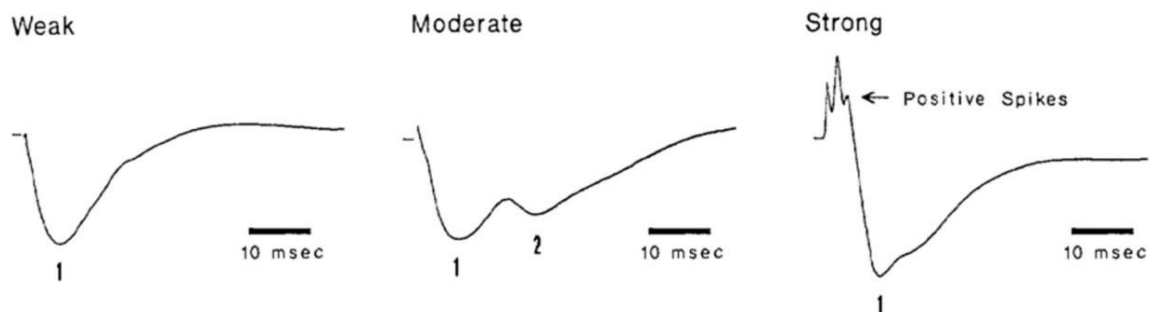


Figure 2.8 : *La réponse corticale directe*. Une intensité de stimulation « faible » (*Weak*) n'évoque qu'une composante N1, tandis qu'une stimulation d'intensité « modérée » (*Moderate*) engendre une composante supplémentaire N2. Cette dernière disparaît cependant au profit d'une composante précoce P0 lors de l'utilisation d'une stimulation de « forte » (*Strong*) intensité. Figure adaptée de (Goldring, et al., 1994) (figure 2).

2.3.4.1 La réponse locale

La réponse électrophysiologique locale faisant suite à la SED est particulièrement variable et dépend, entre autres, de la nature du cortex stimulé (aires primaires ou

associatives) ainsi que des paramètres de stimulation (Ojemann, 1993; Ojemann, et al., 1989). Les seuils d'excitabilité diffèrent en effet sensiblement d'une région à l'autre. Ces différences peuvent s'expliquer par des variations dans la cyto-architecture et l'organisation cellulaire générale des différentes couches corticales. Le statut pathologique du tissu peut également influencer sur la réponse mesurée avec, par exemple, une hyperexcitabilité des tissus épileptogènes (Badawy, et al., 2009). La SED n'aura donc pas les mêmes incidences électrophysiologiques si elle est appliquée en 2 points différents du cerveau, selon des paramètres de stimulation différents, et pour un statut tissulaire donné. A cause de cette variabilité et du biais introduit par la mesure, l'électrogenèse de la réponse électrique locale reste encore largement méconnue à ce jour.

Plusieurs phénomènes électriques locaux, de durée et de morphologie diverses, ont néanmoins été observés. La SED peut, dans certains cas, évoquer une activité épileptiforme complexe durant plusieurs secondes. Elle peut aussi provoquer des variations lentes et étalées sur plusieurs millisecondes du potentiel électrique, générant des profils d'ondes assimilables à une succession de PE (Matsumoto, et al., 2007; Vincent, et al., 2016). Les PE enregistrés à proximité immédiate de la SED sont appelés « réponse électrique directe » (DCR) (Adrian, 1936; Goldring, et al., 1961; Goldring, et al., 1994; Vincent, et al., 2017). La DCR sous sa forme la plus stéréotypée se caractérise par une déflexion négative du potentiel électrique qui va atteindre un minimum d'amplitude environ 15 à 30 ms après la stimulation, avant de retrouver sa valeur d'origine (Adrian, 1936). Cette déflexion négative est labélisée « N1 » et résulterait principalement de la dépolarisation des dendrites apicales suite à la sommation de PPSE induits par la stimulation (Goldring, et al., 1961; Goldring, et al., 1994). Le profil de la DCR peut néanmoins sensiblement varier selon les conditions de stimulation et le site stimulé. Une stimulation de plus forte intensité et utilisant un espace inter-électrodes suffisant (8 mm) pourra par exemple évoquer un second pic négatif, accolé à la N1, qui serait attribué à des PPSE au seuil d'activation plus élevé. Ce second pic serait notamment absent de certaines aires motrices, et serait exacerbé par la fréquence de stimulation et atténué par certains anesthésiques (Goldring, et al., 1961). Une autre composante, positive, de courte durée et précoce (5 ms après la stimulation), appelée P0, peut également apparaître avant la N1 lors de la SED d'aires sensorimotrices. Cette composante serait quant à elle due à la sommation de PA au niveau des somas des neurones pyramidaux corticaux (Goldring, et al., 1994). Inversement, une stimulation de plus faible intensité, provoquerait une déflexion négative de faible amplitude et de longue durée (figure 2.8).

2.3.4.2 La réponse distante

En plus des effets locaux, la SED peut conduire à une réponse corticale distante à cause de l'existence d'une importante connectivité cortico-axono-corticale (Mandonnet, et al., 2016; Matsumoto, et al., 2004; Matsumoto, et al., 2007). Il existe en effet une grande quantité de fibres myélinisées associatives courtes et longues distances, qui peuvent par exemple lier des gyrus adjacents, comme les fibres en U, ou des aires corticales situées dans des lobes différents, comme par exemple le faisceau arqué reliant les aires langagières de Broca (lobe frontal) et Wernicke (lobe temporal) (Catani & Mesulam, 2008; Duffau, 2005). La perturbation locale de l'activité cérébrale induite par la SED est donc susceptible d'induire une

réponse distante en propageant ses effets au travers des voies d'association petites et grandes échelles. 2 types de réponses propagées par les voies de substance blanche et mesurées en surface sont ainsi distinguées : (1) le potentiel évoqué cortico-cortical (CCEP), enregistré après la stimulation d'un site cortical distant ; (2) le potentiel axono-cortical (ACEP), enregistré après la stimulation sous-corticale d'un faisceau de substance blanche (Matsumoto, et al., 2004; Vincent, et al., 2016; Vincent, et al., 2017). Le CCEP se caractérise par 2 déflexions négatives successives du potentiel électrique, N1 et N2, dont les minimums d'amplitude respectifs seront atteints entre 10 à 30 ms puis entre 80 et 250 ms après la stimulation. La composante N2 étant généralement d'amplitude plus élevée et plus étalée dans le temps (Keller, et al., 2014; Kunieda, et al., 2015; Matsumoto, et al., 2004). Les ACEP sont moins décrits et seules quelques études ont observé des réponses corticales suite à des stimulations axonales (Enatsu, et al., 2015; Mandonnet, et al., 2016; Yamao, et al., 2014). Des déflexions négatives successives similaires aux CCEP ont été observées mais aux latences plus faibles.

2.4 Activité du cerveau lésé

2.4.1 Bref historique

Le neurophysiologiste britannique William Grey Walter (1910-1977) fut le premier à rapporter les effets d'une tumeur sur l'activité électrique cérébrale, en mettant notamment en évidence des perturbations focales des ondes lentes qu'il nommera par la suite ondes δ et θ (Walter, 1936). De nombreux travaux se sont alors intéressés à l'EEG comme un potentiel outil diagnostique qui pourrait aider à l'identification et à la localisation d'une tumeur (Bagchi, et al., 1961; Silverman, 1960; Williams, 1983). Ces travaux ont néanmoins révélé que les anomalies observées n'étaient en réalité pas fonction d'une étiologie particulière et pouvaient être associées à un grand nombre de troubles affectant le cerveau (Hartman & Lesser, 2017). Il était notamment fréquent que les EEG réalisés en routine chez ces patients soient normaux, voire trompeurs en termes de latéralisation (Backus & Millichap, 1962; Kershman, et al., 1949; Low, et al., 1965; Martinius, et al., 1968). Ce manque de spécificité sera complètement effacé par l'essor des moyens d'imagerie moderne qui suppléeront totalement l'EEG en tant qu'outil diagnostique. De ce fait, la majeure partie de la littérature rapportant des mesures EEG faites sur des patients porteurs de tumeurs est ancienne, et ne respecte pas les standards méthodologiques actuels. Seuls quelques études récentes se sont intéressées aux altérations induites par les tumeurs sur le signal EEG, en y appliquant essentiellement des outils de classification automatisée, toujours à des fins de diagnostic et de localisation (Salai Selvam & Shenbaga Devi, 2015; Sharanreddy & Kulkarni, 2011).

2.4.2 La tumeur est silencieuse

Les tumeurs cérébrales sont électriquement silencieuses et l'activité électrique générée par les éléments neuraux encore actifs remplit difficilement les conditions nécessaires à la génération de champs de potentiels suffisamment importants pour être mesurés par une électrode en surface (Andraus & Alves-Leon, 2011; Schaul, 1998; Williams, 1983). La suppression totale ou simplement l'atténuation de l'activité électrique est pourtant une observation rare, survenant uniquement lorsque la tumeur implique des zones corticales

importantes avec une atteinte sous-corticale minimale (Andraus & Alves-Leon, 2011; Klass & Daly, 1960).

La région tumorale présente le plus souvent une activité électrique incomplète avec une diminution en amplitude des rythmes rapides et une augmentation des rythmes lents, ces derniers étant les plus utiles au diagnostic. Ces anomalies électriques ne proviennent pas de la tumeur à proprement parler, mais du parenchyme cérébral voisin, dont l'activité est perturbée par la lésion qui occupe une portion plus ou moins importante du volume cérébral (Williams, 1983). Ces perturbations électriques ne sont donc pas nécessairement d'origine fonctionnelle et peuvent être les conséquences indirectes de contraintes mécaniques (circulation du liquide céphalorachidien), d'altérations anatomiques (tissu néoplasique au niveau cortical) et/ou de modifications de l'activité métabolique et physiologique induites par la tumeur (Abou-Khalil & Missulis, 2006; Andraus & Alves-Leon, 2011; Klass & Daly, 1960). L'activité électrique est donc altérée par la présence de la tumeur et les perturbations enregistrées seront, entre autres, fonction de sa localisation, sa taille et sa croissance. Pour ces raisons, l'EEG d'un patient porteur d'une tumeur peut se révéler être particulièrement difficile à interpréter, bien que la latéralisation soit généralement identifiable et fiable (Abou-Khalil & Missulis, 2006).

2.4.3 Altérations de l'activité cérébrale

Une grande variété d'altérations de l'activité électrique cérébrale ont été rapportées pour les patients porteurs de tumeurs cérébrales, sans qu'elles soient véritablement spécifiques à ce type de lésion (Abou-Khalil & Missulis, 2006; Britton, et al., 2016; Metwally, 2010). Ces anomalies sont généralement regroupées selon des critères de forme (pics ou ondes), de distribution spatiale (activité focale ou régionale), de régularité (schémas récurrents), de persistance (activité intermittente ou continue), de fréquence (bandes d'activité) et de réactivité (possibilité d'activer/inhiber l'activité anormale). Bien que la genèse de ces changements soit encore mal comprise, ils peuvent généralement être interprétés avec une précision suffisante pour permettre le diagnostic de la tumeur et une première approximation de sa localisation.

2.4.3.1 Altérations basses fréquences

Une activité anormale dans la bande δ est le signe électrophysiologique le plus évocateur d'une perturbation de la fonction cérébrale. Deux activités basses fréquences considérées comme pathologiques sont communément identifiées : (1) l'activité delta polymorphe (ADP) ; (2) l'activité delta rythmique intermittente (ADRI) (Metwally, 2010) (figure 2.9).

L'ADP prend la forme d'ondes irrégulières aux amplitudes variables, et se focalisant au niveau de la lésion. Elle est généralement persistante et non-réactive, ce qui est le signe d'une atteinte grave du tissu nerveux (Schaul, et al., 1981). Elle est le plus souvent observée suite à des lésions affectant la substance blanche et l'implication du cortex n'est pas essentielle. Des lésions purement corticales ne produisent pas forcément d'ADP (Andraus & Alves-Leon, 2011; Gloor, et al., 1977). Des travaux ont d'ailleurs suggéré qu'elle serait en fait due à

l'activité de générateurs corticaux se retrouvant isolés suite à leur désafférentation du thalamus (Gloor, et al., 1977; Schaul, et al., 1981).

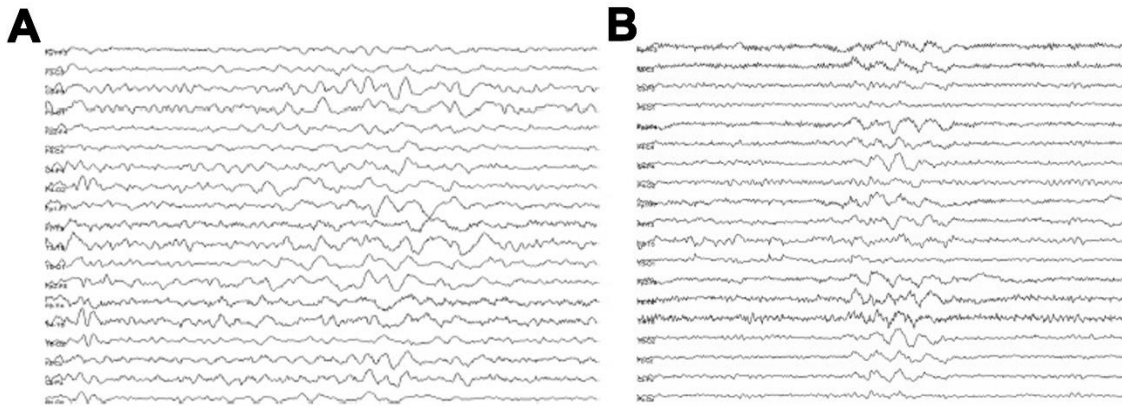


Figure 2.9 : *Activité delta polymorphique et activité delta rythmique intermittente*. Signaux EEG présentant une ADP (A) et une ADRI (B). Figure adaptée de (Andraus & Alves-Leon, 2011) (figures 1 et 2).

L'ADRI quant à elle prend la forme d'ondes rythmiques régionales apparaissant par intermittence. Elle est réactive et ne se trouve pas nécessairement dans le voisinage de la lésion. Elle est souvent diffuse et peut toucher des lobes entiers, parfois de façon bilatérale. L'ADRI frontale est la plus commune et est associée à une grande variété de lésions intracrâniennes et encéphalopathies (Accolla, et al., 2011). Lorsqu'elles sont unilatérales, l'ADRI frontale et occipitale indiquent généralement une perturbation focale, qui peut néanmoins être controlatérale à la pathologie (Accolla, et al., 2011; Brigo, 2011; Watemberg, et al., 2002; Watemberg, et al., 2007). L'ADRI temporale est quant à elle la plus spécifique et sa présence est un indicateur fiable de foyers épileptogènes (Di Gennaro, et al., 2003; Reiher, et al., 1989). L'ADRI se retrouve dans le cas de lésions corticales et sous-corticales et indique généralement une perturbation moins grave de la fonction corticale. Il semble néanmoins exister une corrélation entre l'acuité du processus lésionnel et la fréquence des décharges : plus le processus est aigu, plus la fréquence des décharges est lente. Cela a notamment été observé chez les patients victimes d'AVC (Fariello, et al., 1982; Williams, 1983). L'ADRI peut être observée sans atteinte sous-corticale, mais dans le cas de lésions profondes, une asymétrie est généralement observée avec une amplitude maximisée du côté de la lésion (Andraus & Alves-Leon, 2011; Cobb, 1945; Daly, et al., 1953; Rowan, et al., 1974). Une activité anormale dans la bande θ peut également témoigner de la présence d'une tumeur. Des décharges rythmiques similaires à l'ADRI peuvent se produire de manière bilatérale et synchrone dans des régions cérébrales homologues et peuvent également être inhibées par une tâche attentionnelle ou lorsque le patient ouvre les yeux (Britton, et al., 2016; Metwally, 2010). Ces rythmes sont généralement observés dans des régions à distance de la lésion et sont qualifiés de rythmes « projetés ». Une activité anormale dans la bande θ est un indicateur plus faible de la localisation de la tumeur que l'ADP et trahit généralement un

dysfonctionnement moins sévère, plus souvent fonctionnel que structurel. Lorsqu'elle n'est pas accompagné d'activité δ , l'activité θ n'est pas explicitement indicative d'une lésion (Britton, et al., 2016; Metwally, 2010).

L'amplitude et la fréquence des ondes lentes ne sont pas des indicateurs de la taille ou de la densité d'une tumeur, mais la persistance de l'activité anormale, son caractère focal, et son absence de réactivité sont en revanche des indicateurs du niveau de détérioration du tissu nerveux (Schaul, et al., 1981).

2.4.3.2 Altérations hautes fréquences

Les perturbations du rythme α sont plus rares et sont généralement observables lorsque le patient montre les premiers symptômes de la présence de la tumeur. Cela se concrétise le plus souvent par un ralentissement de l'activité du côté ipsilésionnel, qui peut être accompagné d'asymétries en amplitude et d'une désynchronisation locale (Salai Selvam & Shenbaga Devi, 2015; Williams, 1983). La nature des perturbations semble néanmoins dépendre de la localisation de la tumeur : plus elle est postérieure, plus l'activité α aura tendance à ralentir, jusqu'à se confondre avec l'activité θ . Il arrive également que l'activité s'étende sur l'ensemble du cortex avec une prédominance frontale (Abou-Khalil & Missulis, 2006; Andraus & Alves-Leon, 2011). Dans certains cas, l'activité α peut devenir non-réactive en ne s'atténuant pas du côté ipsilésionnel lors de la réalisation de certaines tâches, notamment lors de l'ouverture des yeux (phénomène de Bancaud) (Britton, et al., 2016; Metwally, 2010).

Les anomalies de l'activité β quant à elles se limitent aux asymétries en amplitude. Elles ne sont pas nécessairement dues à une altération de l'activité neuronale et peuvent être induites par des changements de conductivité au niveau de la tumeur, créant des rythmes parasites (Kampf, et al., 2013). Il est aussi important de noter que certains médicaments peuvent augmenter la présence ou la prédominance de l'activité β (Britton, et al., 2016).

2.4.3.3 Altérations épileptiformes

Plus de trois quarts des patients porteurs de GIBG développent une épilepsie (Cochereau, et al., 2016; Rossetti & Vuillimoz, 2016) et des décharges épileptiformes apparaissent généralement sur leurs enregistrements EEG (Abou-Khalil & Missulis, 2006). Ces décharges vont dépendre du profil tumoral et peuvent être intermittentes ou continues, focales, latéralisées, ou toucher l'ensemble du cerveau. Cette association n'est cependant pas invariable et des patients porteurs de GIBG peuvent être sujets à des crises convulsives sans que leurs enregistrements ne montrent de décharges épileptiformes et inversement (Williams, 1983). Néanmoins la présence de ces décharges est un marqueur fiable de perturbations locales de la fonction corticale et peuvent, qui plus est, apparaître relativement tôt lors de la croissance tumorale. La destruction progressive du parenchyme cérébral dans le contexte des tumeurs à croissance lente augmente en effet la probabilité d'observer des décharges épileptiformes (Gloor, et al., 1977).

2.4.4 Localisation tumorale

2.4.4.1 Tumeurs profondes

Les tumeurs profondes sont le plus souvent associées à des EEG normaux (Tukel & Jasper, 1952). La présence d'anomalies électriques est largement dépendante du volume de la tumeur, de sa croissance et de sa localisation au moment de l'examen. La probabilité de trouver des perturbations focales dans l'activité récoltée par des électrodes posées sur le cuir chevelu ou sur la surface corticale va donc diminuer lorsque le cortex n'est pas directement atteint (Daly, et al., 1953). Les anomalies électriques observées chez ces patients sont principalement des ADP et des ADRI, et touchent donc principalement les ondes lentes dans la gamme de fréquence δ (Silverman & Groff, 1957). Elles sont largement réparties sur le scalp, et peuvent être maximales antérieurement ou postérieurement, indépendamment de la localisation de la tumeur, et n'indiquent donc pas une atteinte structurelle des neurones sous-jacents, mais sont plutôt des perturbations projetées. De ce fait, seule une hypothèse approximative sur la position de la tumeur peut être formulée sur la base des enregistrements EEG, dont les canaux de mesures ne sont pas nécessairement topologiquement proches de la zone tumorale. Il est donc difficile d'émettre des hypothèses quant à la taille et la profondeur de la tumeur, qui peut se trouver hors du champ de détection des électrodes (Silverman & Groff, 1957).

2.4.4.2 Tumeurs superficielles

Les tumeurs les mieux localisées par l'EEG sont les tumeurs supratentorielles impliquant les parties superficielles des hémisphères cérébraux. Les tumeurs du lobe frontal provoquent de manière caractéristique une ADP focale qui localise avec précision la lésion, notamment si elle est proche de la ligne médiane (Abou-Khalil & Missulis, 2006; Watemberg, et al., 2002). L'ADP peut être bilatérale, mais sera d'amplitude plus grande et de fréquence inférieure du côté ipsilésionnel. Dans certains cas, il peut s'agir d'ADRI plutôt qu'une ADP, notamment lorsque des structures profondes telles que le corps calleux sont impliquées (Andraus & Alves-Leon, 2011; Bagchi, et al., 1961; O'Connor & Robinson, 2005; Silverman, 1960; Silverman & Groff, 1957). Les rythmes plus hautes fréquences, plus particulièrement le rythme α , sont le plus souvent préservés. Les tumeurs temporales sont les plus faciles à localiser sur l'EEG, car elles génèrent une ADP/ADRI au niveau de la lésion chez plus de 80% des patients (Silverman, 1960). L'EEG de l'hémisphère controlésionnel peut être normal ou très légèrement ralenti (Kumar, 2005). Ces tumeurs sont souvent associées à des crises d'épilepsie et présentent une activité épileptique interictale. Cette activité épileptiforme se retrouve en particulier lorsque la tumeur est localisée médialement, comme c'est souvent le cas des GIBG (Accolla, et al., 2011; Metwally, 2010). Les tumeurs pariétales produisent moins souvent un ralentissement localisé. L'ADP est généralement latéralisée mais pas clairement localisée. Dans le cas des tumeurs centro-pariétales, le rythme μ (rythme cortical sensorimoteur) peut être atténué ou maximisé du côté ipsilésionnel et persister dans le temps. Les gliomes occipitaux, les plus rares, produisent généralement des modifications focales avec de l'ADP, et présentent également des anomalies du rythme α (Britton, et al., 2016; Metwally, 2010; Williams, 1983).

2.4.5 Techniques d'activation

L'activation désigne toute procédure supplémentaire ayant pour but de mettre en évidence une activité anormale. L'hyperventilation, la stimulation photique ou la réalisation de tâches peuvent notamment être utilisées chez les patients épileptiques pour mettre en évidence des anomalies sur les traces EEG. Les procédures d'activation ont généralement une valeur très limitée chez les patients porteurs de tumeurs et contribuent peu au diagnostic. Des différences entre le sommeil et l'éveil, ou encore entre les yeux fermés et ouverts ont néanmoins été observées et peuvent aider à séparer les différentes formes d'activités anormales (Silverman, 1956).

2.4.6 Évolution des marqueurs électrophysiologiques

2.4.6.1 Marqueurs des tumeurs et leur évolution préchirurgicale

Les anomalies électriques relevées chez les patients porteurs d'une tumeur cérébrale ne sont pas spécifiques et peuvent être attribuées à une large variété de lésions intracrâniennes. Il sera donc difficile de distinguer le type de tumeur de manière fiable sur la base d'enregistrements EEG. Néanmoins, certains indices existent.

Les anomalies résultant de la croissance lente des GIBG peuvent généralement être distinguées de celles provoquées par des gliomes de plus haut grade dont la croissance est plus rapide (Andraus & Alves-Leon, 2011; Gloor, et al., 1977). Les GIBG sont notamment plus susceptibles de générer une activité épileptiforme, bien avant les premières crises d'épilepsies et en amont de tout symptôme neurologique. L'apparition d'une activité basse fréquence anormale intervient plus tard, avec typiquement une ADRI régionale à laquelle vient s'ajouter une ADP focale et persistante au fur et à mesure de la croissance tumorale (Andraus & Alves-Leon, 2011). Les GDHG quant à eux présentent des anomalies plus marquées et généralisées, avec un ralentissement significatif des ondes basses fréquences et une désorganisation régionale de certains rythmes hautes fréquences, notamment de l'activité α . Les glioblastomes sont plus particulièrement à l'origine d'une ADP de très grande amplitude (100-200 μ V) et les tissus nécrosés sont associés à une atténuation des rythmes rapides. Plus généralement, les tumeurs extra-axiales à croissance lente (méningiomes) produisent les perturbations EEG les plus légères, tandis que les tumeurs intra-axiales à croissance rapide (GDHG), provoquent les anomalies les plus marquées. Les tumeurs intra-axiales bénignes (GIBG) auront des effets intermédiaires sur le signal EEG (Britton, et al., 2016; Metwally, 2010). Les décharges épileptiques interictales sont le plus souvent observées dans les tumeurs à croissance lente et apparaissent plus tardivement pour les tumeurs de grade supérieur. Néanmoins, la découverte de ces perturbations ne signifie pas nécessairement la présence d'un néoplasme. Des altérations similaires peuvent être produites par une variété de troubles (hémorragie, AVC, hématome sous-dural, abcès cérébral, contusion corticale) et la présence d'un foyer d'activité anormale n'indique qu'une perturbation locale plus ou moins sévère de la fonction cérébrale.

2.4.6.2 Évolution postchirurgicale

Les anomalies électrophysiologiques évoluent avec le cycle de vie de la tumeur et les modifications de l'EEG vont dépendre du statut de la tumeur au moment de l'examen. Dans les premiers stades du développement tumoral, l'EEG est souvent normal ou ne présente que des modifications légères et non-spécifiques. Cependant, au moment de l'intervention chirurgicale, environ les deux tiers des patients atteints de gliomes des hémisphères cérébraux présentent des anomalies sur leurs enregistrements (Silverman, 1960).

Après la résection, des altérations particulièrement importantes de l'EEG peuvent se produire et vont se stabiliser sur une période allant de quelques semaines à plusieurs mois. Durant les jours suivant l'opération, le signal EEG est souvent plus anormal qu'avant l'opération, avec une surreprésentation des ondes basses fréquences qui peuvent apparaître de façon focale ou non. Ces modifications aiguës sont à relier au traumatisme opératoire (œdème cérébral, perturbation de la circulation) et disparaissent généralement rapidement au cours des premières semaines suivant la chirurgie (Silverman, 1960). Il arrive néanmoins qu'une ADP focale puisse persister pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois, notamment au niveau du parenchyme cérébral ayant été rétracté pour permettre l'accès à la tumeur. Chez la plupart des patients, les anomalies EEG sont stabilisées entre 3 à 4 mois après la craniotomie mais disparaissent rarement complètement.

En plus des altérations dues à l'excision tumorale, des rythmes parasites épileptiformes de grande amplitude vont être générés au niveau du volet crânien (Kampf, et al., 2013). Ces rythmes dues à des changements locaux de conduction électrique vont se superposer au signal et compromettre la détection d'une activité épileptique dans les semaines suivant la chirurgie (Cobb, et al., 1979).

La (ré)apparition d'une activité épileptiforme seule ne signifie pas nécessairement la récurrence de la tumeur et peut être simplement liée à une lésion atrophique (Britton, et al., 2016; Metwally, 2010). La preuve EEG la plus fiable de la résurgence tumorale est l'augmentation et la persistance d'une ADP focale aux abords de la tumeur. Il est néanmoins important de noter que les traitements radiothérapeutiques peuvent entraîner des encéphalopathies radio-induites, avec notamment la nécrose de tissus, qui auront des effets similaires à la reprise de la croissance tumorale sur le signal EEG (Korinthenberg, et al., 2002).

Objectifs

L'objectif de ce travail est d'aider à la planification, au guidage et au suivi de la chirurgie éveillée des tumeurs cérébrales en développant de nouveaux moyens électrodiagnostics basés sur l'exploration électrophysiologique passive ou évoquée. Des investigations ont ainsi été menées sur des patients porteurs de GIBG, avant et après la chirurgie, au travers de mesures EEG mais également durant l'opération à l'aide de mesures ECoG couplées à la SED.

L'EEG est un outil standardisé, non-invasif, dédié à l'étude de l'activité cérébrale. Il s'agit d'une mesure effectuée au niveau du scalp et capable de capturer les variations locales du potentiel électrique induites par l'activité électrophysiologique du cortex sous-jacent. Sa facilité d'utilisation et son faible coût ont permis sa démocratisation et ainsi contribué à l'établissement d'un socle de connaissances conséquent au travers de nombreux travaux de recherche. L'EEG est à ce jour toujours utilisé lors de certaines routines cliniques, notamment pour le diagnostic et le suivi de l'épilepsie, mais son manque de spécificité et l'émergence des moyens d'imagerie modernes ont contribué à son remplacement par d'autres outils d'investigation. L'IRM est en effet la modalité privilégiée lorsqu'il s'agit de préparer une chirurgie cérébrale, notamment du fait de son excellente résolution spatiale offrant une précision anatomique difficilement égalable. Les investigations fonctionnelles périopératoires restent cependant marginales, car limitées par la trop faible résolution temporelle offerte par cet outil, qui permet de ne capturer que la partie la plus lente de l'activité cérébrale. L'EEG en revanche ne souffre pas de cette limitation et peut capturer la dynamique cérébrale dans toute sa complexité, et ainsi prétendre à répondre à des problématiques électrophysiologiques, voire fonctionnelles, notamment grâce à l'émergence de nouveaux outils d'investigation des données et au renforcement des connaissances liées à cette approche. L'un des objectifs de ce projet sera donc d'évaluer la pertinence de l'EEG moderne comme outil d'électrodiagnostic, notamment son intérêt pour la réalisation d'une cartographie fonctionnelle préopératoire ainsi que pour le suivi postopératoire. Il s'agira dans un premier temps d'identifier les altérations électrophysiologiques de l'activité cérébrale induite par la tumeur et sa résection, grâce à des mesures effectuées avant et après la chirurgie, puis de corréler les résultats obtenus avec les connaissances fonctionnelles issues de la littérature scientifique et clinique.

L'EEG ne capture néanmoins qu'une fraction de l'activité cérébrale qui, en plus d'être hautement intégrée, est spatialement lissée par le crâne. Cet outil ne permet de ce fait que des inférences faibles, corrélatives, entre l'électrophysiologie mesurée, l'anatomie, et la fonction. L'ECoG en revanche est une mesure invasive qui ne peut être considérée qu'au cours d'une chirurgie avec craniotomie et va permettre une lecture plus directe de l'activité cérébrale sous-jacente à l'électrode de mesure, posée directement sur la surface corticale. Couplée avec la SED, l'ECoG peut être utilisée pour étudier les réponses évoquées par la stimulation et ainsi permettre des inférences inductives vis-à-vis de leur propagation dans le tissu cérébral. L'enregistrement de PE au cours de la chirurgie éveillée constitue une opportunité de renforcer les connaissances relatives aux effets de la SED, et notamment d'identifier les

structures neurales recrutées et les processus d'intégration faisant suite à la stimulation. L'enregistrement de PE mesurés dans le voisinage immédiat de la stimulation pourrait notamment permettre d'évaluer le statut électrophysiologique d'un tissu d'intérêt, tandis que les réponses enregistrées à distance pourraient permettre d'évaluer la connectivité anatomo-fonctionnelle, en identifiant notamment des retards induits par la propagation des réponses le long des fibres associatives. L'identification des faisceaux sous-corticaux est un aspect crucial de la chirurgie éveillée et la mesure de PE pourrait permettre d'étudier la dynamique de ces fibres et d'identifier les sites interconnectés. L'utilisation de la SED couplée avec la mesure ECoG pourrait ainsi aider au geste chirurgicale, en fournissant un nouvel outil permettant l'établissement d'une cartographie électrophysiologique opératoire qui ne nécessiterait pas la coopération du patient et pourrait donc être appliquée dans des chirurgies où le patient est sous anesthésie générale. Cette approche présente donc un intérêt fondamental puisqu'elle va permettre de mieux comprendre les effets de la SED en étudiant les propriétés conductrices et intégratives des ensembles neuronaux activés, mais également un intérêt clinique en neurochirurgie, puisqu'elle pourrait aider le neurochirurgien à sonder objectivement la dynamique spatiotemporelle des réseaux courtes et longues distances durant l'opération.

Cependant et contrairement à l'EEG, les mesures ECoG ne sont pas standardisées et doivent être considérées au cas par cas. Le socle de connaissances est qui plus est beaucoup plus éparse et hétérogène, ce qui confère un statut exploratoire et quelque peu précurseur à ce travail. Une première étape cruciale va donc consister à établir une méthodologie de mesure et d'analyse des données permettant la caractérisation des PE récoltés au cours de la chirurgie éveillée afin de pouvoir, dans un deuxième temps, confronter les résultats électrophysiologiques obtenus aux données anatomiques et fonctionnelles des patients.

Chapitre 3 : Cartographie électrophysiologique peropératoire

3.1 Introduction.....	47
3.1.1 Différents types de réponses corticales	47
3.1.2 Un socle de connaissances éparses	47
3.1.3 Mesure de réponses locales et distantes	48
3.2 Matériel et acquisition	49
3.2.1 Le stimulateur.....	49
3.2.2 L'amplificateur.....	50
3.2.3 Le convertisseur analogique-numérique.....	51
3.2.4 Les bandes d'ECOG	51
3.2.5 Modes d'acquisition	52
3.3 Protocole expérimental.....	53
3.3.1 SED expérimentale	54
3.3.2 Sites stimulés.....	54
3.3.3 Paramètres de stimulation	55
3.4 Chaîne d'analyse	55
3.4.1 Identification des stimulations	55
3.4.2 Détection des stimuli individuels.....	56
3.4.3 Le bruit de mesure	57
3.4.4 Critères d'exclusion et classification des traces	59
3.4.5 Caractérisation des PE	60
3.5 PE enregistrés au cours de chirurgies éveillées cérébrales	61
3.5.1 Méthode	61
3.5.2 Résultats	64
3.5.2.1 Atténuation et délai des réponses distantes	65
3.5.2.2 Singularités des réponses locales.....	68
3.5.2.3 Les stimulations sous-corticales.....	70
3.6 Discussion.....	71
3.6.1 Atténuation et délai de la N1	71
3.6.2 Distinction entre DCR et CCEP	72
3.6.3 Composantes évoquées localement	74
3.6.4 Effets des paramètres de stimulation	75
3.6.5 Limitations.....	76
3.6.6 Conclusion et perspectives.....	77

3.1 Introduction

La SED est utilisée pour réaliser la cartographie fonctionnelle peropératoire du cerveau et guider la résection tumorale au cours de la neurochirurgie éveillée des GIBG. Elle génère des perturbations comportementales et cognitives transitoires permettant l'identification des aires corticales et des voies sous-corticales de substance blanche essentielles à la fonction (Duffau, 2015; Mandonnet, et al., 2010). Les effets électrophysiologiques de la SED restent mal compris et l'enregistrement de PE peut permettre d'étudier les propriétés conductrices et intégratives des ensembles neuraux (in)directement affectés (Vincent, et al., 2016).

3.1.1 Différents types de réponses corticales

Il convient de distinguer trois types de PE corticaux : (1) la réponse corticale directe (DCR), enregistrée à proximité immédiate (même gyrus) du site de stimulation corticale, et se produisant habituellement avec un délai de 20 ms ; (2) le potentiel évoqué cortico-cortical (CCEP), provoqué par la propagation électrophysiologique de la réponse à travers les faisceaux de substance blanche, depuis la région corticale stimulée vers le site d'enregistrement distant, environ 30 ms après la stimulation ; (3) le potentiel évoqué axono-cortical (ACEP), enregistré au niveau du cortex après la stimulation des voies de substance blanche (Vincent, et al., 2017).

La DCR consiste généralement en une déviation négative appelée « potentiel négatif principal » (N1) qui culmine entre 15 et 25 ms après le début de la stimulation et qui résulterait de la sommation spatiotemporelle de PPS, en particulier excitateurs, au niveau des dendrites apicales des cellules pyramidales. Une intensité de stimulus plus forte peut engendrer des PE plus complexes, avec des pics de polarité positive et de courte durée apparaissant dans la phase initiale de la réponse (environ 5 ms après la stimulation), suivis de la composante N1 (figure 2.8). Cette activité positive précoce, la composante P0, a été attribuée à des décharges en série de type « tout ou rien » dans le soma des neurones pyramidaux corticaux et pourrait résulter de la somme de PA synchrones (Goldring, et al., 1961; Goldring, et al., 1994; Li & Chou, 1962; Vincent, et al., 2017). Les CCEP et ACEP pour leur part sont des réponses propagées via des fibres de substance blanche et leur électrogenèse est de ce fait plus difficile à établir.

3.1.2 Un socle de connaissances éparses

La méthodologie utilisée pour mesurer les PE corticaux induits par la SED soulève de nombreuses ambiguïtés qui sont notamment liées au contexte chirurgical et au mode de stimulation électrique utilisé. La littérature existante est assez rare et éparse compte tenu des travaux pionniers d'Adrian en 1936 (Adrian, 1936) et se poursuivant dans les années 60 avec ceux de Goldring et al. (Goldring, et al., 1961; Goldring, et al., 1994), et plus récemment, avec les travaux de Matsumoto et al. (Matsumoto, et al., 2004; Matsumoto, et al., 2007), qui ont mesuré des CCEP chez des patients épileptiques. Tous ces travaux ont été réalisés dans des contextes chirurgicaux très différents, et ont eu recours à des méthodologies difficilement comparables. Dans les études réalisées sur les patients épileptiques, les paramètres de SED

sont significativement différents de ceux utilisés lors de la chirurgie éveillée. Comme indiqué dans (Vincent, et al., 2016) (figure 2.7) : (1) l'intensité du courant est sensiblement plus élevée (10-15 mA, soit presque dix fois supérieure) ; (2) la distance inter-électrodes (DIE) est plus grande (environ 1 cm) ; (3) la largeur d'impulsion (LI) est plus courte. Il existe donc différentes pratiques de cartographie fonctionnelle du cerveau utilisant la stimulation électrique. Qui plus est, ces pratiques ne suivent pas de règles théoriques précises et ont été déterminées de manière empirique. Cette disparité témoigne de notre manque de connaissances de la biophysique relative à la stimulation électrique appliquée au cerveau, et ne nous permet pas de comprendre pleinement ses effets électrophysiologiques (Vincent, et al., 2016).

Dans les études CCEP menées sur des patients épileptiques, les DCR ne sont jamais enregistrées. Les paramètres de SED utilisés permettent en outre de générer des champs électriques particulièrement intenses, pouvant atteindre les couches les plus profondes du cortex, voire les voies sous-jacentes de substance blanche (Vincent, et al., 2017). Les CCEP observés dans ces études sont moyennés et restent très différents des réponses enregistrées à proximité d'une stimulation de plus faible intensité (Goldring, et al., 1961; Goldring, et al., 1994; Li & Chou, 1962; Matsumoto, et al., 2004; Yamao, et al., 2014). En outre, ces champs électriques plus intenses peuvent générer des dipôles qui sont susceptibles d'être captés à distance, et pourraient être interprétés à tort comme des CCEP. Ce biais potentiel que l'on a pu observer dans notre travail, n'a d'ailleurs jamais été discuté à notre connaissance dans cette littérature.

A contrario, dans les études plus anciennes portant sur la DCR, les réponses unitaires peuvent être observées sur les données brutes après chaque stimulation, mais les CCEP ne sont quant à eux jamais enregistrés (Goldring, et al., 1961; Goldring, et al., 1994; Li & Chou, 1962). Ces travaux utilisaient néanmoins des stimulations contrôlées en tension et le nombre de charges injectées dans le tissu neural était donc variable. Ce n'est pas le cas dans les travaux plus récents, et pour nos expérimentations, où nous avons utilisé des stimulations plus sûres, contrôlées en courant. Ces différences de paradigme de stimulation empêchent les comparaisons quantitatives directes des paramètres de stimulation et ne permet qu'une comparaison qualitative des PE enregistrés avec ces études plus anciennes.

En raison des difficultés liées à ce type de mesure et des différences méthodologiques, la « propagation de l'activité dans le cortex cérébral » initialement étudiée par Adrian (1936) (Adrian, 1936) reste donc en grande partie méconnue.

3.1.3 Mesure de réponses locales et distantes

L'objectif de ce travail est d'étudier la diffusion de l'activité cérébrale en mesurant simultanément les réponses électrophysiologiques locales et distantes évoquées par la SED. La SED couplée avec l'enregistrement de PE pourrait ainsi être utilisée pour évaluer le statut électrophysiologique de sites corticaux d'intérêt et plus particulièrement pour sonder la connectivité spatio-temporelle des réseaux à petites et grandes échelles. Nous avons émis comme hypothèse principale que l'amplitude et la latence des PE pourraient dépendre des mécanismes de propagation (intra- ou sous- corticaux). Plus spécifiquement, que la N1

pourrait être utilisée comme marqueur de la propagation de l'activité liée à la SED et qu'elle devrait être atténuée et, plus important, retardée, lorsqu'elle est mesurée dans un gyrus ou un lobe différent, notamment en raison du temps de conduction supplémentaire et de la divergence des fibres d'association avec l'éloignement.

3.2 Matériel et acquisition

Le matériel utilisé durant les expérimentations comprend le stimulateur utilisé au bloc opératoire durant les chirurgies éveillées, ainsi qu'une chaîne d'acquisition standard composée d'électrodes ECoG, d'un amplificateur de signaux, d'un convertisseur analogique-numérique et d'un ordinateur portable.

3.2.1 Le stimulateur

Le stimulateur Nimbus i-Care (Innopsys, France) est un dispositif médical dédié à la surveillance et à la stimulation neuro-physiologique peropératoire du système nerveux central et périphérique. Il est utilisé de façon chronique lors de la chirurgie éveillée des GIBG afin de réaliser les SED qui vont permettre d'établir la cartographie fonctionnelle du patient. Le courant de stimulation délivré prend la forme d'une onde biphasique équilibrée dont la fréquence (de 1 à 800 Hz), la largeur d'impulsion (60 à 1600 μ s) et l'intensité (0 à 16 mA) peuvent être modulés. Dans la pratique, le courant est appliqué sur le tissu neural à l'aide d'une sonde bipolaire dédiée, composée de deux pointes de 0,5 mm de diamètre et espacées de 5 mm, formant un « Y » (figure 3.1).

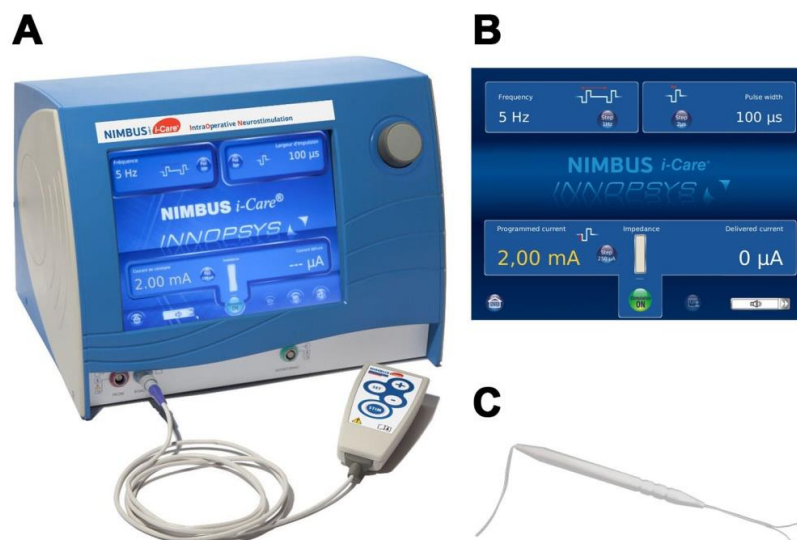


Figure 3.1 : *Le stimulateur Nimbus i-Care*. Photographie du stimulateur (A), de la sonde de stimulation (C), ainsi qu'une vue de l'interface permettant de paramétrer le stimulateur (B).

3.2.2 L'amplificateur

Le g.BSamp (Gtec, Autriche) est un amplificateur de signaux à 16 canaux, spécifiquement conçu pour l'acquisition de données électrophysiologiques. Chaque canal est composé de 2 voies, une « positive » (borne rouge) et une « négative » (borne noire). Le signal de sortie d'un canal sera la différence de ses 2 voies après amplification. Il est donc possible de réaliser des enregistrements en mode commun (plusieurs canaux partagent une même référence), mais également en mode différentiel (chaque canal mesure sa propre différence). L'amplification électronique nécessite une mise à la masse. Plusieurs bornes de masse (jaunes ou vertes) sont identifiables en façade. A chaque borne de masse correspond les 2 canaux de mesure qui la précède (figure 3.2). En réalité, toutes les bornes de masse aux couleurs identiques sont reliées entre elles. Il est donc possible d'identifier 2 blocs de canaux (masses jaunes et masses vertes) dont les masses, et donc les mesures, seront véritablement indépendantes.

Pour chacun des 16 canaux, il est possible de choisir les fréquences de coupures de 3 filtres analogiques ainsi que le gain d'amplification (la sensibilité de la mesure). Il est notamment possible de spécifier pour chaque canal : (1) un filtre de Butterworth, passe-haut du premier ordre, avec une fréquence de coupure qui peut être de 0,5 Hz ou 2 Hz ; (2) un filtre de Bessel, passe-bas du deuxième ordre, avec une fréquence de coupure qui peut être de 1 kHz ou 5 kHz ; (3) un filtre Twin-T, coupe-bande activable, avec une fréquence de coupure de 50 Hz ; (4) la sensibilité, qui peut être de 0,5 mV (x1000) ou 5 mV (x 10000) (la tension de sortie de l'amplificateur est de ± 5 V). Le g.BSamp est marqué CE et répond aux normes médicales européennes.



Figure 3.2 : L'amplificateur g.BSamp. Photographie de l'amplificateur avec une vue détaillée de sa face avant, ainsi qu'une vue des différents traitements analogiques accessibles en face arrière pour chaque canal de mesure.

3.2.3 Le convertisseur analogique-numérique

Le PowerLab (ADInstrument, Nouvelle-Zélande) est un système de conversion analogique-numérique dédié à l'acquisition de biosignaux. Il dispose de 20 canaux en entrée, dont 16 pouvant s'interfacer directement avec le g.BSamp, et chacun proposant une fréquence d'échantillonnage pouvant aller jusqu'à 200 kHz. Il dispose en plus d'une entrée de *trigger*, pour la synchronisation des enregistrements, et accessoirement d'un générateur de signaux avec 2 sorties analogiques. L'acquisition est pilotée via un logiciel spécifique, LabChart, qui permet une visualisation en temps réel des données acquises, ainsi que leur stockage. LabChart fournit un large éventail de fonctionnalités permettant le traitement de données en ligne et hors-ligne (affichage des traces, filtres numériques, analyses temps-fréquence, annotations, moyennage en temps réel, etc.) (figure 3.3).

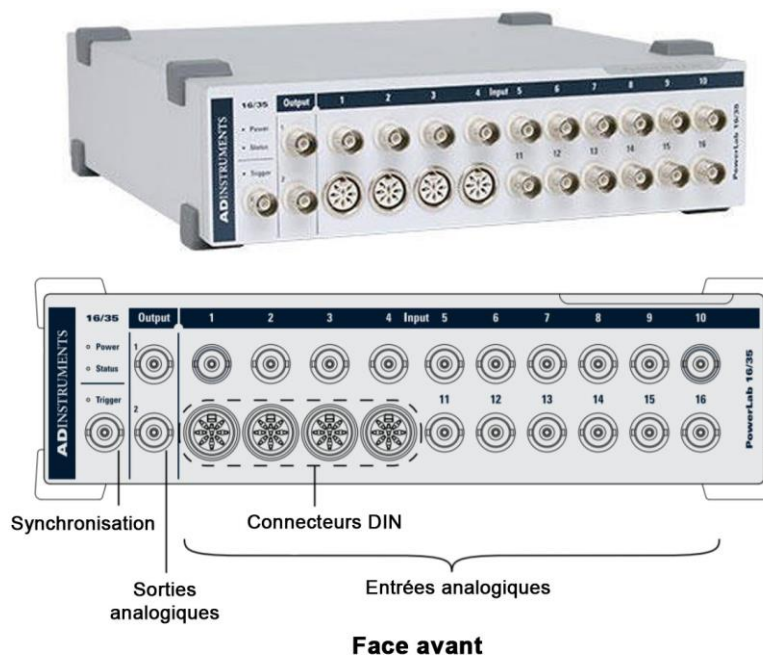


Figure 3.3 : Le convertisseur analogique-numérique PowerLab. Photographie du convertisseur analogique numérique avec une vue détaillée de sa face avant.

3.2.4 Les bandes d'ECoG

Des bandes d'électrodes corticales (DixiMedical, France) spécialement conçues pour l'exploration neurophysiologique du cortex sont utilisées pour l'acquisition ECoG. Elles sont constituées de 4 électrodes en acier inoxydable de 4 mm de diamètre et espacées de 10 mm. Les bandes sont reliées à l'amplificateur via des câbles non-blindés de 1,8 mm de diamètre et de 2 m de long, utilisant une connectique *Touch-Proof* (figure 3.4).



Figure 3.4 : *Bandes d'électrodes corticales*. Photographie de 2 bandes d'ECoG comportant 8 (gauche) et 6 électrodes (droite).

3.2.5 Modes d'acquisition

Tout comme l'EEG, l'ECoG enregistre les variations dans le temps du potentiel électrique mesuré entre deux électrodes. Il existe une grande variété de montages possibles, fonction du nombre d'électrodes utilisées et de leur disposition relative, et pouvant donner lieu à des enregistrements sensiblement différents. On distingue généralement 2 configurations de mesure ou modes d'acquisition : la mesure en mode commun et la mesure en mode différentiel. Les 2 approches présentent des avantages et inconvénients et seront simultanément utilisées au cours des expérimentations.

En mode commun, les électrodes de mesure sont situées en regard des régions d'intérêt. Les signaux acquis vont alors correspondre aux variations de potentiel électrique mesurées entre chaque électrode de mesure et une électrode tierce qui sert de référence. Dans la pratique, une électrode de mesure et de référence peuvent avoir une architecture identique, mais la différence de potentiel mesurée doit correspondre à l'activité enregistrée sous l'électrode de mesure uniquement. Pour ce faire, l'électrode de référence doit être aussi électriquement neutre que possible, une référence parfaitement nulle étant impossible. L'électrode de référence joue donc un rôle crucial car son positionnement va influencer sur la validité de la mesure (garantir la neutralité électrique) tandis que son impédance de contact va directement impacter le rapport signal sur bruit de toutes les électrodes de mesure auxquelles elle sert de référence. Elle est habituellement placée sur un site où le potentiel électrique est supposé constant et faible, comme la mastoïde ou l'acromion. Il est aussi possible d'utiliser la moyenne de plusieurs électrodes de références, ou encore, d'utiliser la moyenne de toutes les électrodes de mesure en guise de référence (la partie du signal commune à toutes les électrodes est alors soustraite des mesures individuelles).

En mode différentiel, le signal acquis correspond à la différence de potentiel électrique enregistré entre 2 électrodes de mesure, généralement situées à proximité l'une de l'autre. L'acquisition devient alors indépendante d'une électrode de référence et le signal va uniquement refléter les variations locales du potentiel électrique mesuré entre les 2 électrodes d'intérêt. Cette approche aura pour principal avantage d'affiner la résolution spatiale des signaux enregistrés et de sensiblement améliorer leur rapport signal sur bruit. La soustraction supprime en effet toutes les contributions communes aux 2 électrodes de mesure, ce qui

comprend notamment les bruits électroniques ambiants, mais également une possible activité électrophysiologique détectée simultanément par les 2 électrodes. Une mesure différentielle aboutit donc le plus souvent à des signaux de plus faible amplitude et ne reflète qu'une partie de l'activité électrique sous-jacente. Qui plus est, l'absence de référence ne garantit plus la polarité des signaux acquis, qui peuvent apparaître inversés. Le plus souvent, les mesures différentielles sont déduites des mesures en mode commun, mais cela exige au préalable de bonnes conditions d'acquisition et des signaux avec un rapport signal sur bruit suffisamment élevé pour pouvoir effectuer la soustraction dans un second temps.

3.3 Protocole expérimental

Le protocole clinique utilisé pour toutes les études peropératoires rapportées a été approuvé par le comité d'éthique du centre hospitalier universitaire de Montpellier Gui de Chauliac (protocole : UF 965, n 2014-A00056-43). Les expérimentations ont été réalisées une fois la résection tumorale terminée. Le patient est alors sous AG, maintenue via l'injection en intraveineuse de DIPRIVAN[®] (propofol) et de Remifentanyl. Le protocole proposé n'interfère aucunement avec la routine clinique et consiste en une série de mesures ECoG couplées avec la SED, s'étalant sur une quinzaine de minutes environ. Il est cependant nécessaire de positionner les électrodes de référence et de masse sur le patient avant la mise en place des champs opératoires, en amont de la craniotomie.

Deux bandes d'ECoG composées de 4 électrodes sont placées sur le cortex exposé, conformément à la zone réséquée et à la cartographie fonctionnelle établie durant l'opération. Des enregistrements en mode commun et différentiel sont réalisés simultanément. En mode commun, le signal est mesuré entre chaque électrode d'ECoG et une électrode de référence, de type cupule (Ag/AgCl), située préférentiellement sur la mastoïde homolatérale à la chirurgie (8 canaux de mesure). Pour le mode différentiel, le signal est mesuré entre 2 électrodes adjacentes d'une même bande d'ECoG (6 canaux de mesure). Les 2 canaux restant ont été utilisés pour dédoubler les références et prévenir à d'éventuelles défaillances. Tous les canaux partagent une même masse, constituée d'une électrode adhésive située sur l'un des 2 acromions, l'acromion homolatéral à la chirurgie étant privilégié. Le plus souvent, des électrodes de référence et de masse sont respectivement placées sur les 2 mastoïdes et les 2 acromions, en amont de la chirurgie. La combinaison d'électrodes donnant les signaux avec le meilleur rapport signal sur bruit sont retenues durant l'expérimentation.

Pour l'ensemble des expérimentations, les signaux ECoG mesurés ont été échantillonnés à 10 kHz, après avoir été préalablement conditionnés par l'étage d'amplification. Un filtre passe-bande (0,5 Hz à 1 kHz) et un gain de 1000 ont systématiquement été appliqués sur l'ensemble des canaux d'enregistrement. Travailler dans une bande fréquentielle réduite va notamment permettre d'atténuer les contributions des bruits hautes-fréquences et de limiter les phénomènes de repli spectral. Le gain va quant à lui permettre une mise à l'échelle des signaux en entrée, en préparation de la conversion analogique-numérique réalisée par le PowerLab. Un filtre coupe-bande (50 Hz) supplémentaire pourra également être activé. Ce dernier permet d'atténuer le bruit provenant du réseau électrique et est nécessaire pour la visualisation et la confirmation de PE au cours

de l'expérimentation. Néanmoins, lorsqu'il est couplé avec la SED, ce filtre peut également être à l'origine d'un artefact oscillant venant sensiblement altérer la mesure. Le retrait de cet artefact nécessite des étapes de prétraitements supplémentaires qui seront évoquées dans le chapitre 3.4.3. Le cas échéant, les canaux de l'amplificateur qui ne sont pas utilisés sont mis à la masse.

3.3.1 SED expérimentale

Être en mesure d'identifier des réponses électrophysiologiques induites par la SED est un point critique de cette expérimentation. L'utilisation de la SED à 60 Hz, comme c'est le cas lors de la cartographie fonctionnelle peropératoire, implique des intervalles entre stimuli d'environ 16 ms, ce qui est insuffisant pour la mesure des PE couramment décrits dans la littérature. En effet, les latences des premières composantes, notamment la N1, sont d'environ 15-25 ms et peuvent aller jusqu'à 100 ms pour les composantes les plus tardives. Pour ces raisons, des études antérieures qui se sont intéressées à la mesure de CCEP et d'ACEP, ont utilisé des fréquences de stimulation particulièrement basses, de 1 Hz (Mandonnet, et al., 2016; Matsumoto, et al., 2007; Yamao, et al., 2014).

La mesure de PE nécessite le plus souvent d'avoir recours à un moyennage des réponses après chaque stimulus. C'est particulièrement vrai pour les réponses distantes (CCEP et ACEP), rarement identifiables sur les signaux bruts. Des fréquences de stimulation plus basses requièrent néanmoins un temps de stimulation plus long pour arriver à un nombre suffisant de stimuli à moyennage. En plus des considérations éthiques que cela implique, ces temps de stimulations prolongés réduisent l'intérêt du couplage de la SED avec la mesure de PE. L'objectif clinique est en effet de réaliser une investigation électrophysiologique peropératoire du tissu cérébral et notamment de tester la connectivité anatomique via les réponses évoquées. Réduire la fréquence de stimulation aux environs de 5-15 Hz constitue un compromis autorisant un temps de stimulation relativement court tout en permettant le moyennage d'un nombre suffisant de stimuli (au moins une trentaine), et un intervalle de temps suffisamment important entre deux stimuli (au moins 50 ms) pour observer les composantes les plus robustes, principalement la N1.

3.3.2 Sites stimulés

Les bandes d'ECOG sont placées par le neurochirurgien aux abords de la cavité, à proximité de sites fonctionnels mis en évidence par la cartographie peropératoire. L'objectif est de tester les réponses électrophysiologiques de sites corticaux a priori connectés anatomo-fonctionnellement parlant. La SED expérimentale basse fréquence (5-15 Hz) est ainsi appliquée au niveau des sites fonctionnels d'intérêt, afin d'évoquer des réponses au niveau des électrodes proches (DCR) et distantes (CCEP). Le cas échéant, les faisceaux de substance blanche exposés par la chirurgie et desservant les régions testées sont également stimulés, afin d'enregistrer d'éventuelles réponses corticales induites par une stimulation sous-corticale (ACEP). Les intensités de stimulation utilisées sont dérivées de celles établies lors de la cartographie, sans jamais les dépasser (de 1 à 3 mA). La mesure d'un PE peut être vérifiée par une seconde stimulation identique mais de polarité inversée (rotation de 180° de la sonde de stimulation). La 2nd stimulation doit aboutir à une réponse corticale similaire à la première et

l'apparition d'une inversion de polarité serait l'indice d'une mesure non-physiologique. Cette vérification est particulièrement utile pour contrôler la présence d'artefacts induits par la chaîne d'acquisition et en particulier l'oscillation générée par le filtre coupe-bande (cf. chapitre 3.4.3).

3.3.3 Paramètres de stimulation

L'électrogenèse évoquée faisant suite à la SED et notamment l'influence des paramètres de stimulation restent largement méconnues. Les effets de plusieurs paramètres seront évalués au cours des expérimentations. Seront notamment testés les effets de : (1) l'intensité de stimulation ; (2) la largeur d'impulsion (LI) ; (3) la distance entre les électrodes de stimulation (DIE). D'un point de vue pratique, le choix des paramètres à moduler va dépendre du profil de stimulation utilisé (biphasique équilibré dans le cas des chirurgies éveillées) et des possibilités offertes par le stimulateur. D'un point de vue théorique, ces paramètres ont été explorés sur la base d'hypothèses émanant de travaux antérieurs portant sur la stimulation du nerf périphérique (Vincent, et al., 2016). Selon ces travaux, la DIE et la LI peuvent être manipulées afin que les champs électriques générés pénètrent plus profondément le tissu neural (McCreery, et al., 1990; Merrill, et al., 2005). Dans le cas de la stimulation cérébrale, l'objectif serait alors d'atteindre les couches corticales les plus enfouies, pour éventuellement atteindre la substance blanche. La stimulation électrique active en priorité les éléments neuronaux les plus gros de la colonne corticale, les neurones pyramidaux, mais générer des champs plus profonds pourrait permettre d'activer les faisceaux d'association sous-jacents et ainsi faciliter la génération de PA, et donc, d'augmenter les chances d'observer des CCEP à distance du site de stimulation (Vincent, et al., 2017). L'augmentation de l'intensité de stimulation quant à elle renforce ces effets en augmentant le nombre de charges injectées dans le tissu pour une LI fixée. Augmenter l'intensité pourrait également permettre de recruter des éléments neuronaux dont le seuil d'activation est plus élevé.

Même si l'hétérogénéité des structures excitables dans le cerveau ne garantit pas un transfert direct des connaissances acquises pour la stimulation du système nerveux périphérique, il peut être utile de déterminer si la modulation des paramètres de stimulation peut aboutir à des PE différents, témoins d'une électrogenèse différente. Identifier des réponses électrophysiologiques stéréotypées permettrait notamment d'émettre des hypothèses concernant le recrutement neural associé à la SED sur la base de la littérature existante.

3.4 Chaîne d'analyse

3.4.1 Identification des stimulations

Le protocole expérimental ne peut pas prédire les résultats de la cartographie fonctionnelle peropératoire, ni l'étendue et la forme que prendra la résection tumorale. Le positionnement des bandes d'ECOG et la stimulation des sites (sous)-corticaux d'intérêts doivent donc être discutés durant l'expérimentation. Cette particularité peut largement complexifier l'identification des différentes stimulations qui ont été effectuées sur les signaux recueillis.

Les périodes de SED se distinguent sur le signal brut par l'apparition d'artefacts de stimulation (figure 3.5.A). Ces artefacts sont cadencés selon la fréquence de stimulation et copient sommairement la forme d'onde du profil de stimulation, à savoir, une onde biphasique carrée équilibrée. Néanmoins, ces artefacts ne sont pas une représentation fidèle de la stimulation, et témoignent d'altérations dues à la propagation des stimuli au travers des différents tissus séparant le point de stimulation et de mesure, en plus des altérations imposées par la chaîne d'acquisition (notamment par les filtres de l'amplificateur). La présence de ces artefacts sur le signal reste néanmoins essentielle à la détection des stimuli, car le stimulateur Nimbus i-Care ne propose pas de sortie de synchronisation adaptée. Les stimulations expérimentales durent généralement de 4 à 10 secondes, ce qui permet d'identifier des blocs de stimulation d'égale durée sur le signal ECoG. Ces différents blocs de stimulation vont donc correspondre aux différentes SED appliquées lors de l'expérimentation.

Une première étape va consister à identifier chaque bloc de stimulation sur les données ECoG, puis à retrouver la SED expérimentale correspondante. L'objectif est ici de connaître le site qui a été stimulé et les paramètres de stimulation qui ont été utilisés. L'identification des stimulations pourra être réalisée en confrontant : (1) le protocole expérimental, qui doit spécifier la nature et l'ordre des stimulations ; (2) les annotations prises au cours de l'expérimentation par les différents participants ; (3) la vidéo de l'expérimentation. Les signaux ECoG peuvent également donner certains indices vis-à-vis des paramètres de stimulation qui ont été utilisés (la fréquence de stimulation et la LI peuvent être déduites des artefacts de stimulation) ainsi qu'une approximation de la proximité du site stimulé. En effet, la bande d'ECoG la plus proche de la stimulation enregistre généralement des artefacts de plus grande amplitude.

Une seconde étape va consister à vérifier la bonne correspondance entre les électrodes d'ECoG et les canaux de mesures. Cette correspondance doit impérativement être établie en amont de la chirurgie et être contrôlée lors de l'expérimentation. Une même stimulation sera détectée par plusieurs canaux effectuant des mesures sensiblement différentes (mode commun ou différentiel, filtres, gain et position anatomique des électrodes de mesure). Dans la pratique, chaque électrode d'ECoG est numérotée au niveau de son contact et de son connecteur, ce qui limite le risque d'erreur. Cela reste néanmoins un point critique de l'expérimentation car il n'existe aucun moyen de contrôler cette correspondance après-coup. Dans une certaine limite, il est possible de vérifier qu'une stimulation proche d'une électrode donne bien des artefacts maximisés sur le canal de mesure supposé correspondant.

3.4.2 Détection des stimuli individuels

Les données ECoG sont importées dans l'environnement de calcul numérique Matlab (MATLAB, release 2012a, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United State). Les différents blocs de stimulations identifiés sont alors extraits à l'aide de balises temporelles établies et renseignées manuellement.

A défaut d'un signal de synchronisation, un algorithme de détection de pics, basé sur le seuillage, est ensuite utilisé pour extraire chaque stimulus individuel d'un même bloc de stimulation. Plus précisément, l'algorithme est appliqué au signal préalablement transformé

en utilisant la valeur absolue de la dérivée du signal brut (figure 3.5). L'algorithme recherche alors des maxima locaux espacés d'une période de stimulation (l'inverse de la fréquence de stimulation) et supérieurs à un seuil fixé automatiquement. Le seuil est adapté au bloc de stimulation considéré et a été fixé empiriquement à 3 fois l'écart-type du signal après transformation. Le seuil peut néanmoins être ajusté manuellement si nécessaire.

Le canal correspondant aux électrodes se trouvant physiquement les plus proches de la stimulation considérée est généralement utilisé pour la détection de pics car les artefacts de stimulation y sont maximisés, et donc, plus facilement détectables. Cela minimise également les risques d'altération des artefacts, induites par la propagation des stimuli entre les sites de stimulation et de mesure. Des balises temporelles associées à chaque artefact détecté sont ainsi utilisées pour extraire les stimuli des autres canaux de mesure.

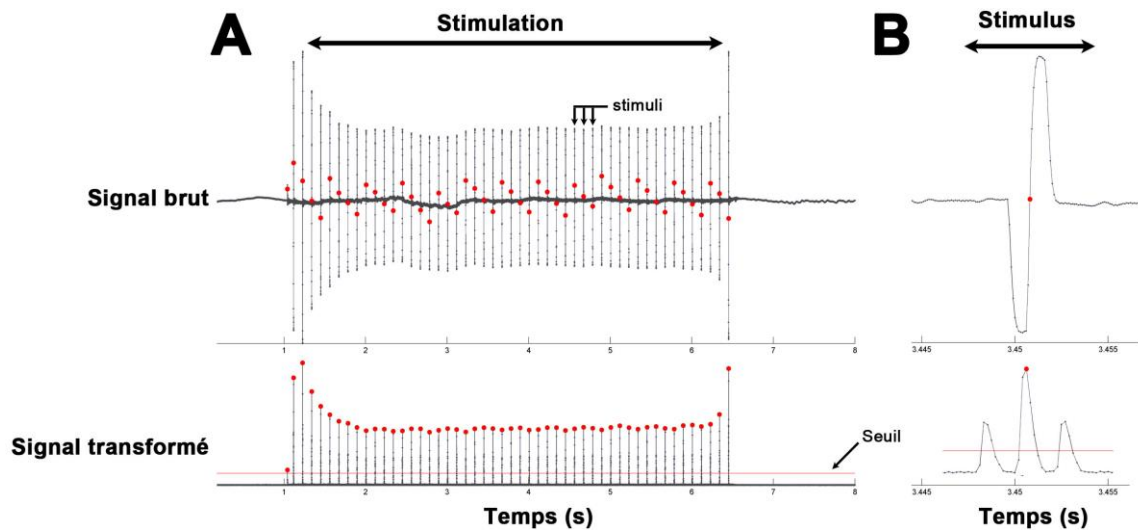


Figure. 3.5 : *Détection des stimuli*. Les pics détectés (points rouges) sur le signal transformé (valeur absolue de la dérivée du signal brut) (A) correspondent, sur le signal brut, à l'instant de transition entre les 2 impulsions de stimulation (B).

3.4.3 Le bruit de mesure

Les données ECoG acquises au bloc opératoire peuvent être contaminées par une grande variété de bruits pouvant sensiblement compromettre la qualité des signaux recueillis. Ces bruits peuvent contaminer une portion ou la totalité d'un enregistrement, et toucher simultanément plusieurs canaux de mesure (notamment en mode commun). Ils peuvent avoir des origines multiples, difficilement identifiables, les rendant plus complexe à éliminer.

Les bruits peuvent en premier lieu provenir de l'environnement de mesure (figure 3.6). Le bloc opératoire est en effet particulièrement riche en équipements électroniques divers et insuffisamment isolés électriquement parlant pour mener à bien des mesures électrophysiologiques dans des conditions optimales. Il s'agira dans ce cas de bruits

électriques venant se superposer aux signaux d'intérêts et détériorant leur rapport signal sur bruit (50 Hz du réseau électrique, fonction de hachage des scialytiques).

Les bruits peuvent également être induits par le protocole expérimental. La pression mécanique exercée par la sonde de stimulation sur la surface corticale pourra dans certains cas décoller les électrodes d'ECoG les plus proches, augmentant localement leurs impédances de contact et rendant la mesure inexploitable dans la majorité des cas. Il s'agit dans ce cas d'artéfacts similaires à des artéfacts de mouvements qui, en plus de détériorer le rapport signal sur bruit, induisent de fortes dérives temporelles sur le signal.

Le fait de travailler avec des patients porteurs de gliomes, subissant une chirurgie et sous AG, sont également des facteurs à prendre en compte. En plus des signaux électrophysiologiques de non-intérêt qui viennent contaminer la mesure (électrocardiographique, électromyographique), une activité liée à la condition particulière des patients, notamment liée à l'AG, doit être considérée. En effet, des bouffées d'activité oscillante, de fréquences comprises entre 9 et 12 Hz et durant de 2 à 6 s, ont été observées à plusieurs reprises au cours des expérimentations. Ces bouffées apparaissent de façon sporadique sur les enregistrements et sont vraisemblablement liées à l'état physiologique du patient, induit par l'AG (De Gennaro & Ferrara, 2003). Ces décharges peuvent notamment biaiser la mesure de PE si elles se superposent à la période de stimulation, et peuvent dans une certaine mesure résister au moyennage de stimuli (synchronisation partielle de la SED et des décharges).



Figure 3.6 : *Environnement de mesure.* Le bloc opératoire est riche en équipements électroniques divers. En plus des artéfacts de mesure liés au protocole expérimental, des bruits électriques viennent se superposer aux signaux d'intérêt et détériorer le rapport signal sur bruit de la mesure.

Enfin, les bruits peuvent également provenir de la chaîne d'acquisition elle-même. Outre le bruit interne de fonctionnement des divers équipements constituant la chaîne de mesure, il est important de s'assurer que cette dernière soit capable de récolter les signaux attendus tout en restant dans sa gamme de fonctionnement nominale. Durant les expérimentations, la mesure ECoG est couplée avec la SED, ce qui aboutit à des signaux présentant de fortes non-stationnarités, matérialisées par la présence d'artéfacts de stimulation

de grande amplitude en comparaison du signal de fond (figure 3.5). Il est important de s'assurer de la non-saturation de l'amplificateur, pour garantir la linéarité de sa réponse, mais également s'assurer de sa robustesse vis-à-vis du filtrage de ces signaux fortement non-stationnaires.

Nous avons constaté que le filtre coupe-bande de l'amplificateur g.BSamp pouvait générer des oscillations amorties, de pseudo-fréquence similaire à sa fréquence de coupure (50 Hz), après chaque artefact de stimulation. Ces oscillations présentent un déroulement temporel similaire à celui d'un PE (pseudo-période d'environ 20 ms) et il est alors impossible de différencier une réponse électrophysiologique légitime d'un artefact de filtrage. Cet artefact de filtrage correspond à la réponse impulsionnelle du filtre coup-bande et est donc synchronisé avec la stimulation. Il ne peut, de ce fait, pas être supprimé par le moyennage. Pour pallier à ce problème, la stratégie adoptée a été de modéliser numériquement les filtres de l'amplificateur pour être en mesure de simuler l'artefact de filtrage et ainsi le soustraire au signal expérimental. Les spécifications précises du modèle et sa validation sont rapportées dans (Vincent, 2016). Le modèle respecte l'ensemble des spécifications techniques des différents filtres de l'amplificateur. La stimulation biphasique équilibrée a quant à elle été modalisée via une fonction de Heaviside, dont la LI doit être spécifiée. Dans la pratique, il peut être plus avantageux de ne pas utiliser le filtre coupe-bande pour ne pas générer d'artefacts de filtrage et ne plus avoir recours au modèle numérique. Désactiver ce filtre compromet néanmoins la visualisation/confirmation en temps réel de PE au cours de la chirurgie, notamment à cause du bruit associé au réseau électrique (50 Hz) qui devient prépondérant sur les signaux recueillis et masque toute réponse électrophysiologique. Le filtre coupe-bande a donc dû être utilisé au cours des expérimentations sur un sous-ensemble de canaux de mesure, afin de surveiller la présence de PE en temps réel. L'algorithme de soustraction a dû être utilisé sur les canaux concernés lors des analyses hors-ligne.

3.4.4 Critères d'exclusion et classification des traces

Les blocs de stimulation identifiés sur les différents canaux de mesures ont, dans un premier temps, été classés selon leur exploitabilité. Deux critères d'exclusion basés sur les signaux bruts ont été retenus : (1) tous blocs de stimulation présentant des artefacts de stimulation écrêtés ont été rejetés. La fiabilité de l'amplification produite par le g.BSamp n'est en effet plus garantie lorsqu'il sature. Les PE peuvent avoir subi des déformations induites par l'amplificateur, travaillant au-delà de sa gamme de fonctionnement linéaire nominale ; (2) tous blocs de stimulation présentant une saturation de la réponse après un ou plusieurs stimuli ont également été rejetés. Ces saturations sont dues aux contraintes mécaniques appliquées par la sonde de stimulation, qui vient modifier localement l'impédance de contact des électrodes de mesure les plus proches. Les blocs de stimulation satisfaisant un de ces 2 critères ont donc été rejetés car considérés comme inexploitable ou défectueux et ont été labélisés « DEF » (tableau 3.1).

Les stimuli des blocs exploitables ont quant à eux été moyennés. Les traces résultantes ont été classées selon 3 catégories résumées dans le tableau 3.1.

Catégorie	Description
DEF	La trace est inexploitable car la mesure est défectueuse.
S/R	La trace est inexploitable car contaminée par le bruit du réseau électrique.
ABS	La trace est exploitable mais ne présente pas de PE.
PE	La trace est exploitable et présente un PE.

Tableau 3.1 : *Classification des traces*. Une trace correspond au moyennage des différents stimuli faisant suite à une stimulation, pour un canal de mesure donné.

Les conditions de mesure particulièrement contraignantes ont donc abouti à ce système de classification permettant, entre autres, d'évaluer l'expérimentation dans son ensemble et la faisabilité d'une cartographie électrophysiologique peropératoire. Une table classant chacune des traces (combinaison du nombre de SED expérimentales réalisées par le nombre de canaux de mesure) a ainsi été réalisée pour chaque expérimentation.

3.4.5 Caractérisation des PE

Un PE est constitué d'une ou plusieurs inflexions successives du signal, appelées composantes, dont les latences, les amplitudes et les durées peuvent varier. Afin de caractériser au mieux les PE observés lors des expérimentations, différentes mesures ont été réalisées sur chacune des composantes les constituant. Ces mesures sont répertoriées dans le tableau 3.2 et graphiquement représentées sur la figure 3.7.

Mesure (unité)	Nom et description
MaxAmp (μV)	Maximum d'amplitude. Amplitude maximum de la composante.
MaxLat (ms)	Latence du maximum. Latence correspondant à MaxAmp.
FWHM (ms)	Largeur à mi-hauteur. Différence entre les deux valeurs extrêmes de latences pour lesquelles l'amplitude de la composante est égale à la moitié de MaxAmp.
FWQM (ms)	Largeur au quart de la hauteur. Différence entre les deux valeurs extrêmes de latences pour lesquelles l'amplitude de la composante est égale au quart de MaxAmp.
FWHM_Lat (ms)	Latence moyenne à mi-hauteur. Moyenne des deux valeurs extrêmes de latences de la mesure FWHM.
FWQM_Lat (ms)	Latence moyenne au quart de la hauteur. Moyenne des deux valeurs extrêmes de latences de la mesure FWQM.
ActivSlope ($\mu\text{V}\cdot\text{ms}^{-1}$)	Pente d'activation. Pente relative à la droite passant par la 1 ^{ère} valeur extrême de la mesure FWQM et le maximum d'amplitude.
RelaxSlope ($\mu\text{V}\cdot\text{ms}^{-1}$)	Pente de relaxation. Pente relative à la droite passant par le maximum d'amplitude et la 2 ^{ème} valeur extrême de la mesure FWQM.
FWHM_Aire (μV)	Aire à mi-hauteur. Somme des amplitudes entre les deux valeurs extrêmes de latences de la mesure FWHM.
FWQM_Aire (μV)	Aire au quart de la hauteur. Somme des amplitudes entre les deux valeurs extrêmes de latences de la mesure FWQM.

Tableau 3.2 : *Mesures effectuées sur les composantes des PE*.

Le signal moyen correspondant aux 10 ms précédant chaque artefact de stimulation a été utilisé pour recentrer chaque stimulus avant le moyennage et sert de ligne de base pour les mesures d'amplitude. Les latences quant à elles sont définies par rapport au centre de l'artefact de stimulation, identifié durant la procédure de détection de pics (figure 3.5).

Des mesures de distance ont également été faites à partir des photographies prises durant l'opération. Il s'agit de mesures point-à-point réalisées entre le site de stimulation et : (1) le centre de l'électrode de mesure dans le cas d'un enregistrement en mode commun ; (2) le barycentre des 2 électrodes de mesure dans le cas d'un enregistrement en mode différentiel. L'angle de la prise de vue introduit un biais de mesure qui a été estimé à l'aide des 2 bandes d'ECOG visibles sur la photographie et dont la géométrie est connue. Les bandes ont servi d'échelle de mesure lors de la conversion des distances en centimètres. Ces mesures de distance ne tiennent pas compte des reliefs imposés par la surface corticale et doivent être interprétées avec prudence.

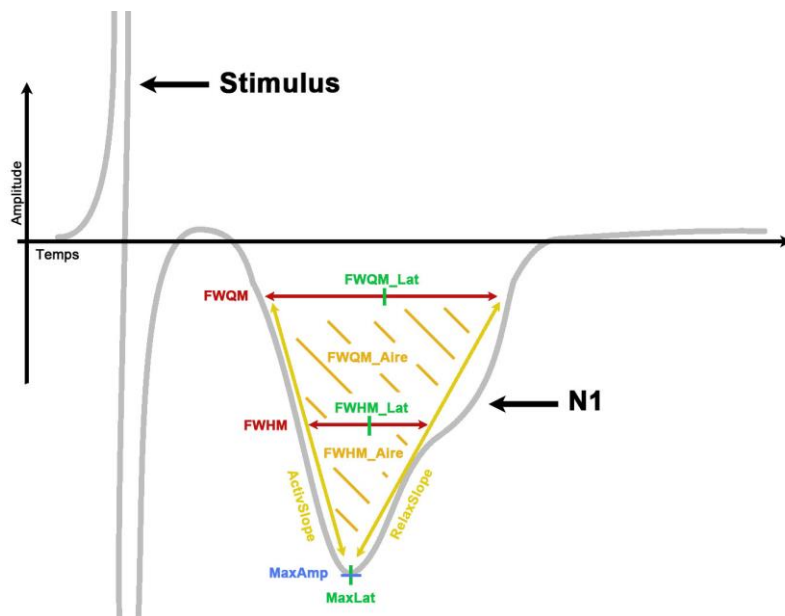


Figure 3.7 : Mesures effectuées sur les composantes des PE. Les différentes mesures détaillées dans le tableau 3.2 sont graphiquement représentées pour une composante N1.

3.5 PE enregistrés au cours de chirurgies éveillées cérébrales

3.5.1 Méthode

Quatre patients ont subi une chirurgie cérébrale éveillée d'un gliome de bas grade. Le premier patient (P1, gaucher) est un homme âgé de 41 ans porteur d'un gliome de 164 cm³ situé dans la région fronto-temporo-insulaire gauche. Le second patient (P2, droitier) est une femme de 50 ans atteinte d'un gliome de 150 cm³ situé dans la région paralimbique gauche. Le troisième patient (P3, droitier) est un homme de 49 ans, opéré d'un gliome de 44 cm³ situé

au niveau du lobe temporal gauche. Le quatrième patient (P4, droitier) est un homme de 45 ans, atteint d'un gliome paralimbique gauche de 114 cm³.

Les cartographies fonctionnelles peropératoires ont été réalisées à l'aide de la SED (2-3 mA, 60 Hz), alors que les patients effectuaient des tâches cognitives et motrices d'intérêt. Les sites fonctionnels identifiés durant l'opération étaient repérés par des étiquettes numérotées apposées sur la surface corticale (chiffres ou petits nombres inférieurs à 20) et sur les faisceaux sous-corticaux (nombres supérieurs à 30). Les lettres indiquent un repérage anatomique effectué sur la base des connaissances du chirurgien aidé de l'échographie (annexe I).

Les données ECoG ont été enregistrées une fois la résection de la tumeur terminée, alors que le patient est sous AG. Deux bandes d'ECoG à 4 électrodes (contacts en platine de 2,5 mm de rayon, espacés de 10 mm, DIXI, France) ont été placées sur la surface du cerveau des quatre patients (figure 3.8). Les signaux ECoG ont été enregistrés en utilisant des configurations en mode commun et différentiel pour les deux bandes et échantillonnés à 10 kHz (PowerLab, ADInstrument, Nouvelle-Zélande). Le mode différentiel a été utilisé car il permet un enregistrement plus focal de l'activité des sources de courant et donc de limiter la captation de l'activité des dipôles distant pour la validation de CCEP réels. L'amplificateur frontal (g.BSamp, G.tec, Autriche) a été mis à la terre à l'aide d'une électrode-patch située sur l'acromion droit ou gauche et les signaux ont été amplifiés avec un gain de 1 000 et filtrés en utilisant une bande passante allant de 0,5 Hz à 1 kHz. L'électrode de référence était systématiquement située sur la mastoïde gauche. Plusieurs sites fonctionnels identifiés lors de la cartographie peropératoire ont été stimulés en utilisant la SED (Nimbus i-Care, Innopsys, France). Sur chaque site de stimulation, plusieurs conditions de stimulation ont été testées et répétées deux fois consécutivement (annexe II). Le choix des paramètres de stimulation était basé sur des travaux antérieurs proposant qu'une réduction de la largeur d'impulsion (LI), une augmentation de la distance inter-électrodes (DIE) et une augmentation de l'intensité (I) puissent contribuer au recrutement de différents éléments neuronaux, en particulier en profondeur (axones de substance blanche pour la génération de CCEP) (Boyer, et al., 2018; Vincent, et al., 2017) : LI variant entre = 1 ms et 0,5 ms ; DIE variant entre 5 mm et 10 mm ; I variant entre 1.5 mA et 3 mA. La fréquence a été choisie de manière à laisser une fenêtre suffisamment longue pour enregistrer les composantes décrites dans la littérature, en particulier la composante N1, tout en maintenant une durée de stimulation aussi courte que possible (9-10 Hz). Les traces moyennes des EP ont été obtenues en faisant la moyenne des signaux ECoG synchronisés sur la SED pour les enregistrements en mode commun et différentiel. Le nombre de stimuli disponibles dépend de la fréquence de stimulation et de sa durée, qui varie de 3 à 8 s, soit entre 30 et 80 stimuli pour les quatre patients. La ligne de base des stimuli individuels a été définie avant le moyennage, en utilisant les 10 dernières millisecondes précédant chaque artefact de stimulation. De plus, les PE moyens obtenus en utilisant les 15 premières et les 15 dernières répétitions ont été comparés afin de vérifier la stabilité de la réponse dans le temps, et ainsi contrôler des possibles biais induits par la stimulation à 9-10 Hz, en particulier une polarisation progressive de la réponse.

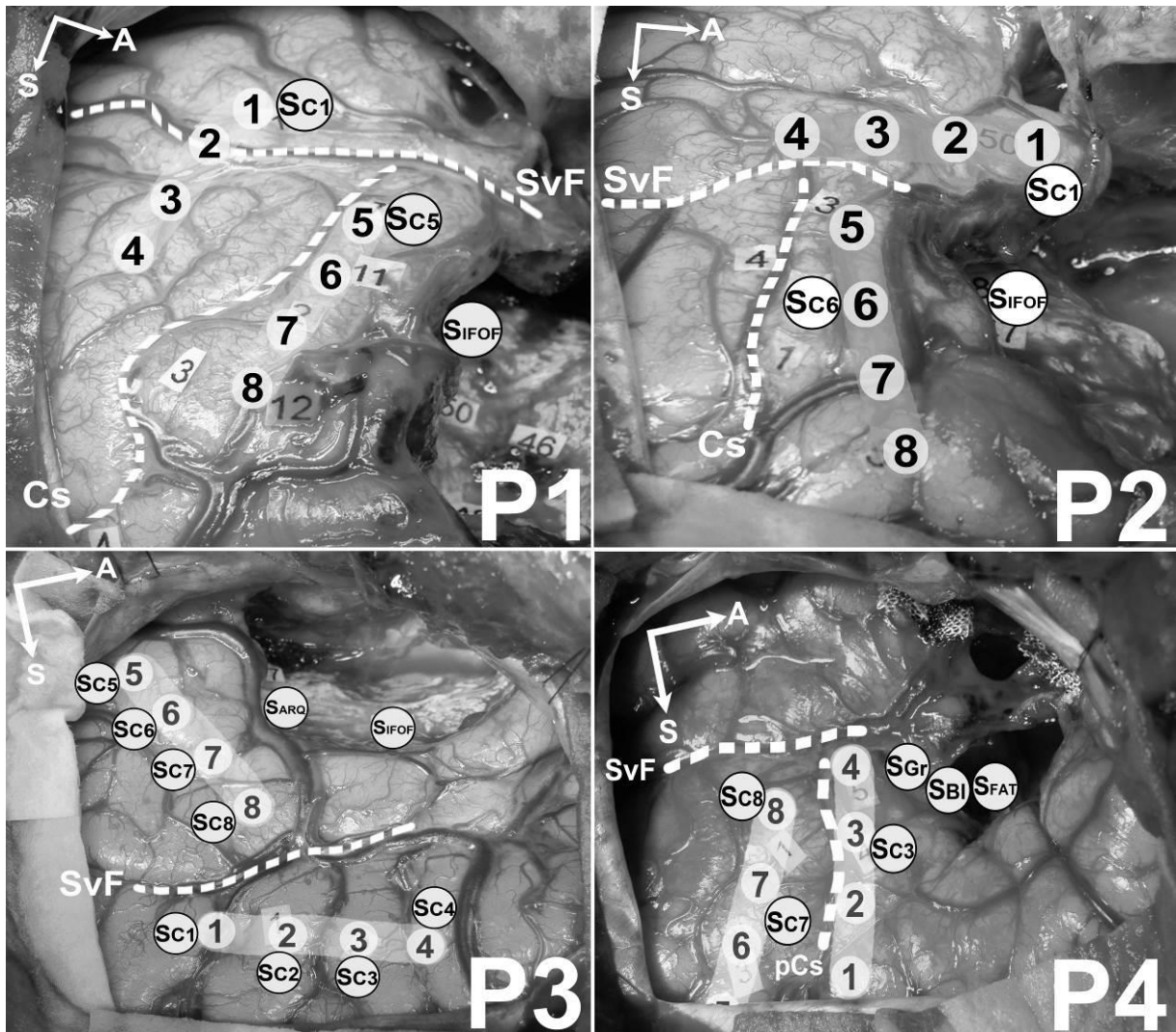


Figure 3.8 : *Positionnement des bandes d'ECOG et sites de stimulation.* **P1** : L'électrode 1 est au niveau de la partie toute postérieure du gyrus temporal supérieur (site 10). L'électrode 2 est en regard de la vallée sylvienne. Les électrodes 3 et 4 sont situées au niveau du gyrus supramarginal. Les électrodes 5 à 7 sont au niveau du cortex prémoteur ventral (sites 1 et 2). L'électrode 8 est à la frontière du cortex moteur primaire (site 3) et du cortex dorsolatéral préfrontal (site 12). Les SED ont été appliquées sur : (1) l'aire de Wernicke (SC_1 , site 10), associée à une anomie complète ; (2) le cortex prémoteur ventral (SC_5 , site 1), associé à une interruption du comptage et du mouvement du membre supérieur droit ; (3) le faisceau fronto-occipital inférieur (S_{IFOF} , site 49) associé à des anomalies et paraphasies sémantiques. **P2** : Les électrodes 1 à 4 sont placées le long du gyrus temporal supérieur gauche avec les électrodes 1 et 2 au niveau de son tiers moyen (site 50) et les électrodes 3 et 4 dans sa portion plus postérieure. Les électrodes 5 et 6 sont au niveau du cortex prémoteur ventral et les électrodes 7 et 8 au niveau du cortex dorsolatéral préfrontal. Les SED ont été appliquées sur : (1) le tiers moyen du gyrus temporal supérieur (SC_1 , site 50), associé à des anomalies ; (2) le cortex prémoteur ventral (SC_6 , site 2), associé à une anarthrie complète ; (3) le faisceau fronto-occipital inférieur (S_{IFOF} , sites 47 et 48) associé à des paraphasies sémantiques. **P3** : L'électrode 1 se situe à la jonction entre le gyrus postcentral ventral et la partie antérieure du gyrus supramarginal. Les électrodes 2 et 3 sont au niveau du cortex prémoteur ventral.

L'électrode 4 est en regard de la pars opercularis antérieur. Les électrodes 5 et 6 sont au niveau de la partie supérieure du gyrus temporal moyen. L'électrode 7 est à la jonction entre le gyrus temporal moyen et le gyrus temporal supérieur. L'électrode 8 est au niveau de la partie postérieure du gyrus temporal supérieur. Les DES ont été appliquées à proximité de chacune des électrodes (S_{C1-8}). Deux stimulations sous-corticales ont également été réalisées sur : (1) le faisceau arqué (S_{ARQ}, site 48), associé à des paraphasies phonologiques ; (2) le faisceau fronto-occipital inférieur (S_{I_{FOF}}, site 50), à l'origine d'anomies, de paraphasies sémantiques et de persévérations. **P4** : L'électrode 1 se situe dans la partie la plus postérieur du gyrus frontal moyen. Les électrodes 2 et 3 sont situées au niveau du cortex dorsolatéral préfrontal. L'électrode 4 est au niveau de la partie la plus latérale de la pars opercularis du gyrus frontal inférieur. Les électrodes 5 à 8 sont placées sur le cortex prémoteur ventral, l'électrode 5 étant la plus mésiale et l'électrode 8 la plus latérale. Les DES ont été appliquées sur : (1-2) le cortex prémoteur ventral (S_{C7} et S_{C8}, proches des sites 2 et 1 respectivement), associé à une anarthrie complète ; (3) le cortex dorsolatéral préfrontal (S_{C3}, site 4), associé à des anomies ; (4) le faisceau frontal transverse (S_{FAT}, site 7), associé à une suspension complète de la fluence verbale. Deux stimulations supplémentaires ont été réalisées à proximité de la pars opercularis du gyrus frontal inférieur gauche (site 5), au niveau de l'épaisseur de substance grise (S_{Gr}) et de substance blanche sous-jacente (S_{Bl}). La vallée sylvienne, le sillon central et le sillon précentral sont symbolisés par des lignes en pointillés annotées SvF, Cs et pCs respectivement. Les directions antérieur (A) et supérieur (S) sont indiquées par des flèches.

Par souci de synthèse, une partie des résultats est reportée en annexes, avec notamment pour chaque patient : un récapitulatif des sites fonctionnels identifiés durant la cartographie peropératoire (annexe I) ; le détail des paramètres de stimulation qui ont été utilisés (annexe II) ; une synthèse de la classification des traces (annexe III) ; le dénombrement des PE pour chaque site et condition de stimulation (annexe IV) ; une table présentant les amplitudes et latences moyennes des composantes N1 pour chaque site stimulé et canal de mesure (annexe V).

3.5.2 Résultats

Les expérimentations ont duré entre 9 et 17 minutes. Une vingtaine de stimulations ont été réalisées en moyenne, résultant en plus de 300 traces à caractériser à chaque fois (annexe III). Le tableau 3.3 résume le résultat de la classification de ces traces pour chaque patient, selon la méthodologie proposée dans le chapitre 3.4.4.

Catégorie	P1	P2	P3	P4
DEF	35%	13%	13%	12%
S/B	39%	9%	9%	6%
ABS	16%	58%	39%	48%
PE	10%	20%	39%	34%

Tableau 3.3 : *Résultat de la classification des traces*. Le pourcentage de traces appartenant à chacune des catégories détaillées dans le tableau 3.1 est indiqué pour chaque patient.

Les proportions de traces rejetées pour les modes différentiel et commun se sont révélées équivalentes à l'exception du patient 1. Pour ce patient, les mesures en mode commun n'ont donné aucune trace exploitable à cause d'une électrode de référence fortement bruitée, ce qui a eu pour effet de détériorer le rapport signal sur bruit de l'ensemble des mesures faites en mode commun. L'électrode de référence ne peut pas être réajustée pendant la chirurgie, car située sous les champs opératoires qui garantissent l'asepsie du patient.

70% des SED réalisées au cours des expérimentations ont engendré un PE sur au moins un canal de mesure, et 64% des PE mesurés ont pu être reproduits lors d'une stimulation identique.

L'ensemble des PE enregistrés présentent une morphologie similaire, qui dépend principalement du caractère intra- ou extra- gyral de la stimulation par rapport au canal de mesure. En effet, les PE enregistrés à distance de la stimulation (dans un gyrus ou un lobe différent) sont de forme stéréotypée et ne comportent qu'une unique composante N1 de latence et d'amplitude variable. Les réponses enregistrées dans le voisinage immédiat de la stimulation (même gyrus) ont en revanche donné lieu à des profils de PE plus hétérogènes, avec l'apparition de composantes additionnelles avant et après la N1. De façon attendue, les réponses locales ont été enregistrées en plus grand nombre que les réponses distantes, qui se sont avérées plus difficiles à identifier sur les signaux moyennés de par leur amplitude réduite.

3.5.2.1 Atténuation et délai des réponses distantes

Pour chacune des expérimentations réalisées, les 2 bandes d'ECOG étaient séparées par un sillon (figure 3.8). Il a été de ce fait possible de comparer les réponses locales (intra-gyrales) et distantes (extra-gyrales) évoquées par une même stimulation. L'hypothèse selon laquelle les N1 sont atténuées en amplitude et retardées dans le temps lorsqu'elles sont enregistrées à distance du site de stimulation a ainsi pu être vérifiée, et ce, pour l'ensemble des patients et pour les 2 modes de mesure (annexe V). C'est notamment le cas lorsqu'on compare les N1 enregistrées à proximité immédiate de la stimulation avec celles enregistrées au-delà d'un sillon (figure 3.9).

L'ensemble des PE mesurés peuvent correspondre à des combinaisons de stimulation (site stimulé et paramètres de stimulation utilisés) et d'enregistrement (canal et mode de mesure) différentes et le faible nombre de PE mesurés pour les patients 1, 2 et 4 limite les possibilités de comparaisons quantitatives entre les différentes mesures extraites des N1. En revanche, l'expérimentation effectuée sur le patient 3, et notamment les 32 SED qui ont été réalisées, a abouti en un nombre conséquent de PE. Plus précisément, 83 PE présentant une N1 ont pu être identifiés en mode commun, ce qui a notamment permis d'étudier l'évolution de l'amplitude de la composante en fonction de sa latence et de la distance la séparant du site de stimulation (figure 3.10). Les N1 ont ainsi pu être anatomiquement regroupées selon le caractère intra- ou extra- gyral de la stimulation par rapport au site d'enregistrement et les différentes métriques extraites de la composante (cf. chapitre 3.4.5) ont été statistiquement comparées (tableau 3.4).

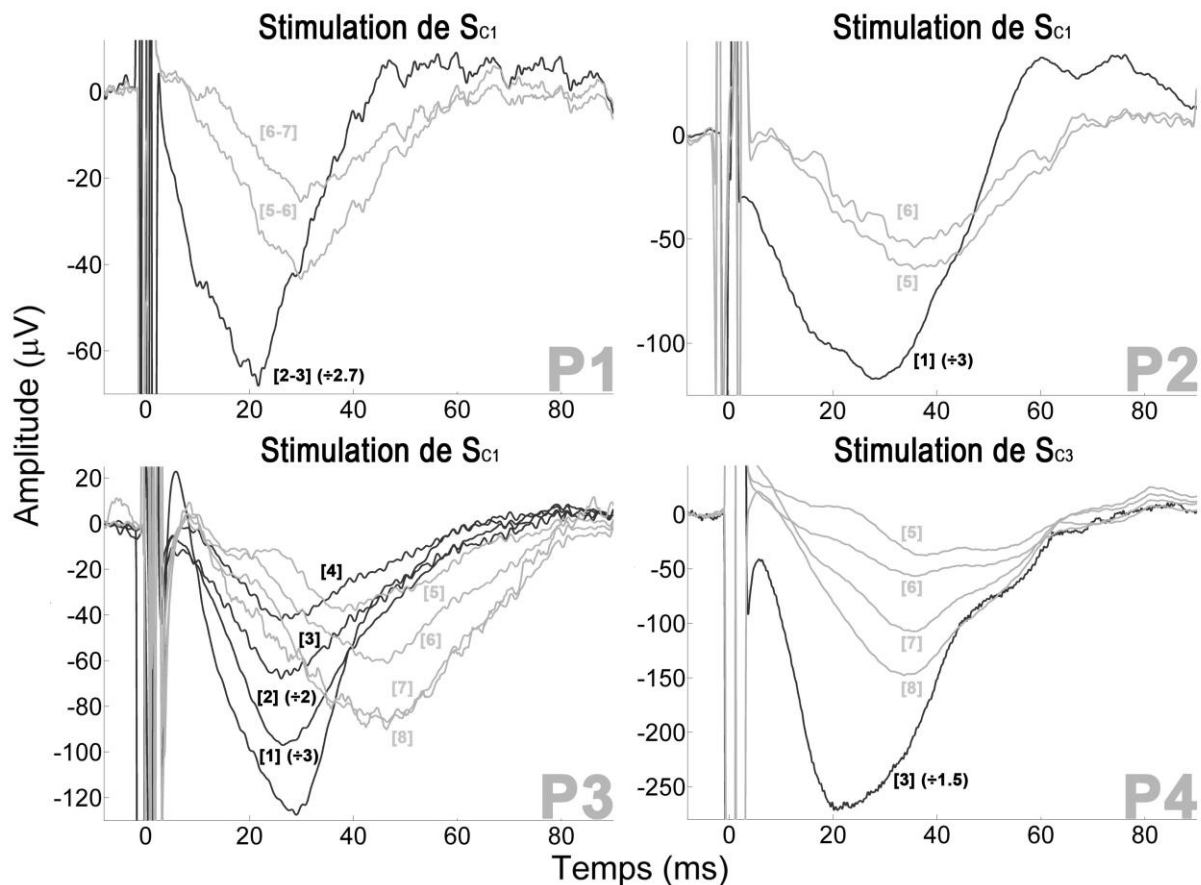


Figure 3.9 : Réponses locales et distantes. N1 enregistrées localement et à distance (au-delà d'un sillon), après une stimulation corticale. Les N1 enregistrées au-delà d'un sillon sont atténuées en amplitude et retardées par rapport aux N1 enregistrées à proximité immédiate de la stimulation. Pour les patients 2 et 3, des composantes additionnelles sont visibles sur le canal de mesure le plus proche de la stimulation (canal 1) avec respectivement la présence d'une composante P2 et d'une composante P0. Les canaux sont indiqués entre crochets. Certaines traces ont été multipliées par un facteur précisé entre parenthèses à des fins de visualisation.

Comme indiqué dans le tableau 3.4, toutes les mesures effectuées sur les N1 distinguent significativement les réponses intra-gyales des réponses extra-gyales. Les N1 extra-gyales sont ainsi d'amplitude plus faible, de latence plus grande, de durée plus importante et de vitesse d'intégration/relaxation plus lente que les N1 intra-gyales.

Cependant, l'évolution des amplitudes des N1 en fonction de la distance (figure 3.10.B) laisse à penser que la distinction entre N1 intra- et extra- gyral est en réalité diffuse (chevauchement des N1 appartenant aux 2 catégories) et qu'une transition continue en $1/x$ existe entre les réponses locales et distantes. Cette constatation doit être confrontée au mode de mesure utilisé. En effet, même si le mode commun garantit la polarité des composantes, une telle mesure est susceptible de capter une activité distante du fait de son manque de résolution spatiale. Ainsi, une N1 générée dans le voisinage d'une stimulation peut être

détectée par des électrodes extra-gyales à distance. La décroissance continue de l'amplitude de la N1 avec la distance est donc fonction de la capacité de détection des électrodes, et ne donne pas d'indications claires quant aux mécanismes de propagation électrophysiologiques mobilisés par la stimulation. La distinction entre N1 intra- et extra- gyrale est en revanche plus marquée lorsqu'on s'intéresse à l'évolution de l'amplitude de la N1 en fonction de sa latence (figure 3.10.A). Même si les amplitudes restent particulièrement variables (généralement maximisées au plus proche du site de stimulation), les latences, en revanche, apparaissent comme un indicateur robuste de la propagation électrophysiologique avec des N1 extra-gyales invariablement retardées (< 25 ms), et un chevauchement limité entre les 2 catégories de N1.

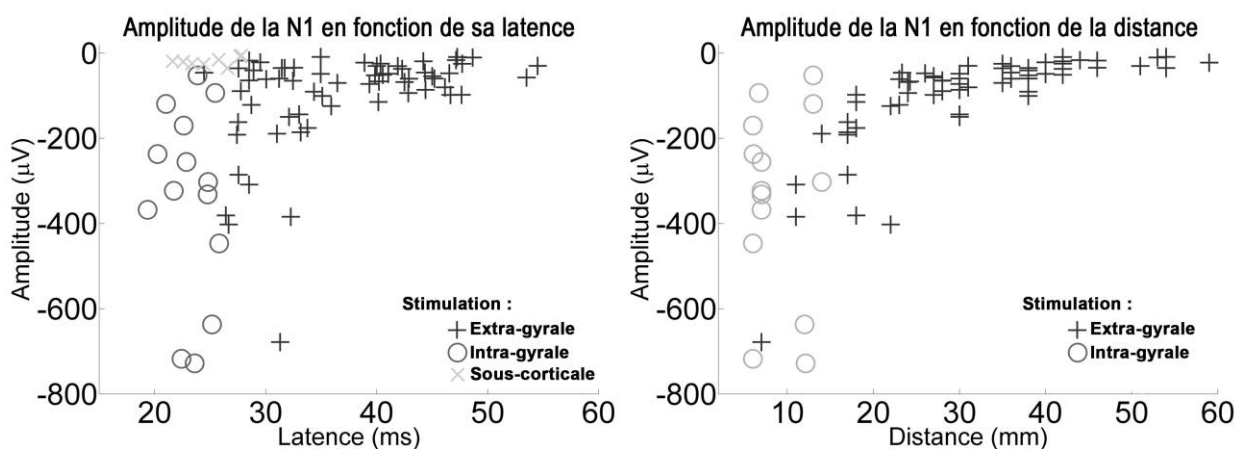


Figure 3.10 : Evolution de l'amplitude de la N1 en fonction de sa latence et de la distance la séparant du site de stimulation. Les N1 ont été regroupées selon le caractère intra- ou extra-gyral de la stimulation par rapport au site d'enregistrement et sont respectivement représentées avec les symboles « o » et « + ». Les N1 générées par une stimulation sous-corticale sont représentées par le symbole « x ».

La présence d'un sillon entre le site stimulé et de mesure devrait constituer un critère anatomique suffisant pour justifier la propagation de la réponse électrophysiologique le long de faisceaux d'association. Dans la pratique, des réponses locales à la stimulation peuvent être détectées par des électrodes à distance. De ce fait, une réponse enregistrée à distance peut refléter un mélange d'activités locale et propagée. Les critères d'amplitude et de distance, bien que complémentaires, ne sont donc pas déterminant dans l'identification des mécanismes de propagation évoqués par la SED. En revanche, un apriori anatomique et des latences plus élevées serviront à identifier une intégration retardée, et donc, le mécanisme de propagation sous-jacent à l'origine du retard.

Mesure	Extra-gyral	Intra-gyral	P _{value}
MaxAmp (μV)	-61(80)	-313(277)	1.6481e-05
MaxLat (ms)	35(19)	22(3)	8.0069e-08
FWHM (ms)	31(11)	22(14)	4.8097e-02
FWQM (ms)	46(15)	39(13)	3.3123e-02
FWHM_Lat (ms)	36(12)	23(3)	9.3719e-09
FWQM_Lat (ms)	38(13)	25(3)	4.0843e-08
ActivSlope ($\mu\text{V}\cdot\text{ms}^{-1}$)	-2.15(3.40)	-12.26(12.36)	2.3206e-06
RelaxSlope ($\mu\text{V}\cdot\text{ms}^{-1}$)	1.97(2.29)	10.66(8.00)	1.0391e-06
FWHM_Aire (μV)	-15.57(21.07)	-60.91(48.61)	4.3589e-04
FWQM_Aire (μV)	-19.79(26.64)	-74.72(60.05)	3.0486e-04
Distance (mm)	30(15)	7(6)	2.4016e-08

Tableau 3.4 : Comparaisons statistiques des N1 intra- et extra- gyrales. 83 composantes N1 mesurées en mode commun pour le patient 3 ont été regroupées en fonction du caractère intra- ou extra- gyral de la stimulation par rapport au site d'enregistrement. Les différentes métriques extraites de ces composantes et détaillées dans le tableau 3.2, ont par la suite été statistiquement comparées (test de Wilcoxon-Mann-Whitney). La valeur médiane de chaque mesure est indiquée pour chaque groupe, avec entre parenthèses l'écart interquartile correspondant.

3.5.2.2 Singularités des réponses locales

Une plus grande richesse de profils de PE a pu être observée dans le cas des réponses locales avec notamment l'apparition de composantes P0 et P2 avant et après la N1 respectivement (annexe V) (figure 3.11). Les profils de PE identifiés peuvent ainsi être regroupés selon 4 catégories : (1) N1 seule ; (2) P0+N1 ; (3) P0+N1+P2 ; (4) N1+P2.

Les composantes P0 ont notamment été observées pour les patients 2, 3 et 4. Les P0 sont le plus souvent enregistrées au niveau du canal de mesure le plus proche de la stimulation (annexe V), et prennent la forme d'une inflexion positive de grande amplitude et particulièrement précoce en comparaison de la N1 lui succédant (P0 : $190\pm 124 \mu\text{V}$, $5.8\pm 2.6 \text{ ms}$; N1 : $-213\pm 211 \mu\text{V}$, $30\pm 8 \text{ ms}$ pour les 3 patients). La présence d'une P0 semble qui plus est conditionner la suite de la réponse électrophysiologique puisque la N1 est elle-même suivie d'une P2, le plus souvent tronquée par l'artefact de stimulation suivant.

En plus des composantes P0 et P2, une composante P1 a également été identifiée chez les patients 3 et 4. La P1 intervient à des latences similaires à la N1 mais a été confirmée positive par les mesures en mode commun et a notamment pu être observée sur les données brutes. Cette composante semble qui plus est liée à une localisation anatomique particulière. En effet la stimulation de Sc5 pour le patient 3 et la stimulation de Sc8 pour le patient 4 ont systématiquement été à l'origine de PE présentant une P1 en lieu et place de la N1. Ces P1 ont été simultanément enregistrées sur les canaux en mode commun des 2 bandes d'ECOG et leurs

amplitudes apparaissent maximisées au niveau des canaux les plus proches de la stimulation (annexe V). Leurs latences en revanche ne semblent pas être affectées par la présence d'un sillon, et ce, pour les 2 patients ($27\pm 2\text{ms}$ et $31\pm 4\text{ms}$ pour les P1 enregistrées sur les 2 bandes d'ECoG des patients 3 et 4 respectivement) (figure 3.12).

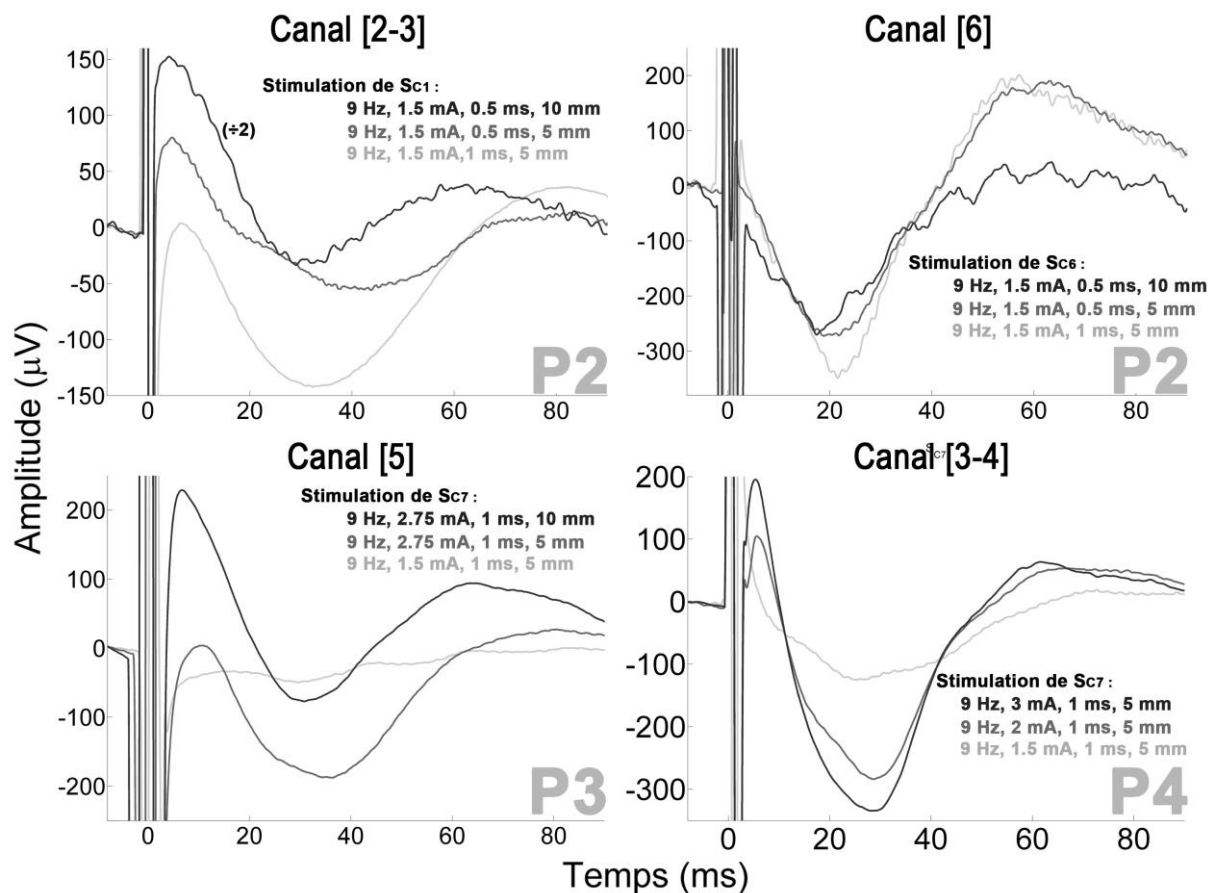


Figure 3.11 : Génération de composantes P0 et P2 dans le voisinage de la stimulation. Pour les patients 2, 3 et 4, la modulation des paramètres de stimulation (diminution de la LI et augmentation de la DIE pour P2 ; augmentation de l'intensité et de la DIE pour P3 ; augmentation de l'intensité pour P4) a permis de générer ou de maximiser des composantes P0. Pour le patient 2 en revanche, l'augmentation de la DIE a eu pour effet de supprimer la composante P2 sur le canal 6. Les paramètres de stimulation sont présentés dans l'ordre suivant : Fs (Hz) ; I (mA) ; LI (ms) ; DIE (mm). Certaines traces ont été multipliées par un facteur précisé entre parenthèses à des fins de visualisation.

La faible dispersion des latences malgré la présence d'un sillon, autrement dit l'absence de retard d'intégration pour les mesures faites à distances, est indicatrice d'une absence de propagation de la réponse électrophysiologique dans le tissu neural. Les P1 mesurées par les canaux à distance sont vraisemblablement une visualisation des P1 se déroulant en regard de la bande d'ECoG locale à la stimulation. Les mesures différentielles

n'ont d'ailleurs détecté que des réponses intra-gyrales, et aucune N1 n'a été mesurée au-delà du sillon pour ces stimulations (annexe V).

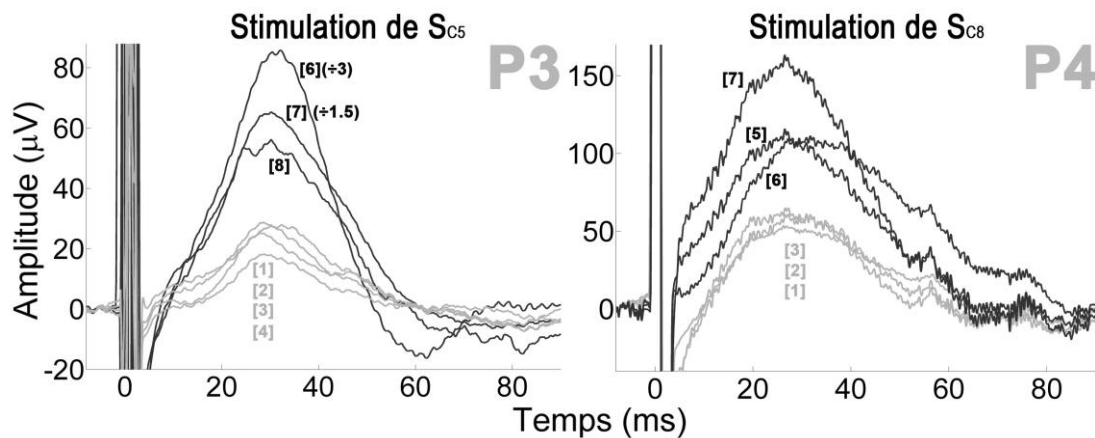


Figure 3.12 : Génération de composantes P1 pour les patients 3 et 4. La composante P1 intervient à des latences similaires sur les 2 bandes d'ECOG, malgré la présence d'un sillon. L'absence de délais entre les réponses locales et distantes témoigne de l'absence de propagation de la réponse et est donc indicative d'une mesure « à distance » de l'activité se déroulant au niveau du site stimulé. Les canaux sont indiqués entre crochets. Certaines traces ont été multipliées par un facteur précisé entre parenthèses à des fins de visualisation.

3.5.2.3 Les stimulations sous-corticales

Les réponses corticales faisant suite à une stimulation sous-corticale ont été particulièrement rares et difficiles à identifier même après un moyennage conséquent (annexe V ; figure 3.10.A). Des PE ont été enregistrés pour les patient 1, 3 et 4, mais leurs très faibles amplitudes peuvent parfois rendre leur identification contestable, notamment en ce qui concerne le patient 1, avec des composantes d'amplitudes inférieures à 10µV. Pour le patient 3, les stimulations du faisceau arqué et du faisceau fronto-occipital inférieur ont engendré des N1 aux latences particulièrement stables sur les canaux en mode commun de la première bande d'ECOG (S_{ARQ} : 26 ± 1 ms ; S_{IFOF} : 23 ± 2 ms). Pour le patient 4, la stimulation du faisceau frontal transverse a engendré des P1 sur les canaux des 2 bandes d'ECOG ($S_{FAT, \text{ bande 1}}$: 17 ± 2 ms ; $S_{FAT, \text{ bande 2}}$: 19 ± 3 ms) (figure 3.13).

La stabilité des latences des PE enregistrés indique que les canaux en mode commun ont mesuré simultanément une même activité se trouvant dans leur champ de détection. Cette activité générée par une stimulation sous-corticale est donc perçue par l'ensemble des électrodes ce qui explique pourquoi les canaux en mode différentiel n'ont qu'exceptionnellement mesuré de tels PE (annexe V). Les stimulations de l'épaisseur de substance grise et de substance blanche pour le patient 4 n'ont en revanche généré aucun PE, peu importe le mode de mesure considéré et malgré de nombreux enregistrements exploitables (annexe IV).

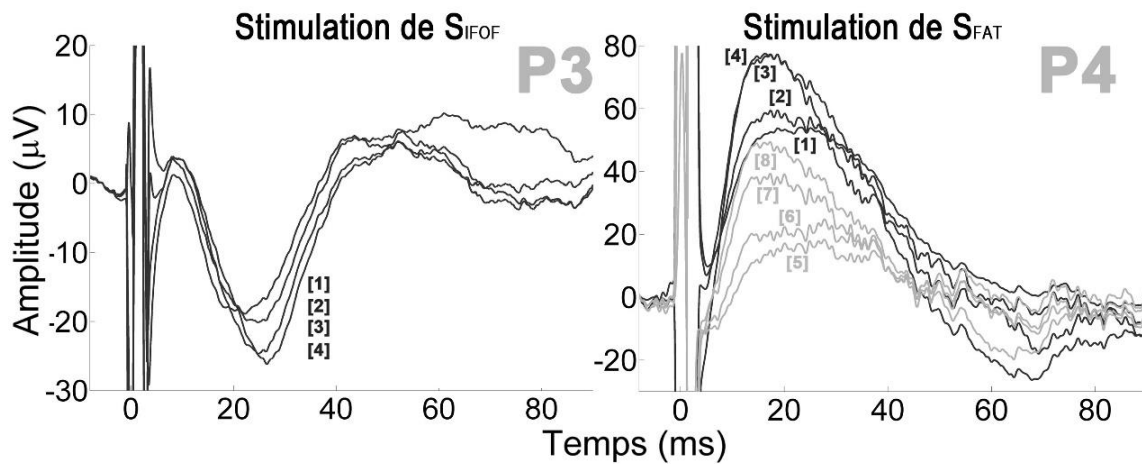


Figure 3.13 : Génération de réponses corticales suite à des stimulations sous-corticales pour les patients 3 et 4. Les stimulations du faisceau fronto-occipital inférieur pour le patient 3 et du faisceau frontal transverse pour le patient 4 ont respectivement engendrées des composantes N1 et P1 aux latences particulièrement stables, indicatives de la mesure simultanée d'une même activité pour plusieurs électrodes de mesure. Les canaux sont indiqués entre crochets.

3.6 Discussion

Notre objectif principal était d'étudier la propagation et la diffusion de l'activité électrophysiologique évoquée dans le cerveau, tel qu'initialement amorcé par les travaux d'Adrian en 1936 (Adrian, 1936). Ce travail présente un intérêt fondamental qui vise à mieux comprendre les effets de la SED, mais également un intérêt clinique en neurochirurgie, avec l'identification *in vivo* et en temps réel de la connectivité (sous)-corticale grâce à la mesure de PE à distance du site de stimulation. Cette mesure pourrait ainsi servir au guidage du geste chirurgical et permettre l'identification des sites interconnectés via des faisceaux de substance blanche. Elle pourrait en outre être appliquée à d'autres types de neurochirurgies cérébrales en plus de la chirurgie éveillée.

Au cours des expérimentations, nous avons mesuré un ensemble de réponses électrophysiologiques, localement et à distance du site de stimulation. Dans la grande majorité des cas, les réponses enregistrées sont apparues stéréotypées et ne comportaient qu'une unique composante N1 qui, conformément à notre hypothèse initiale, s'est révélée être atténuée et retardée lorsqu'elle était évoquée depuis un gyrus ou un lobe différent.

3.6.1 Atténuation et délai de la N1

L'atténuation en amplitude et surtout le retard des N1 sont vraisemblablement liés à des mécanismes de propagation différents, qui peuvent être intra- ou sous-corticaux, et ainsi correspondre respectivement aux DCR et CCEP décrits dans la littérature. Les DCR n'ont cependant pas uniquement été enregistrées dans le voisinage immédiat de la stimulation (moins de 2 mm selon Goldring et al. 1961) et ont pu être mesurées à des distances plus

importantes au sein d'un même gyrus (figure 3.10.B). Cette mesure intra-gyrale de la DCR peut témoigner d'une propagation intracorticale de la réponse, mais aussi être une conséquence de la faible résolution spatiale de la mesure ECoG qui est susceptible de capter des activités distantes. A l'inverse et par définition, les CCEP doivent être observés lorsque la SED et les enregistrements sont effectués sur des gyrus différents. Les CCEP évoqués depuis un lobe différent étaient systématiquement atténués et retardés par rapport aux DCR. L'atténuation des CCEP est probablement le résultat d'une sommation spatiotemporelle limitée des PPS en raison de la projection divergente des voies de substance blanche émergeant du site de stimulation distant. Cela contraste avec les DCR, pour lesquelles une sommation synchrone et contiguë des PPS s'effectue dans le voisinage de la stimulation. Cette hypothèse est renforcée par les différentes mesures effectuées sur les N1 du patient 3 (tableau 3.4), avec notamment des N1 extra-gyrales retardées et plus étalées dans le temps, vraisemblablement à cause de légères désynchronisations des PA propagés dans le tissu neural et intégrés à distance. Les retards constatés entre les 2 types de réponses sont donc très probablement liés au temps de conduction des faisceaux d'association recrutés et constitueraient ainsi un marqueur électrophysiologique de la diffusion des effets de la SED.

Les N1 que nous avons mesuré lors des expérimentations sont globalement de latences plus élevées et d'amplitudes plus faibles que celles présentées dans la littérature, qui rapporte des DCR intervenant 10 à 12 ms après la stimulation, avec des amplitudes pouvant excéder 1 mV (Adrian, 1936; Goldring, et al., 1961; Goldring, et al., 1994; Li & Chou, 1962). Ces différences peuvent en partie s'expliquer par des modalités de stimulation sensiblement différentes pour ces études qui avaient recours à des stimulateurs contrôlés en tension (pas de contrôle du nombre de charges injectées dans le tissu) et/ou utilisaient des intensités de stimulation significativement plus importantes (figure 2.7). Les N1 que nous avons observé atteignent un maximum d'amplitude environ 20 ms après la stimulation pour les réponses intra-gyrales, et ce, pour les 4 patients (annexe V, tableau 3.4), ce qui reste conforme à l'électrogenèse des PPS (Kandel, et al., 2000).

3.6.2 Distinction entre DCR et CCEP

La DCR est l'expression d'une électrogenèse connue, évoquée par la SED. Elle est composée d'une composante N1 apparaissant 10 à 20 ms après le stimulation, qui refléterait la sommation spatiotemporelle de PPSE au niveau des dendrites apicales des cellules pyramidales (créant un dipôle radial négatif en surface) et parfois, si l'intensité de stimulation est suffisamment importante (figure 2.8), d'une composante P0 précoce (5 ms après la stimulation) qui serait quant à elle liée à la sommation de PA synchrones (Goldring, et al., 1994). Les réponses locales et distantes enregistrées au cours des expérimentations ne comportaient le plus souvent qu'une composante N1, et la distinction entre DCR et CCEP peut de ce fait devenir délicate lorsqu'on considère des sites de stimulation et d'enregistrement proches. C'est notamment vrai lorsqu'on considère des gyrus adjacents, avec des fibres en U qui pourraient ne pas induire de retards suffisant pour être observables. Dans ce cas de figure, la présence d'un sillon n'est pas non plus un critère fiable pour distinguer les deux types de réponses, car les électrodes sont susceptibles de capter les activités émanant d'un gyrus voisin. Ce phénomène a notamment été observé pour le patient 4, pour lequel la

stimulation du site S_{C7} a engendré des N1 aux latences proches sur les 2 bandes d'ECOG, malgré la présence du sillon précentral (figure 3.14).

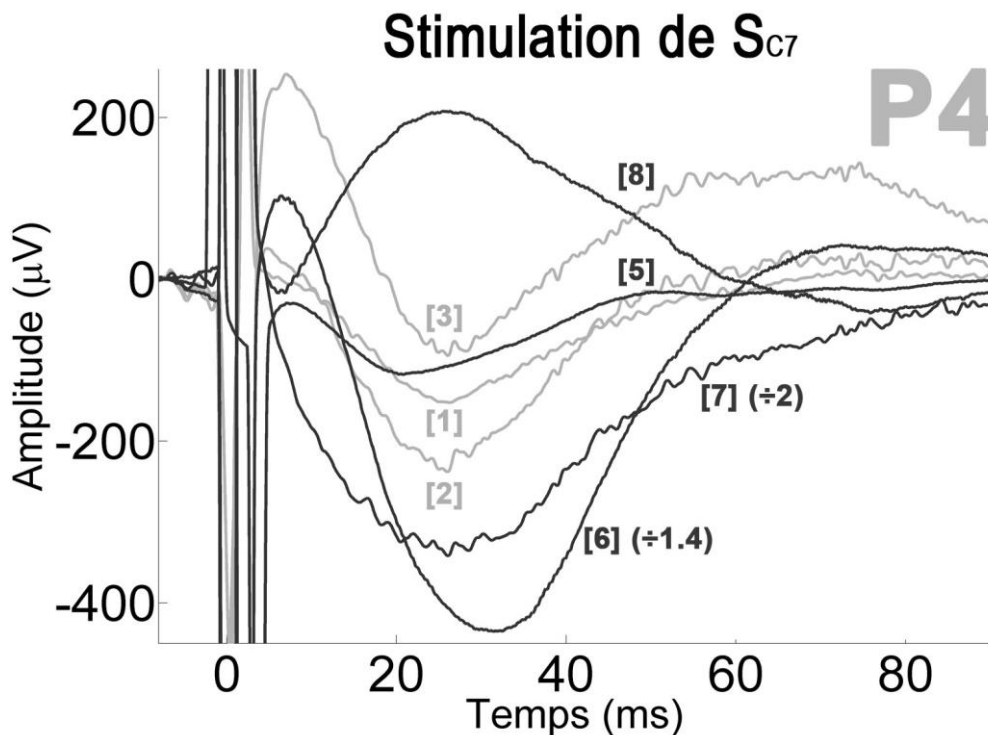


Figure 3.14 : *Détection de réponses non-retardées malgré la présence d'un sillon.* Des N1 aux latences proches sont visibles sur les canaux des 2 bandes d'ECOG, malgré la présence du sillon précentral. Le canal 8 a quant à lui enregistré une composante P1 qui sera reproduite lors de la stimulation du site S_{C8} . Des composantes P0 et P2, généralement associées à une DCR, sont visibles sur les canaux 3 et 6. Les N1 sont maximisées au niveau des canaux 6 et 7, les plus proches de la stimulation. Les canaux sont indiqués entre crochets. Certaines traces ont été multipliées par un facteur précisé entre parenthèses à des fins de visualisation.

L'atténuation de la N1 avec la distance (figure 3.10.B) est un phénomène attendu qui ne rend pas nécessairement compte de la propagation électrophysiologique de la réponse et est également liée à la capacité de détection des électrodes. L'atténuation de la réponse n'est donc pas un critère suffisant pour distinguer les DCR des CCEP et il peut y avoir une confusion entre des CCEP à faibles latences et des DCR à faibles amplitudes car captées à distance et/ou propagées au sein du cortex. Une attention particulière doit donc être portée aux retards des N1 lorsque la mesure est effectuée sur un gyrus adjacent en raison du chevauchement possible de ces réponses.

Cette ambiguïté n'existe généralement plus lorsqu'on considère des sites de stimulation et d'enregistrement situés dans des lobes différents, même si, pour le patient 3, des DCR inhabituelles constituées d'une composante P1 et évoquées après la stimulation du lobe

temporal ont été captées par les canaux en mode communs (mais pas ceux en mode différentiel) de la bande d'ECOG se trouvant sur le lobe frontal (figure 3.8 et 3.12).

Ce biais de mesure est un aspect crucial qui n'est jamais débattu dans la littérature mesurant les réponses induites par la SED, et qui utilisent pourtant des intensités de stimulation largement supérieures aux nôtres (Vincent, et al., 2016). Un PE ne reflète pas nécessairement l'intégration se déroulant directement sous l'électrode de mesure et cette dernière est susceptible de détecter l'activité de dipôles distants. Comme expliqué dans le chapitre 2.1.4, une électrode est sensible à la somme de toutes charges se trouvant dans son champ de détection et peut donc mesurer l'activité combinée de plusieurs dipôles. Au cours de nos expérimentations, la SED a produit à plusieurs reprises des réponses qui ont pu être détectées dans un gyrus différent. Il devient alors difficile, voire impossible, de distinguer une DCR d'un CCEP, si l'on considère des sites de stimulation et d'enregistrement spatialement proches. Une DCR captée par une électrode posée sur un gyrus adjacent pourrait être interprétée comme un CCEP à faible latence alors qu'aucune propagation le long des fibres d'association inter-gyrales (fibres en U) n'a eu lieu. De façon similaire, l'activité d'une DCR et d'un CCEP proches peuvent se sommer pour former un PE composite. L'impossibilité de dissocier DCR et CCEP n'empêche cependant pas complètement d'étudier le profil des PE enregistrés (e.g. confirmer la présence d'une P0), mais il s'agit d'une limitation importante si l'on souhaite étudier la diffusion de la réponse et notamment tester le lien qu'entretiennent deux sites spatialement proches.

3.6.3 Composantes évoquées localement

La plupart des PE mesurés localement et à distance ne comportaient qu'une unique composante N1, suggérant un recrutement stéréotypé des éléments neuraux. Néanmoins, des profils de PE plus complexes ont été identifiés pour certaines réponses locales, avec notamment des composantes P0 qui ont été observées chez 3 patients. Cette composante prend la forme d'une déviation positive particulièrement précoce (environ 5 ms après la stimulation), et est attribuée à la sommation synchrone de PA au niveau des somas des neurones pyramidaux (Goldring, et al., 1961). Cette composante pourrait de ce fait être utile pour sonder le statut électrophysiologique du tissu et notamment déterminer si la SED induit ou non des PA au niveau des grands éléments neuronaux. Ces PA sont qui plus est susceptibles de se propager le long des faisceaux d'association sous-jacents et ainsi de générer des CCEP à distance du site de stimulation (Vincent, et al., 2016; Vincent, et al., 2017). Il serait de ce fait intéressant de savoir si le tissu lésé est capable ou non de produire cette composante et de générer des CCEP à distance.

La présence d'une P0 semble, qui plus est, conditionner la suite de la réponse, puisqu'une composante P2 était le plus souvent observée après la N1. La composante P2 prend la forme d'une onde positive s'étalant significativement dans le temps, si bien qu'il n'a pas été possible de la quantifier lors de nos mesures. Il s'agit en outre d'une intégration secondaire, ce qui la rend plus difficile à interpréter en termes d'électrogenèse, car probablement le fruit d'interactions plus complexes entre les cellules excitables du cortex. Le fait qu'elle intervienne après la N1 et conjointement avec la P0 nous laisse cependant

supposer qu'elle serait une conséquence de la repolarisation progressive du dipôle atypique généré par la SED.

Enfin, un dernier type de réponse locale a été identifié chez les patients 3, 4. Ces derniers ont en effet présenté des composantes P1, intervenant à des latences similaires à la N1, mais détectées simultanément par les électrodes locales et distantes. A notre connaissance, ce type de composante n'a jamais été rapporté dans la littérature et pourrait être le fruit d'une cytoarchitecture différente (orientation des dipôles) et/ou d'un recrutement synaptique inhabituel de par son origine (activation des fibres de projection) ou sa nature (synapses inhibitrices). Le fait que les électrodes des 2 bandes soient en mesure de détecter cette activité laisse à penser que le dipôle généré devait être spatialement étendu. La mesure de cette composante pourrait ainsi être associée à une hyperexcitabilité des tissus, exacerbant les effets de la SED. Des résultats analogues ont été observés lors des stimulations sous-corticales qui ont donné des PE aux profils identiques sur les canaux d'une même bande d'ECOG (figure 3.13). Encore une fois, cela laisse supposer que le dipôle cortical généré est capté simultanément par les électrodes de mesure.

Les P1 mesurées pour les patients 3 et 4 sont maximisées au niveau des canaux les plus proches de la stimulation et on peut supposer que le dipôle généré se trouve dans le voisinage de la SED. Pour les stimulations sous-corticales en revanche, l'activation des fibres remplit difficilement les conditions nécessaires à la mesure d'une activité en surface (Buzsáki, et al., 2012) et le dipôle capté est vraisemblablement le fruit d'une intégration corticale faisant suite à la propagation sous-corticale de la réponse (ACEP). Il est donc difficile de savoir où le dipôle a été généré, dipôle qui, comme pour les P1, présente une activité étendue. Cela expliquerait pourquoi il a été beaucoup plus difficile d'enregistrer des ACEP et également pourquoi les mesures différentielles n'ont jamais été capables de les détecter.

3.6.4 Effets des paramètres de stimulation

Au cours des expérimentations, nous avons également cherché à évaluer l'influence de certains paramètres de stimulation sur la réponse cérébrale. Nous avons émis plusieurs hypothèses basées sur la stimulation du nerf périphérique et souhaitons notamment vérifier si certains des principes biophysiques liés au recrutement et à l'activation des fibres nerveuses pouvaient être appliqués à la stimulation (sous)-corticale. Nous nous sommes appuyés sur les travaux de McCreery et al. (1990) et de Merrill et al. (2005), et avons fait varier la distance inter-électrodes (DIE) et la largeur d'impulsion (LI) afin de générer des champs électriques susceptibles d'atteindre les couches corticales les plus profondes, pour notamment recruter les neurones pyramidaux les plus enfouis. Notre objectif était de faciliter la génération de PA au niveau de ces grands éléments neuronaux et éventuellement d'activer directement les faisceaux de substance blanche sous-jacents, afin de maximiser les chances de propager la réponse et d'observer des CCEP à distance (Boyer, et al., 2018; Vincent, et al., 2017).

L'importante disparité des réponses obtenues au cours des expérimentations a grandement limité les possibilités de comparaisons quantitatives entre les différentes conditions de stimulation qui ont été testées (annexe II à IV). Dans l'ensemble, les réponses observées semblaient peu ou pas influencées par le choix des paramètres de stimulation. Cette

absence de différences pourrait s'expliquer par la plus grande hétérogénéité des structures excitables présentes dans le cerveau, contrastant avec l'homogénéité et l'isomorphisme du nerf périphérique et invalidant dans une certaine mesure les hypothèses proposées (Kandel, et al., 2000). A cela vient s'ajouter la difficulté pratique pour le neurochirurgien de reproduire rigoureusement le même geste lors de SED répétées. Quand cela était possible, nous avons néanmoins observé un certain nombre de différences en fonction des paramètres de stimulation choisis, en particulier lorsque l'espace inter-électrodes et/ou l'intensité de stimulation étaient augmentés (figure 3.11). Augmenter ces paramètres a notamment permis de générer voir de maximiser la composante P0, ce qui est en accord avec notre hypothèse initiale et confirme la plus grande sommation spatiotemporelle de PA (Boyer, et al., 2018). Augmenter ces paramètres a également permis de générer des CCEP là où des stimulations plus conventionnelles n'en génèrent aucun. Nous n'avons cependant pas été en mesure de relier directement la mesure d'une P0 avec la génération d'un CCEP et cet aspect reste donc à confirmer.

Un autre paramètre important qui n'a pas été étudié mais dont l'influence doit être considérée est la fréquence de stimulation. Nous avons en effet utilisé des fréquences plus élevées que celles classiquement utilisées lors de la mesure de DCR ou de CCEP (Vincent, et al., 2016; Vincent, et al., 2017). L'utilisation de SED plus haute fréquence peut en premier lieu empêcher l'enregistrement des composantes tardives N2 qui sont classiquement observées dans les études CCEP menées sur des patients épileptiques et stimulés à 1 Hz (Matsumoto, et al., 2004; Yamao, et al., 2014). Ces composantes ont cependant moins de valeur pour l'électrodiagnostic peropératoire, car elles sont généralement liées à des intégrations plus complexes, qui pourraient impliquer des réseaux neuronaux entiers au vu des intensités de courant utilisées dans ces études. En ce qui concerne les DCR, une N2 directement accolée à la N1 existerait uniquement lors de stimulations basses fréquences (Goldring, et al., 1961; Goldring, et al., 1994) et nous n'avons effectivement jamais observé cette composante, mais il est important de noter ici que pour ces études le stimulateur était contrôlé en tension et que le nombre de charges injectées pouvait donc varier d'une stimulation à l'autre. Une autre conséquence éventuelle de la stimulation haute fréquence serait un « épuisement électrophysiologique » du cortex, qui pourrait ne pas avoir assez de temps pour rétablir un équilibre ionique. Goldring et al. (1961) ont cependant montré qu'il n'existait aucun effet marqué de la fréquence de stimulation sur la forme et la latence de la DCR, du moment que la SED était appliquée à moins de 20 Hz. Ils ont en revanche observé une décroissance progressive des traces avec une atténuation de la N1 au fur et à mesure des stimulations. Bien que l'hypothèse d'une polarisation progressive induite par une stimulation haute fréquence soit à considérer, nous n'avons pas observé de tels phénomènes sur nos données et le moyennage de sous-ensembles de stimuli a au contraire révélé des PE stables tout au long de la stimulation.

3.6.5 Limitations

Le nombre conséquent de traces rejetées a grandement limité les interprétations et s'explique par les conditions de mesures particulièrement difficiles et les contraintes expérimentales importantes associées au contexte chirurgical. Le bloc opératoire est un

environnement de mesure extrêmement bruité qui nous a poussé à développer itérativement de nouvelles stratégies pour améliorer le rapport signal sur bruit des signaux enregistrés. Le bruit de mesure est également dépendant de la qualité du contact des électrodes avec la surface corticale, et la pose des bandes d'ECOG s'est avérée être une étape particulièrement délicate du fait de leur manque d'adhérence et de leur dimension qui n'était pas nécessairement adaptée au volet crânien. Leur positionnement dépend en outre des résultats de la cartographie fonctionnelle et de la résection tumorale, ce qui a introduit une variabilité supplémentaire à nos expérimentations et a limité les comparaisons possibles entre les patients. Le temps d'expérimentation et le nombre de stimulation réalisées étaient qui plus est limités pour des raisons éthiques évidentes.

Nous nous sommes également heurtés aux limites de l'ECOG en termes de résolution spatiale. L'outil développé ne permet, en l'état, que d'étudier la diffusion de l'activité pour des régions se trouvant à des distances suffisamment importantes pour être en mesure d'identifier un retard entre les réponses. Une solution à ce problème est d'avoir recours aux mesures différentielles, plus focales et donc plus à même de mettre en évidence un retard de la N1. D'un point de vue méthodologique, la configuration différentielle permet l'enregistrement de signaux avec un meilleur rapport signal sur bruit, au détriment cependant d'une forme non-conventionnelle des PE. Ces considérations méthodologiques liées à la mesure influent directement sur l'interprétation des PE et sont des points critiques qui doivent encore être améliorés pour arriver, à terme, à établir une cartographie électrophysiologique opératoire précise et fiable.

3.6.6 Conclusion et perspectives

Notre objectif général était de mieux comprendre la diffusion de l'activité électrophysiologique évoquée par la SED dans le cerveau. Les résultats que nous avons obtenus sont en accord avec notre hypothèse initiale qui proposait que les PE soient atténués et retardés lorsqu'ils sont enregistrés à distance du site de stimulation, notamment du fait de mécanismes de propagation différents. Une extension significative à ce travail serait de mettre en place un système de moyennage des PE en temps réel, pour ainsi obtenir un outil d'investigation électrophysiologique utilisable au cours de la chirurgie. Il serait notamment intéressant de réaliser la mesure de PE en même temps que la cartographie fonctionnelle pour ainsi directement confronter la réponse électrophysiologique à la réponse fonctionnelle, et dans le même temps étudier les réponses obtenues localement et à distance lors de la stimulation de tissus partiellement ou complètement infiltrés. Etablir des liens entre les réponses électrophysiologiques, la fonction et le statut pathologique du tissu constituerait l'étape ultime de cette démarche.

Chapitre 4 : Cartographie électrophysiologique postopératoire

4.1 Introduction.....	79
4.1.1 Diagnostic et suivi postopératoire.....	79
4.1.2 Analyses linéaires	80
4.1.3 Analyses non-linéaires.....	81
4.1.4 Objectifs	81
4.2 Matériels et Méthodes	82
4.2.1 Participants.....	82
4.2.2 Caractéristiques cliniques de la population étudiée	83
4.2.3 La tâche comportementale	84
4.2.4 Enregistrement EEG et pré-traitement	84
4.2.5 Analyse spectrale.....	85
4.2.6 Analyse de quantification des récurrences	85
4.2.7 Analyses statistiques	89
4.3 Résultats.....	90
4.3.1 Analyse du temps de réaction	90
4.3.2 Analyses spectrales	90
4.3.2.1 Augmentation de l'activité δ	91
4.3.2.2 Augmentation de l'activité α	92
4.3.2.3 Augmentation de l'activité β	92
4.3.3 Analyses de quantification des récurrences.....	94
4.4 Discussion.....	94
4.4.1 Altérations des rythmes cérébraux	95
4.4.2 Simplification de la dynamique cérébrale	96
4.4.3 Limitations et perspectives.....	98

4.1 Introduction

Les gliomes infiltrants de bas grade (GIBG – OMS grade II) sont des tumeurs primitives du cerveau, à croissance lente, qui se développent aux dépens des cellules gliales. En raison de leur nature diffuse, la résection du tissu tumoral au sein de zones fonctionnelles peut entraîner des risques importants de troubles neurologiques (Duffau & Capelle, 2004). Il est donc crucial de distinguer le cortex éloquent et de préserver les structures qui soutiennent les processus cognitifs essentiels, tels que le langage ou la motricité, des lésions chirurgicales (Duffau & Taillandier, 2015; Plaza, et al., 2009). Dans ce contexte, la stimulation électrique directe (SED) est utilisée lors de la chirurgie cérébrale éveillée pour la cartographie peropératoire des fonctions cérébrales (Duffau, 2005). Le neurochirurgien applique la SED avec un stimulateur bipolaire sur la surface du cerveau et le long des faisceaux de substance blanche sous-jacents, tandis que le patient effectue un ensemble de tâches motrices, langagières et cognitives. Si le patient échoue aux tests neuropsychologiques à cause de la stimulation, cela signifie que la région testée reste fonctionnelle malgré l'invasion tumorale et doit être préservée. Inversement, si la région stimulée ne provoque pas de déficits dans les tâches appropriées, cela signifie que la fonction contrôlée est compensée par une autre région. Cette procédure chirurgicale permet l'identification progressive et la résection optimale de la tumeur dans le respect des limites fonctionnelles (Duffau, 2005).

4.1.1 Diagnostic et suivi postopératoire

En amont de la chirurgie, les patients sont généralement asymptomatiques bien qu'une étude récente ait montré que des déficits cognitifs insidieux peuvent être révélés à l'aide d'évaluations neuropsychologiques (Cochereau, et al., 2016). De ce fait, la présence de la tumeur est le plus souvent trahit par la survenue d'une première crise d'épilepsie, ou elle peut également être détectée de façon fortuite lors d'examen parallèles. Il a été suggéré que la progression particulièrement lente des GIBG contraste avec des lésions plus aiguës, permettant notamment au système nerveux central d'assurer l'homéostasie fonctionnelle alors que la tumeur se dissémine vers d'autres régions du cerveau (Desmurget, et al., 2007; Duffau, 2013). Ce modèle physiopathologique tout à fait unique et les phénomènes de neuroplasticité associés ont été étudiés dans plusieurs travaux, qui suggèrent divers schémas de redistribution fonctionnelle avec l'implication progressive des zones ipsi- et contra- lésionnelles dans la compensation des circuits neuronaux graduellement endommagés (Bonnetblanc, et al., 2006; Duffau, 2014; Duffau, et al., 2014).

Après la résection chirurgicale, les patients ne présentent que des troubles transitoires malgré des volumes d'exérèse importants, et se rétablissent dans les 3 mois, ne présentant aucun déficit clinique dans la grande majorité des cas, (Duffau, et al., 2003; Herbet, et al., 2013). L'étendue et la nature de ces déficits reste néanmoins difficile à évaluer sur la seule base d'évaluations neuropsychologiques classiques et certaines études préliminaires ont proposé des paradigmes dédiés à l'évaluation des troubles du comportement et de la cinétique de récupération associée. Sallard et al. (2012) et Charras et al. (2014) ont utilisé des tests de bissection de ligne afin de mettre en évidence une négligence hémispatale transitoire et des symptômes similaires dans la phase postopératoire aiguë, précédant une récupération rapide et substantielle chez tous les patients (Charras, et al., 2014; Sallard, et al., 2012). Sallard et al. (2012) ont notamment proposé un paradigme de temps de réaction visuo-manuel pour mettre

en évidence une réactivité plus faible de la main controlésionnelle. Ces résultats suggèrent un certain degré d'asymétrie fonctionnelle au cours de la période postopératoire et ont été supposés représenter un déséquilibre physiologique et fonctionnel plus global entre les hémisphères cérébraux induits par la résection tumorale (Boyer, et al., 2015; Boyer, et al., 2016).

Hormis les aspects comportementaux, on sait peu de choses des conséquences de la chirurgie éveillée sur la dynamique cérébrale postopératoire. Afin de clarifier le rôle de chaque hémisphère dans les processus de compensation et de possibles déséquilibres électrophysiologiques, Bonnetblanc et al. (2014) ont mesuré l'activité EEG de 5 patients effectuant une tâche visuo-manuelle pour la mesure de leurs temps de réactions, entre 3 et 12 mois après la chirurgie (Bonnetblanc, et al., 2014). L'expérience consistait en une combinaison de stimuli visuels dans les différents hémichamps, et d'une réponse de la main, pour supposément recruter chaque hémisphère à un degré différent. L'étude s'est alors concentrée sur l'amplitude des potentiels évoqués liés à l'événement (*ERP*) et a révélé des altérations latéralisées de l'excitabilité corticale chez les patients, en fonction de la taille et de l'emplacement de la lésion. Dans le présent travail, nous complétons ces recherches en nous concentrant sur la période de préparation motrice précédant la réponse manuelle pour étudier le signal EEG stationnaire avant l'*ERP*, et documenter les conséquences de la résection tumorale et de la réorganisation fonctionnelle sur la dynamique cérébrale.

4.1.2 Analyses linéaires

Nous avons dans un premier temps effectué des analyses spectrales classiques, en cherchant notamment des différences dans l'amplitude et la distribution spatiale des « ondes cérébrales » communément décrites dans la littérature. Les ondes cérébrales désignent des activités oscillantes enregistrées sur le cuir chevelu et généralement regroupées en bandes selon leur fréquence, leur amplitude et leur localisation (Arroyo, et al., 1993; Buzsáki & Draguhn, 2004; Garcia-Rill, et al., 2016). Leurs origines physiologiques et leur rôle fonctionnel font l'objet de nombreuses études, et des preuves issues de la recherche animale et humaine suggèrent leur importance dans l'intégration et la ségrégation spatiotemporelle de l'information dans le cerveau (Varela, et al., 2001). Des modifications des schémas d'oscillations cérébrales ont notamment été associées à des maladies du système nerveux central et évaluées quantitativement dans le cadre d'études « qEEG », en tant que marqueurs cliniques, en particulier dans le contexte de troubles cognitifs, de l'épilepsie et des AVC (Finnigan, et al., 2016; Harpale & Bairagi, 2016; de Medeiros Kanda, et al., 2009; Rabiller, et al., 2015). Cependant, les altérations de ces ondes en présence d'une tumeur cérébrale restent particulièrement floues, et ont conduit à des résultats inconsistants, même si quelques études MEG et EEG récentes ont mis en évidence un ralentissement général de l'activité électrophysiologique au niveau de la tumeur, avec plus précisément une augmentation de la puissance spectrale dans les bandes δ (1-4 Hz) et θ (4-8 Hz) (de Jongh, et al., 2003; Preuß, et al., 2015; Selvam & Shenbagadevi, 2011; van Wijk, et al., 2012). Aucune de ces études ne s'est néanmoins concentrée sur l'état de ces oscillations après une chirurgie éveillée.

4.1.3 Analyses non-linéaires

Les analyses spectrales ne capturent cependant que les composantes linéaires des signaux mesurés et peuvent, de ce fait, négliger une partie de la dynamique cérébrale. Pour cette raison, nous avons également appliqué des analyses moins conventionnelles de type RQA (*Recurrence Quantification Analysis*), afin de tenir compte de la nature non-linéaire des processus à l'origine du signal EEG. Ce signal résulte en effet de l'intégration spatiotemporelle de grands ensembles neuronaux, connus pour agir comme des systèmes non-linéaires (Stam, 2005). Les analyses RQA pourraient ainsi venir compléter les analyses spectrales classiques, en aidant notamment à identifier des altérations de la complexité du signal EEG après le retrait de la tumeur (Fell, et al., 2000; Kantz & Schreiber, 2004). Ces méthodes non-linéaires sont géométriques par nature, et consistent à reconstruire dans l'espace des phases la trajectoire des données issues de la série temporelle, puis d'étudier cette trajectoire afin de caractériser la dynamique du processus à l'origine du signal. Il est ainsi possible de quantifier le niveau de complexité du signal mesuré, ou encore d'analyser les propriétés de son attracteur pour mieux appréhender sa genèse (Kantz & Schreiber, 2004). La première utilisation d'une analyse non-linéaire sur le signal EEG date de 1985 avec les travaux de Babloyantz sur l'activité cérébrale durant le sommeil (Babloyantz, et al., 1985). Depuis, les publications concernant l'existence et le rôle des processus non-linéaires dans le système nerveux se sont multipliées (Doyon, 1992). Ce type d'analyses a ainsi été appliqué à un large éventail de données électrophysiologiques, notamment des données EEG (Stam, 2005; Subha, et al., 2010) mais aucune de ces études ne se sont intéressées aux patients porteurs d'une tumeur et ayant subi une chirurgie éveillée. Pour ce travail, nous avons utilisé une approche similaire basée sur la quantification des récurrences dans les systèmes dynamiques (analyse RQA), afin d'extraire deux variables complémentaires capables de quantifier la prévisibilité des signaux, et d'identifier des structures temporelles à différentes échelles (Eckmann, et al., 1987; Webber & Zbilut, 1994; Zbilut & Webber Jr, 1992). L'analyse RQA est basée sur des cartes de récurrences et permet d'évaluer la complexité de séries chronologiques relativement courtes, tout en étant robuste au bruit de mesure (Thiel, et al., 2002; Zbilut, et al., 1998). Elle permet d'étudier de façon indifférenciée des séries linéaires et non-linéaires, quelle que soit la nature de la dynamique sous-jacente (Faure & Korn, 1998; Marwan, 2011; Marwan, et al., 2007; Ramdani, et al., 2013; Ramdani, et al., 2016). Contrairement aux analyses spectrales, la RQA est indépendante de l'amplitude et ne souffre donc pas de problèmes de normalisation des données. Elle peut qui plus est révéler des altérations de la structure temporelle des signaux EEG faisant suite à la résection tumorale en ayant recours à un nombre réduit de variables. Elle constitue donc une alternative potentielle aux mesures basées sur la puissance spectrale, qui sont celles exploitées lors des études qEEG.

4.1.4 Objectifs

À l'aide d'analyses spectrales et RQA appliquées à des signaux EEG, nous souhaitons étudier la période de préparation motrice chez des patients ayant subi une chirurgie éveillée. Nous souhaitons notamment comparer la dynamique de leur activité cérébrale à celle de sujets

sains effectuant une tâche similaire, dans la perspective d'identifier de nouveaux marqueurs de la récupération électrophysiologique postopératoire.

4.2 Matériels et Méthodes

4.2.1 Participants

Des mesures EEG ont été effectuées sur 5 patients, tous droitiers (P1 à P5 ; 4 hommes et une femme ; âge moyen \pm écart-type, $39 \pm 5,34$ ans, étendue = 33-45 ans) et 8 sujets témoins appariés selon l'âge, et droitiers eux aussi (7 hommes et 1 femme ; âge moyen \pm écart-type, $39,75 \pm 4,30$ ans, étendue = 33-45 ans). Les témoins ne présentaient aucun antécédent de maladies neurologiques (y compris des déficiences motrices et visuo-spatiales). L'étude était conforme au code de déontologie de l'association médicale mondiale (Déclaration de Helsinki de 1964 et ses amendements). Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients sont résumées dans le tableau 4.1.

Socio-demographic					Clinical			Time of assessment after the surgery (months)
Id.	Age (years)	Gender	Edu. level (years)	Handedness	Grade of the tumour	Surgery	Volume of resection (cm ³)	
P1	35	M	17	R	II	Awake	7.1	3
P2	38	M	15	R	II	Awake	79.2	3
P3	44	F	12	R	II	Awake	119.1	3
P4	33	M	17	R	II	Awake	116.8	9
P5	45	M	17	R	II	Awake	11.5	12

Tableau 4.1 : *Informations sur les patients*. Données sociodémographiques et cliniques des 5 patients inclus dans l'étude.

P1 (un homme de 35 ans) s'est présenté avec une tumeur située dans la région temporale inférieure et moyenne droite (figure 4.1.a). P2 (un homme de 38 ans) s'est présenté avec une tumeur temporale droite (figure 4.1.b). P3 et P4 (une femme de 44 ans et un homme de 33 ans, respectivement) présentaient quant à eux une tumeur située dans le lobe frontal droit (figure 4.1.c ; figure 4.1.d). Enfin, P5 (un homme de 45 ans) présentait une tumeur au niveau du pôle temporal droit (figure 4.1.e). Tous les patients ont eu recours à une chirurgie éveillée pour un GIBG (OMS grade II) avec une cartographie anatomo-fonctionnelle réalisée à l'aide de la SED au cours de l'opération.

La cartographie des lésions (figure 4.1) a été réalisée à l'aide de données IRM anatomiques (T1) acquises 3 mois après la chirurgie (scanner 3T Skyra, Siemens Medical Systems, Erlangen, Allemagne). Les IRM individuelles des sujets ont été spatialement normalisées selon le modèle anatomique proposé par l'institut neurologique de Montréal, en utilisant une technique de masquage de la lésion/cavité incluant une fonction de coût (Brett, et al., 2001). Cette approche est notamment connue pour être la meilleure option de

normalisation dans le cas de lésions étendues (Andersen, et al., 2011). Elle permet en effet d'éviter un biais durant le processus de réaligement des images, causé par des signaux anormaux induits par la lésion. Les lésions ont donc été contourées à l'aide du logiciel MRIcron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricron/mricron>) (Rorden, et al., 2007) et les images résultantes ont par la suite été binarisées. Les masques générés ont été utilisés durant le processus de normalisation effectué via SPM 8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>) (Ashburner, 2012). Les lésions normalisées ont finalement été reportées sur les imageries structurales, elles aussi normalisées, afin de visualiser le volume d'intérêt.

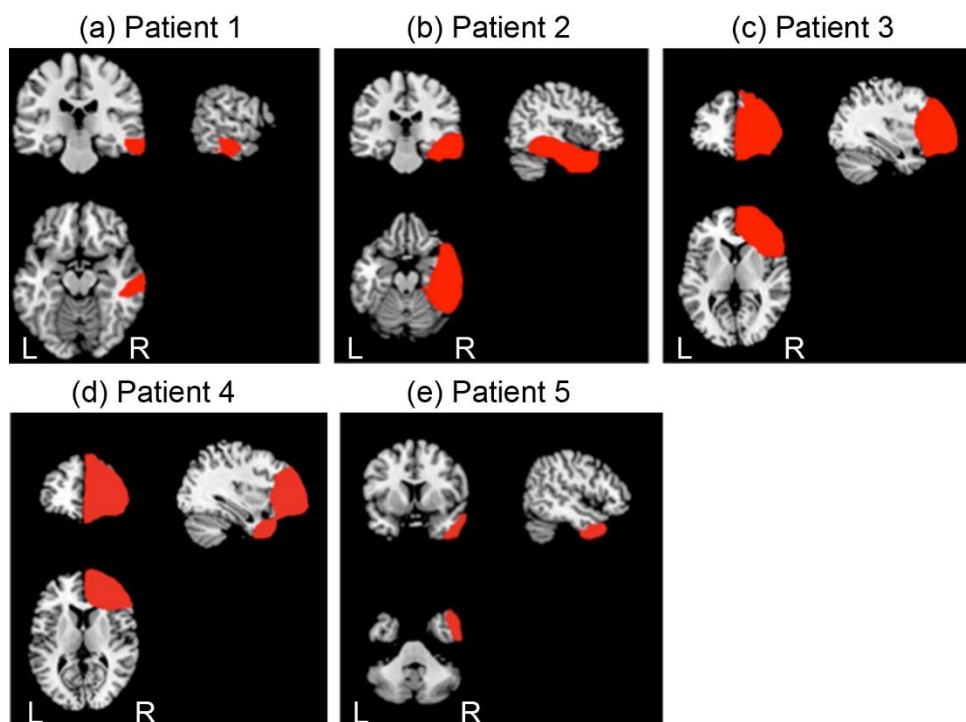


Figure 4.1 : *Cartographie des lésions*. Résultat de la cartographie des lésions réalisée 3 mois après la chirurgie pour chaque patient.

4.2.2 Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Les patients ont été examinés par un neuropsychologue avant et après la chirurgie. Aucun ne présentait de troubles neurologiques cliniques évidents. Les données sur les volumes de résection chirurgicale sont résumées dans le tableau 4.1. Trois patients ont eu des résections étendues (79,2, 119,1 et 116,8 cm³) et deux des résections plus petites (7,1 et 11,5 cm³). P3 subissait sa deuxième intervention chirurgicale au niveau du lobe frontal. La première opération avait été réalisée en 2004 par un autre neurochirurgien, et la lésion a continué à se développer durant l'intervalle de temps.

4.2.3 La tâche comportementale

Les participants se sont assis confortablement devant un ordinateur portable sur lequel différents stimuli visuels étaient affichés via le logiciel Presentation® (<http://www.neurobs.com>). L'écran était situé à environ 60 cm du corps du sujet, et à 45 cm en-dessous du niveau des yeux. Deux interrupteurs étaient positionnés de part et d'autre du plan sagittal (à 15 cm l'un de l'autre et à 45 cm du corps). Les réponses motrices exigeaient d'appuyer sur l'un ou les deux interrupteurs avec le ou les index correspondant. Une croix apparaissant au milieu de l'écran servait de signal d'alarme et permettait au patient d'anticiper l'apparition du stimulus. Après un intervalle de temps variable, une ou deux flèches pouvaient apparaître à différents endroits de l'écran. L'apparition de(s) flèche(s) constituait le stimulus visuel auquel le sujet devait réagir via un appui sur le(s) interrupteur(s), et ce, aussi rapidement que possible. La ou les flèches pouvaient apparaître à gauche de la croix (condition labélisée LS), à droite (RS), à gauche et à droite en même temps (R + LS), ou au centre (CS, superposé à la croix). L'intervalle de temps entre l'apparition de la croix et du stimulus était modulé de façon aléatoire d'un essai à l'autre, et pouvait aller de 1 000 à 2 000 ms. Cet intervalle de temps comprenait ainsi deux phases. Tout d'abord, la croix était affichée pendant une durée comprise entre 1 000 et 1 500 ms, puis le stimulus apparaissait entre 0 et 500 ms après la disparition de la croix. Les quatre combinaisons de stimuli visuels (RS, LS, R+LS et CS) ont également été rendus aléatoires durant les trois blocs expérimentaux qui ont respectivement mobilisé la main gauche (labélisé LH), la main droite (RH) et les 2 mains en même temps (R+LH). L'expérimentation a donc abouti à douze conditions différentes (4 combinaisons de stimuli visuels et 3 combinaisons motrices). Au total, 360 essais (30 essais × 12 conditions) ont été réalisés en deux sessions distinctes séparées par une période de repos de 2 min.

4.2.4 Enregistrement EEG et prétraitement

Pour chaque sujet, les données EEG ont été enregistrées au niveau de 64 sites répartis sur le cuir chevelu à l'aide d'un système « ActiveTwo » (BioSemi) respectant le standard 10-20. Les mouvements oculaires horizontaux ont été enregistrés via des électrodes placées sur les canthi externes gauche et droit. Les mouvements oculaires verticaux ont quant à eux été enregistrés via des électrodes placées sous l'œil droit. Deux électrodes supplémentaires ont été positionnées au niveau des mastoïdes gauche et droite (A1, A2). Pendant l'enregistrement, l'électrode en mode commun du système BioSemi a servi d'électrode de référence. Les signaux électrophysiologiques ont été acquis à une fréquence d'échantillonnage de 2048 Hz via le logiciel « ActiView ». Les signaux EEG recueillis ont par la suite été analysés à l'aide du logiciel EEGLAB (<https://scn.ucsd.edu/wiki/EEGLAB>) (Delorme & Makeig, 2004) développé pour Matlab (MATLAB et Statistics Toolbox Release 2012a, MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, États Unis).

Les données ont été référencées par rapport à la moyenne des électrodes A1 et A2, ré-échantillonnées à 250 Hz et filtrées à l'aide d'un filtre passe-haut FIR d'une fréquence de coupure de 1 Hz. Afin de retirer les artefacts liés aux mouvements oculaires, une analyse en composantes indépendantes a été réalisée via les fonctions intégrées à EEGLAB (algorithme *binica*) et la première composante, représentative des artefacts, a été retirée. Toutes les

corrections ont été soumises à une inspection visuelle. Finalement, nous nous sommes concentrés sur la période de préparation motrice en limitant les signaux à une fenêtre temporelle de 1000 ms avant le stimulus. Dans ce contexte, seule la condition liée à la main utilisée reste pertinente et les combinaisons aléatoires de stimuli visuels ont été regroupées.

4.2.5 Analyse spectrale

Les densités spectrales de puissance (DSP) ont été calculées à l'aide de la méthode de Welch (séries temporelles de 250 points ; fenêtre de Hanning de 100 points ; chevauchement de 75 points), produisant une valeur effective de puissance pour chaque itération de 1 Hz. Pour chaque canal de mesure, les DSP résultantes ont été moyennées sur les 120 essais correspondant à la main qui a été utilisée (30 essais pour chacun des 4 stimuli visuels randomisés) et sur une plage de fréquence s'étalant de 1 à 40 Hz, afin d'inclure l'activité des ondes cérébrales classiquement décrites dans la littérature (δ : 1-4 Hz ; θ : 4-8 Hz ; α occipitale, μ rolandique, τ temporelle : 8-12 Hz ; β : 12-30 Hz et γ : 30+ Hz) (Arroyo, et al., 1993), (Buzsáki & Draguhn, 2004), (Garcia-Rill, et al., 2016).

Les données spectrales ont également été utilisées pour réaliser des cartes topographiques de la distribution spatiale de la DSP sur le cuir chevelu, en extrayant la puissance moyenne contenue dans les bandes de fréquences susmentionnées. Pour certains patients et sujets sains, une inspection visuelle de ces cartes a révélé que plusieurs canaux situés au bord du bonnet EEG étaient fortement bruités, vraisemblablement à cause de mauvaises impédances de contact. Pour cette raison, nous avons choisi d'exclure de nos analyses l'anneau d'électrodes le plus extérieur.

4.2.6 Analyse de quantification des récurrences

La représentation des récurrences d'un système dynamique à partir d'un signal ou d'une série temporelle est basée sur une méthode graphique initialement proposée par Eckmann et al. (Eckmann, et al., 1987). Cette méthode consiste à construire une carte de récurrence (*recurrence plot*) à partir d'un signal échantillonné. Nous considérons donc ici implicitement que le signal EEG est produit par un système dynamique complexe (Pereda, et al., 2005).

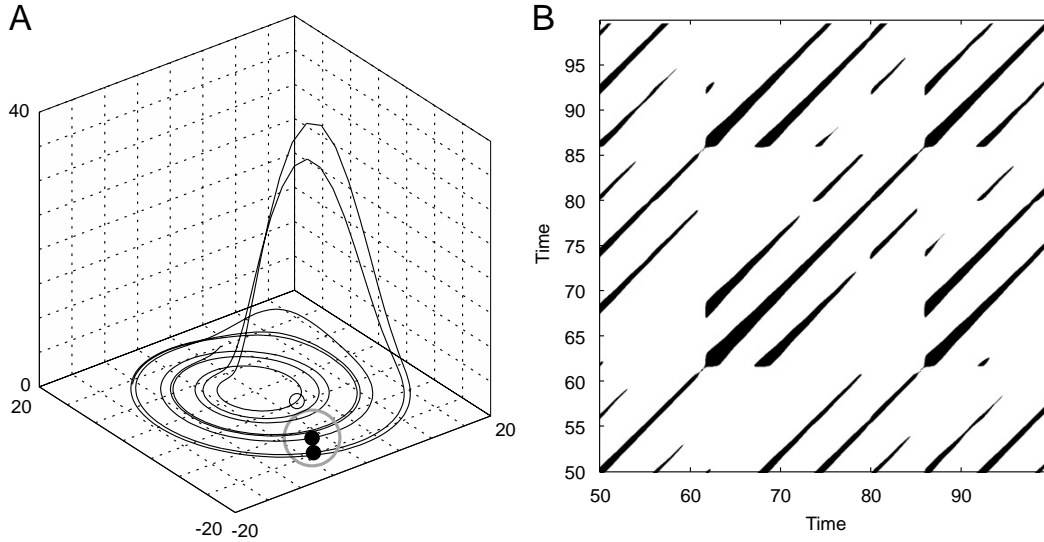


Figure 4.2 : *Attracteur (A) et carte de récurrences (B)*. Figure adaptée de (Marwan, et al., 2007).

La première étape de cette construction s'appuie sur le principe de la méthode des délais pour la reconstruction de l'espace des phases (ou des états) du système dynamique produisant la série temporelle analysée. Ce principe introduit par Packard et al. (1980) et démontré mathématiquement par Takens (1981), consiste à définir des vecteurs (X_i) dits à délai, à partir de la série temporelle (u_i) de N points, en introduisant un paramètre τ dans des sous-séquences de valeurs u_i ayant une longueur m , sous la forme suivante :

$$X_i = (u_i, u_{i+\tau}, u_{i+2\tau}, \dots, u_{i+(m-1)\tau})^T \quad (1)$$

où $i = 1, 2, \dots, N - (m - 1)\tau$, m est la dimension dite de plongement (*embedding*) ou de reconstruction et τ le délai temporel.

Sous certaines hypothèses, le théorème de Takens garantit que les trajectoires définies par les points (X_i) dans un espace euclidien de dimension m forment un objet géométrique topologiquement équivalent à l'attracteur du système original produisant la série temporelle (u_i) (Packard, et al., 1980; Sauer, et al., 1991; Takens, 1981). La puissance de ce résultat réside dans sa capacité à fournir des informations sur une dynamique multidimensionnelle à partir d'un unique signal (suffisamment long) décrivant l'évolution temporelle d'une des variables du système étudié. Des détails sur la reconstruction de l'espace des phases et le théorème de Takens sont disponibles dans l'ouvrage de Kantz & Schreiber (Kantz & Schreiber, 2004).

Les récurrences des trajectoires (Marwan, et al., 2007) définies par les vecteurs (X_i) correspondent aux cas pour lesquels les deux états X_i et X_j sont voisins, c'est à dire se situant à une distance l'un de l'autre inférieure à un seuil ε ($\varepsilon > 0$, également appelé rayon). Ce concept de récurrence est généralement formalisé par l'introduction d'une quantité binaire définie par :

$$R_{i,j}(\varepsilon) = \Theta(\varepsilon - \|X_i - X_j\|) \quad (2)$$

Où Θ représente l'échelon de Heaviside et le symbole $\|\cdot\|$ correspond à une norme (la norme euclidienne a été utilisée dans ce travail).

La carte de récurrence est simplement la représentation de la matrice binaire R , forcément symétrique par rapport à la diagonale définie par $i = j$, aussi appelé ligne d'identité (*line of identity*) (Marwan, et al., 2007). Lorsque $\|X_i - X_j\| \leq \varepsilon$, on a $R_{i,j}(\varepsilon) = 1$ et dans ce cas le point situé en (i,j) est dit point de récurrence. Il est alors tracé sur la carte de récurrence. Dans le cas contraire, $R_{i,j}(\varepsilon) = 0$, le point (i,j) n'est pas représenté sur la carte de récurrence (figure 4.2). Des exemples de cartes de récurrences obtenues pour deux signaux EEG recueillis durant notre protocole sont représentées sur la figure 4.3. Les cartes de récurrences font apparaître des schémas à des échelles différentes qui sont les reflets de comportements dynamiques particuliers (Marwan, et al., 2007) (tableau 4.2).

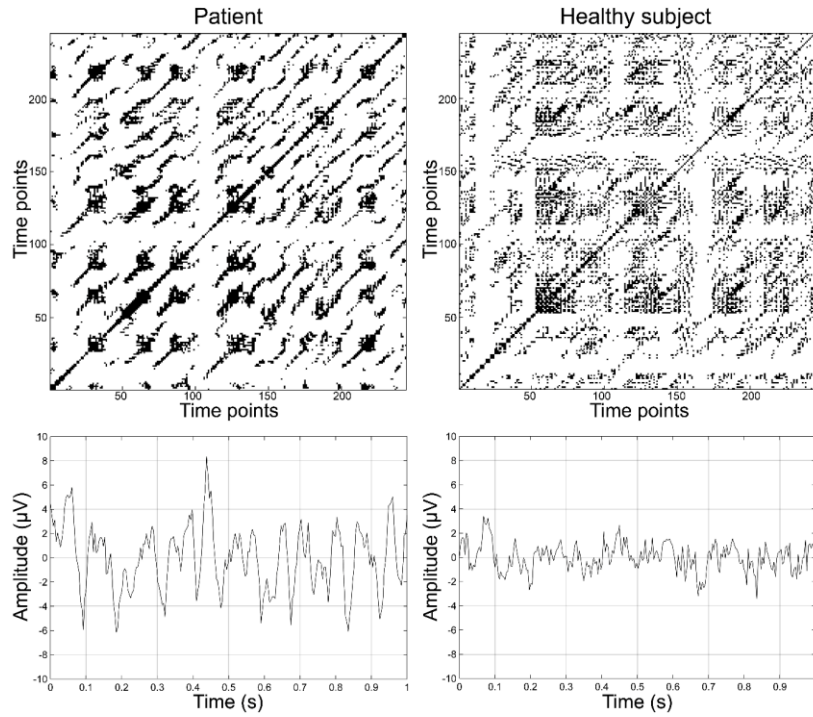


Figure 4.3 : Cartes de récurrence construites à partir des données EEG. Illustration de 2 cartes de récurrence (ligne supérieure) et de la série temporelle EEG associée (ligne inférieure) calculées pour un patient ($DET = 0.77$, $L_{mean} = 3.55$) et un sujet sain ($DET = 0.41$, $L_{mean} = 2.45$) au niveau de l'électrode C4.

	Pattern	Meaning
(1)	Homogeneity	The process is stationary
(2)	Fading to the upper left and lower right corners	Non-stationary data; the process contains a trend or a drift
(3)	Disruptions (white bands)	Non-stationary data; some states are rare or far from the normal; transitions may have occurred
(4)	Periodic/quasi-periodic patterns	Cyclicities in the process; the time distance between periodic patterns (e.g. lines) corresponds to the period; different distances between long diagonal lines reveal quasi-periodic processes
(5)	Single isolated points	Strong fluctuation in the process; if only single isolated points occur, the process may be an uncorrelated random or even anti-correlated process
(6)	Diagonal lines (parallel to the LOI)	The evolution of states is similar at different epochs; the process could be deterministic; if these diagonal lines occur beside single isolated points, the process could be chaotic (if these diagonal lines are periodic, unstable periodic orbits can be observed)
(7)	Diagonal lines (orthogonal to the LOI)	The evolution of states is similar at different times but with reverse time; sometimes this is an indication for an insufficient embedding
(8)	vertical and horizontal lines/clusters	Some states do not change or change slowly for some time; indication for laminar states
(9)	Long bowed line structures	The evolution of states is similar at different epochs but with different velocity; the dynamics of the system could be changing

Tableau 4.2 : *Interprétation d'une carte de récurrences. Quelques éléments explicatifs et interprétations des différents schémas pouvant être identifiés sur les cartes de récurrences.*

Plus particulièrement, les diagonales parallèles à la ligne d'identité de la carte de récurrence s'avèrent très utiles. Comme les indices i et j correspondent physiquement à des repères temporels, lorsque l'état X_i est voisin de l'état X_j , la présence d'une diagonale initialisée au point (i,j) indique que les couples d'états suivants (X_{i+1}, X_{j+1}) , (X_{i+2}, X_{j+2}) , etc... sont proches, i.e. à une distance inférieure au rayon ε . L'observation de diagonales sur la carte de récurrence révèle donc que le système dynamique sous-jacent revisite des régions de l'espace des états et tend à suivre une évolution temporelle similaire pendant une durée directement liée à la longueur de la diagonale. Ainsi, ces diagonales et leurs longueurs peuvent être utilisées pour quantifier la prédictibilité ou la régularité de la dynamique observée via la série temporelle enregistrée (Marwan, et al., 2007). La fréquence et la longueur des diagonales ont donc tendance à augmenter avec la prédictibilité du signal.

L'analyse de quantification des récurrences (RQA) propose de définir des mesures pour les différents schémas observés sur les cartes de récurrence (Webber & Zbilut, 1994; Zbilut & Webber Jr, 1992). La première mesure calculée systématiquement est simplement le pourcentage de récurrence (*recurrence rate*) noté REC , qui quantifie le taux de points de récurrence observés sur la carte. Evidemment, cette mesure est directement liée au choix du rayon ε . Pour caractériser la structure temporelle de nos signaux EEG, nous avons utilisé deux autres mesures basées sur les diagonales décrites précédemment et très souvent utilisées dans la littérature, notamment pour des études concernant les signaux électrophysiologiques (Marwan & Meinke, 2002).

La première de ces deux mesures est nommée le pourcentage de déterminisme et est notée *DET*. Il s'agit du ratio de points de récurrence formant des diagonales parallèles à la ligne d'identité constituées d'au moins l_{min} points par rapport au total des points de récurrence. Cette mesure quantifie donc la prédictibilité du système générant le signal étudié. L'autre mesure, notée L_{mean} représente la longueur moyenne des diagonales et peut être interprétée comme le temps de prédiction moyen du système (Marwan, et al., 2007).

La méthode RQA a été appliquée à l'aide du logiciel CRP Toolbox (Marwan N. ; Cross Recurrence Plot Toolbox for MatLab®, Ver. 5.21 (R31.2), <http://tocsy.pik-potsdam.de/CRPtoolbox/>). Les différents paramètres ont été sélectionnés pour chaque séquence à l'aide de méthodes classiquement utilisées pour ce type d'analyse (Kantz & Schreiber, 2004). Le délai τ a été fixé en utilisant l'autocorrélation normalisée des signaux à partir du temps correspondant à la valeur $1/e$. La dimension m a été d'abord estimée à l'aide de la méthode des plus proches faux voisins (*false nearest neighbors*) (Kennel, et al., 1992), puis nous avons contrôlé que des petites variations de la valeur de m ne modifiaient pas significativement les mesures *DET* et L_{mean} . Pour ces deux paramètres, nous avons retenu les valeurs médianes suivantes : $m = 3$ et $\tau = 3$. Notons que ces valeurs sont identiques à celles reportées par (Marwan & Meinke, 2002) pour une étude traitant également des signaux EEG.

Concernant le seuil ou rayon ε , nous avons utilisé le critère de norme euclidienne, en ajustant la valeur de ce rayon pour chaque séquence analysée de sorte que le taux de récurrence *REC* soit fixe et le même pour toutes les séries étudiées, à savoir $REC = 15\%$. Cette approche garantit des cartes de récurrence dont les densités de points de récurrence sont comparables. Enfin, le paramètre l_{min} a été fixé à la valeur par défaut $l_{min} = 2$. En effet, nous n'avons pas observé d'effets de seuillage sur les mesures calculées, provoqués par les modifications de ce paramètre.

Comme pour les mesures issues des analyses spectrales, les variables *DET* et L_{mean} ont été exploitées pour calculer et éditer des cartes topographiques de la distribution de ces quantités sur le scalp.

4.2.7 Analyses statistiques

Pour chaque patient, les temps de réaction, les DSP (dans la gamme de fréquences 1-40 Hz), les puissance moyennes (par bande fréquentielle d'intérêt) et les quantités non-linéaires, ont été comparées à un intervalle de confiance à 95% estimé à partir des sujets sains. Ces comparaisons ont été effectuées pour les 3 types de préparations motrices (LH, RH, L+RH). La taille restreinte du groupe contrôle (8 sujets) limite les inférences statistiques concernant la distribution des données. Les intervalles de confiance ont été estimés à l'aide d'une technique de ré-échantillonnage (*Bias Corrected and Accelerated percentile, BCa*). Une distribution des moyennes statistiques de chaque variable (temps de réaction, PSD, puissance moyenne par bande, variables non-linéaires) a été estimée grâce à 1000 ré-échantillonnages et a été utilisée pour établir l'intervalle de confiance (Carpenter & Bithell, 2000).

4.3 Résultats

4.3.1 Analyse du temps de réaction

Comme le montre la figure 4.4, P2 et P3 (avec respectivement une résection étendue du lobe temporal droit et du lobe frontal droit) ont montré des temps de réaction significativement plus longs pour les 3 conditions. En revanche, P4 a présenté des temps de réaction plus courts bien qu'il ait également subi une résection importante du lobe frontal droit. De façon similaire, les patients avec des lésions plus petites, P1 et P5, ont présenté des temps de réaction anormalement réduits.

Malgré des différences significatives entre les patients et le groupe témoin, aucune différence dans les temps de réaction n'a été identifiée lorsque l'on considère la main utilisée pour la réponse au stimulus visuel.

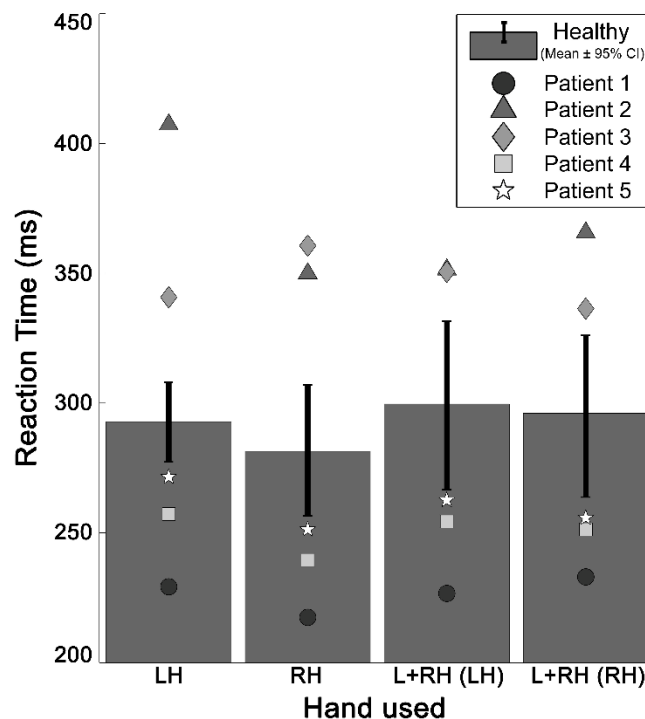


Figure 4.4 : *Temps de réaction*. Temps de réaction du groupe témoin (histogrammes : moyennes ; barres verticales : intervalles de confiance à 95%) et des patients (formes géométriques : moyennes individuelles) en fonction de la main utilisée. CI : intervalle de confiance ; LH : main gauche ; RH : main droite ; L+RH : mains gauche et droite simultanément.

4.3.2 Analyses spectrales

Parmi les 5 patients inclus dans cette étude, 3 ont présenté des altérations substantielles de leur activité cérébrale en comparaison du groupe de sujets sains. Les 3 patients étaient ceux qui avaient suivi le protocole expérimental le plus tôt après la chirurgie,

à savoir P1, P2 et P3, qui ont été recrutés 3 mois après la résection. Les 2 autres patients, P4 et P5, ont quant eux suivi le protocole expérimental respectivement 9 et 12 mois après la chirurgie, et ont présenté des altérations plus modérées de leur activité oscillante. Comme le montrent les figures 4.5 et 4.6, les différences majeures apparaissent dans les bandes δ , α et β , avec une DSP significativement plus élevée et des pics d'activité multiples, qui n'apparaissent pas sur les spectres de sujets sains. Les cartes de DSP (figure 4.7) ont révélé une puissance spectrale majorée du côté de l'hémisphère lésé (droit), ce qui contraste avec la distribution plus équilibrée des DSP pour les sujets sains. De manière similaire aux temps de réaction, la main utilisée n'a donné lieu à aucune différence notable en termes de contenu spectral. Nous avons donc choisi de ne présenter que les résultats associés à la condition impliquant la main gauche (LH).

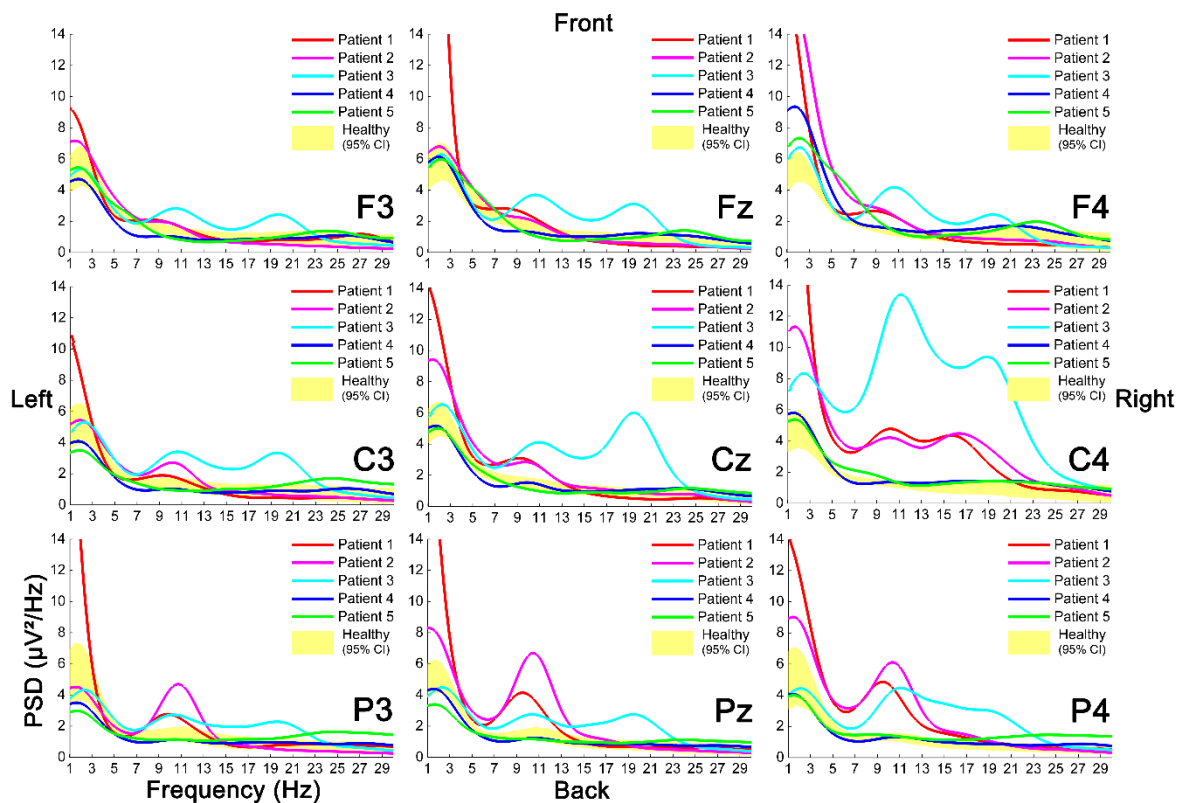


Figure 4.5 : *Densités spectrales de puissance*. DSP obtenues pour les patients (lignes) et intervalles de confiance associés estimés à partir du groupe contrôle (95%, surface jaune), pour un sous-ensemble d'électrodes de mesure (F3, Fz, F4 ; C3, Cz, C4 ; P3, Pz, P4). Les résultats présentés concernent la condition impliquant une réponse de la main gauche (LH).

4.3.2.1 Augmentation de l'activité δ

La puissance δ est apparue significativement plus élevée chez les 5 patients par rapport aux sujets sains, en particulier lorsque l'on se rapproche du site de la lésion. P3 et P4, tous deux avec une tumeur frontale droite, ont montré une activité δ maximale dans les régions frontales supérieures, tandis que P2 et P5, tous deux avec une lésion temporelle droite, ont

montré les scores les plus élevés dans les régions fronto-temporales plus latérales. Ce n'est cependant pas le cas de P1 avec une activité δ accrue et dispersée sur le cortex. En ce qui concerne P1, P2 et P3, la puissance δ est plus élevée sur la majeure partie du cuir chevelu par rapport au groupe témoin. En revanche, P4 et plus particulièrement P5 présentent des variations plus contrastées de l'activité δ , avec une puissance accrue près du site de la lésion et une puissance réduite pour certaines électrodes dans les régions pariéto-occipitales controlésionnelles.

4.3.2.2 Augmentation de l'activité α

P1, P2 et P3 ont présenté une augmentation de la puissance α sur presque toutes les électrodes de mesure. Pour P1 et P2, l'activité est maximale au niveau du lobe occipital, avec une extension aux régions somatomotrices ipsilésionnelles. Pour P3, l'activité α se focalise au niveau de la région péri-rolandique, toujours du côté de la lésion. P4 et P5, pour leur part, ont montré des variations plus modérées de l'activité α en comparaison du groupe de sujets sains. Pour ces 2 patients, une puissance α légèrement plus élevée apparaît dans des régions similaires que celles observées pour l'activité δ , à savoir, à proximité de la lésion. Cependant, une légère diminution de la puissance α peut être remarquée pour quelques électrodes du lobe frontal contralésionnel chez ces deux patients.

4.3.2.3 Augmentation de l'activité β

P1, P2 et P3 ont montré une activité β maximisée autour des régions somatomotrices, en regard de l'électrode C4 (figure 4.6). P3 est le seul patient à présenter une augmentation globale de la puissance β sur toutes les électrodes de mesure. P1 et P2 ont tous deux présenté une activité β diminuée sur quelques électrodes du lobe frontal controlésionnel. P4 et P5 ont quant à eux affiché une activité β plus équilibrée, avec un gain de puissance mineur dans des régions similaires à celles observées pour les activités δ et α , ainsi que dans les régions pariéto-occipitales pour P5. Il convient de noter que les DSP calculées au niveau de l'électrode C4 ont révélé des différences observables de puissance β en fonction de la main utilisée. P1 et P2 ont en effet montré une activité β diminuée pour cette localisation particulière lorsque la main droite était utilisée (RH) par rapport aux 2 autres conditions (LH et L + RH).

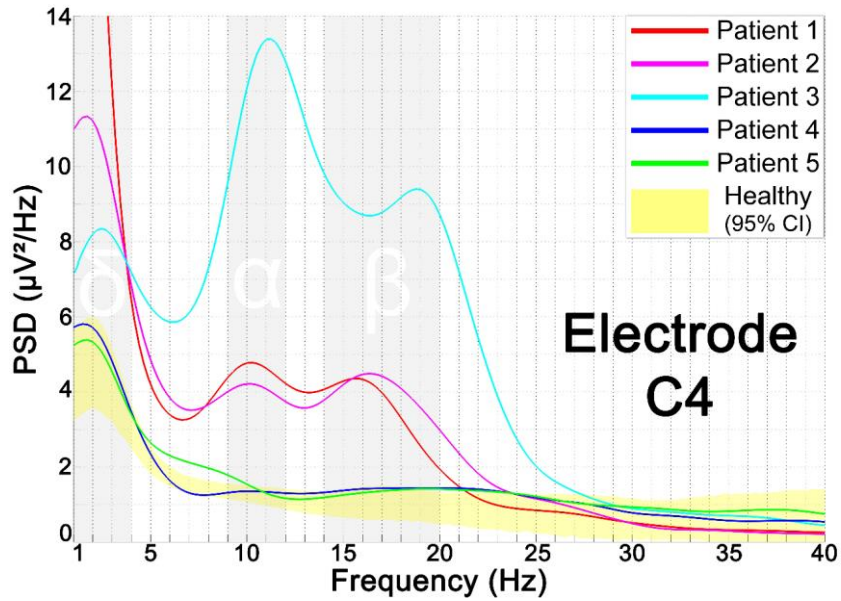


Figure 4.6 : *Densités spectrales de puissance en C4*. DSP obtenues pour les patients (lignes) et intervalle de confiance associé estimé à partir du groupe contrôle (95%, surface jaune). Les résultats présentés concernent la condition impliquant une réponse de la main gauche (LH).

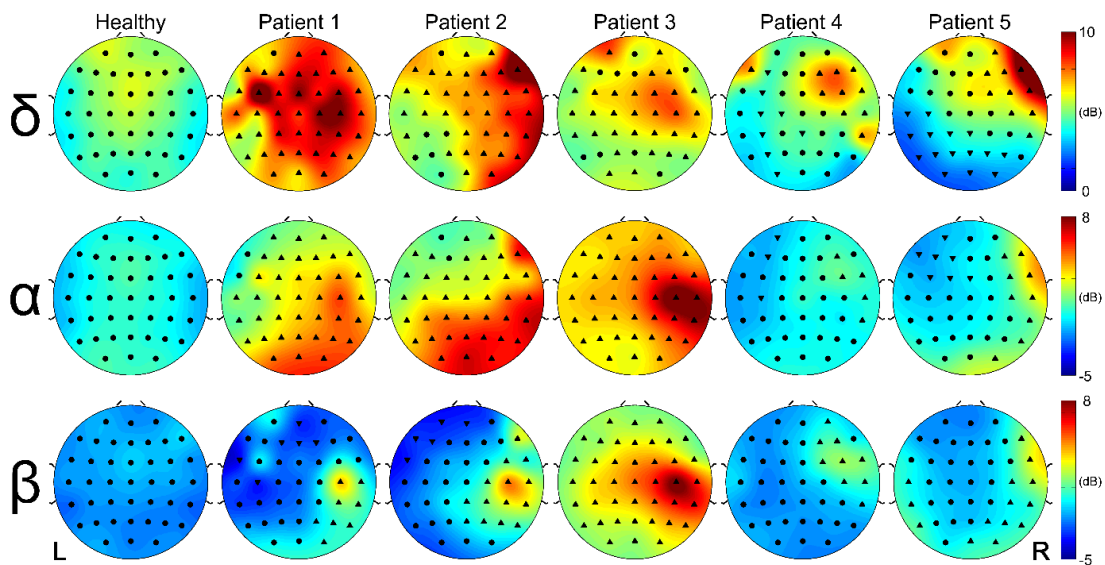


Figure 4.7 : *Cartes spectrales*. Cartes topographiques illustrant la distribution spatiale de la puissance spectrale contenue dans plusieurs bandes fréquentielles d'intérêt. Nous avons sélectionné des bandes présentant des pics significatifs de puissance chez les patients par rapport au groupe témoin (bande δ : 1-4Hz, bande α : 9-12Hz, bande β : 14-20Hz), puis nous avons calculé la puissance moyenne à l'intérieur de ces bandes pour chaque électrode de mesure. Les électrodes sont représentées par un ensemble de symboles : le point est utilisé lorsque la puissance spectrale correspondante se situe dans l'intervalle de confiance à 95% estimé à partir des sujets sains. Les triangles pointant vers le haut ou le bas sont respectivement utilisés lorsque la puissance est supérieure ou inférieure à l'intervalle de confiance. Les résultats présentés concernent la condition impliquant une réponse de la main gauche (LH).

4.3.3 Analyses de quantification des récurrences

Dans l'ensemble, les patients ont montré des scores DET et de L_{mean} supérieurs à ceux du groupe témoin. Comme pour les analyses spectrales, les scores les plus élevés sont latéralisés du côté lésé, ce qui contraste avec des scores plus faibles et uniformément repartis sur le scalp pour les sujets sains. Comme illustré par la figure 4.8, P1, P2 et P3 présentent des scores maximaux proches des aires somatomotrices, au niveau de l'électrode C4, alors que P4 et P5 affichent des scores plus élevés au niveau du site de la lésion. P5, qui a subi une petite résection du lobe temporal droit pratiquée 12 mois plus tôt, est le seul patient à présenter une diminution des scores DET et L_{mean} , notamment au niveau des régions pariéto-occipitales bilatérales. Inversement, P2 et P3, qui ont respectivement subi une résection massive trois mois plus tôt, ont montré une augmentation des 2 scores, étendue à l'ensemble du scalp.

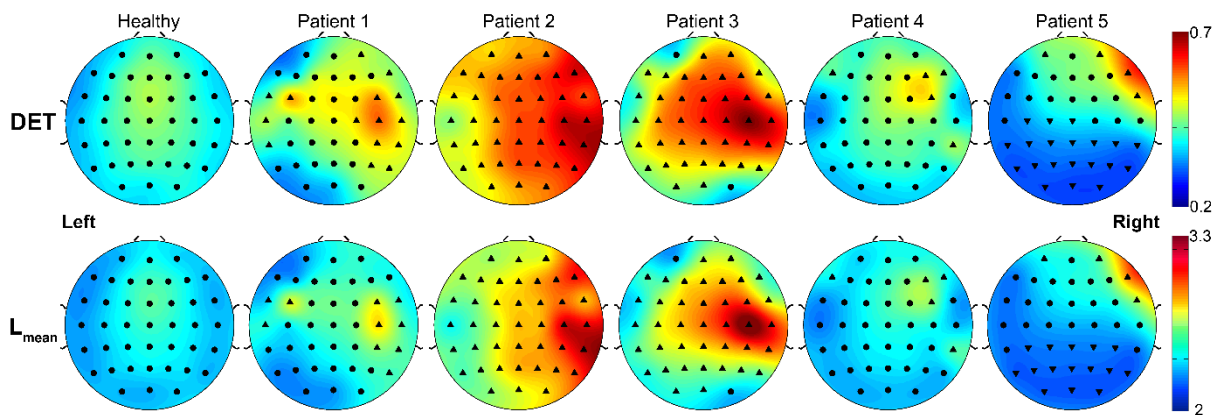


Figure 4.8 : *Cartes RQA*. Cartes topographiques illustrant la distribution spatiale des scores DET et de L_{mean} . Les électrodes sont représentées par un ensemble de symboles : le point est utilisé lorsque le score correspondant se situe dans l'intervalle de confiance à 95% estimé à partir des sujets sains. Les triangles pointant vers le haut et vers le bas sont respectivement utilisés lorsque le score est supérieur ou inférieur à l'intervalle de confiance. Les résultats présentés concernent la condition impliquant une réponse de la main gauche (LH).

4.4 Discussion

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la dynamique cérébrale postopératoire de patients ayant eu recours à une chirurgie éveillée pour un GIBG. Nous avons analysé les données EEG de 5 patients ayant effectué une tâche visuo-manuelle écologique et les avons comparés à un groupe témoin de 8 sujets sains. Nous avons utilisé la période de préparation motrice pour extraire des marqueurs dans le domaine spectral et dans l'espace des phases, afin de révéler de possibles altérations du signal EEG liées à la lésion et/ou à des modifications de l'activité fonctionnelle.

4.4.1 Altérations des rythmes cérébraux

Nous avons tout d'abord utilisé les analyses spectrales afin d'identifier d'éventuelles altérations des ondes cérébrales classiquement enregistrées au niveau du scalp. Les ondes cérébrales ont été étudiées dans le cadre de diverses maladies psychiatriques et neurodégénératives (Claus, et al., 1998; Foreman & Claassen, 2012; de Medeiros Kanda, et al., 2009; Morita, et al., 2011; Pevzner, et al., 2016; Schnitzler & Gross, 2005; Williams, 1983), mais aussi dans le contexte de lésions aiguës (Pevzner, et al., 2016; Rabiller, et al., 2015; Swisher, 2017). Plusieurs études qEEG ont notamment identifié des marqueurs robustes discriminant les patients des sujets sains en exploitant l'augmentation quasi-systématique des ondes lentes (δ et θ) et l'affaiblissement des activités plus rapides (α et β) (Brenner, et al., 1988; Claus, et al., 1998; Finnigan, et al., 2016; Foreman & Claassen, 2012; de Jongh, et al., 2003; Rabiller, et al., 2015; Swisher, 2017). Les origines du ralentissement de l'activité EEG dans le cerveau pathologique ne sont pas entièrement comprises, mais des travaux antérieurs ont suggéré qu'il soit lié à une diminution du flux sanguin cérébral et du métabolisme cortical (Buchan, et al., 1997; Foreman & Claassen, 2012; O'Gorman, et al., 2013; Szelies, et al., 1999). Plus particulièrement, des études sur les AVC ont proposé que la réduction de la perfusion cérébral entraîne une déprivation en énergie des neurones pyramidaux, induisant des modifications de leur potentiel membranaire et un ralentissement de l'activité EEG (Rabiller, et al., 2015). Dans ce contexte, les augmentations dans la gamme de fréquence δ que nous avons observées chez les patients pourraient être interprétées comme la manifestation d'un métabolisme modifié, car principalement mesurées du côté opéré et maximisées à proximité du site de la lésion. La chirurgie éveillée pourrait induire une diminution de l'activité neuronale dans le voisinage de la tumeur/cavité, concomitante avec une réduction du débit sanguin dans des régions éloignées et désafférentées, appelé phénomène de diaschisis (Boyer, et al., 2015; Boyer, et al., 2016), en plus d'une perturbation plus locale de la perfusion. Ce déséquilibre pourrait néanmoins s'estomper avec le temps, dans la mesure où les patients qui suivaient le protocole expérimental 9 et 12 mois après la chirurgie présentaient des modifications plus modérées de l'activité δ . Même si le ralentissement de l'activité EEG est le plus souvent associé à un métabolisme altéré dans le modèle AVC et constitue un biomarqueur prédictif de la récupération post-AVC, les ondes δ ont également été considérées dans des mécanismes de plasticité neuronale, plus précisément, dans la potentialisation à long terme (Assenza, et al., 2015), et la pousse axonale (Carmichael & Chesselet, 2002). Comme dans le cas des AVC, la puissance spectrale globale tend à être plus élevée dans les deux hémisphères par rapport aux sujets sains, en particulier lorsque l'on considère les ondes les lentes. Il a été suggéré que la désafférentation aiguë augmentait la synchronisation neurale via la création et/ou le démasquage de jonctions cortico-corticales, ce qui augmenterait l'excitabilité neuronale (Tecchio, et al., 2005). L'analyse ERP réalisée antérieurement sur ces données a révélé des résultats concordants avec une excitabilité inter-hémisphérique asymétrique chez les 5 patients (Bonnetblanc, et al., 2014). Dans ce contexte, il est difficile de démêler les origines de l'augmentation de l'activité δ chez les patients ayant subi une chirurgie éveillée, qui peut être attribuée à des perturbations physiologiques et/ou à une récupération neuroplastique. Des études s'intéressant à l'activité oscillante cérébrale chez des patients porteurs d'une tumeur (non opérés) ont d'ailleurs révélé des résultats similaires

avec une ralentissement significatif des rythmes corticaux (de Jongh, et al., 2003; Selvam & Shenbagadevi, 2011; van Wijk, et al., 2012).

Un résultat moins attendu a été le renforcement d'activités plus rapides, avec une augmentation globale de la puissance α et une concentration d'activité β près des régions somatomotrices chez les 3 patients opérés les plus récemment. On sait que, traditionnellement, les ondes α se produisent dans le lobe occipital au cours de la relaxation avec les yeux fermés, et ont tendance à refléter la mise en veille (*idling*) ou l'inhibition des zones corticales qui ne sont pas recrutées par une tâche (Berger, 1929; Garcia-Rill, et al., 2016 ; Palva & Palva, 2007). Garcia-Rill et al. (2016) ont décrit les oscillations α comme des rythmes de repos, jouant le rôle de pivot pour la transition entre les états cérébraux. Un aspect toujours actuellement discuté est de savoir si cette fréquence sert à traiter les informations pertinentes pour la tâche courante à accomplir, ou plutôt à filtrer les informations non-pertinentes, et si elles sont générées par le néocortex, le thalamus ou une combinaison des deux (Garcia-Rill, et al., 2016 ; Hughes & Crunelli, 2005; Silva, et al., 1991; Varela, et al., 2001; Vijayan & Kopell, 2012). Leurs origines et leurs rôles fonctionnels sont encore débattus et elles ont été étudiées au travers de plusieurs modèles numériques (Bhattacharya, et al., 2011; Jones, et al., 2009; Vijayan & Kopell, 2012). La présence d'ondes α généralisées chez les patients peut être interprétée du point de vue du « traitement » ou de « la mise en veille » de l'activité cérébrale et aucune conclusion catégorique ne peut être tirée en ce qui concerne les origines métaboliques de leur augmentation. Une hypothèse est que cette augmentation pourrait être liée à une perturbation des circuits thalamo-corticaux et à des changements aigus de l'activité hémodynamique thalamique consécutifs à la chirurgie éveillée (Boyer, et al., 2016), (Boyer, et al., 2015; Boyer, et al., 2016; Hughes & Crunelli, 2005).

van Wijk et al. (2012) ont également rapporté une augmentation du rythme α pour des patients atteints de gliome, en utilisant un paradigme moteur consistant en la réalisation de mouvements d'ouverture et de fermeture auto-rythmés de la main droite ou gauche (van Wijk, et al., 2012). Les auteurs se sont appuyés sur un modèle physiologique et ont suggéré qu'une augmentation de l'activité α pourrait provenir de la perte de rétroactions en provenance d'autres régions corticales. Les oscillations neuronales au-dessus de la plage θ semblent couvrir la majeure partie des lobes occipitaux et pariétaux, avec une activité β qui se concentre près des régions péri-rolandiques ipsilesionnelles. Les ondes μ et β près du sillon central sont souvent décrites comme des rythmes sensorimoteurs et ont été impliquées dans un vaste ensemble de paradigmes expérimentaux comprenant le traitement de stimuli visuels, le contrôle moteur, l'imagerie motrice ou l'anticipation d'une action (Arroyo, et al., 1993; Denis, et al., 2017; Heinrichs-Graham, et al., 2017; Kim & Kim, 2016; Sabate, et al., 2012). Cette activité est apparue significativement plus importante chez les patients que chez les sujets sains, notamment lors de l'utilisation de la main controlatérale, ce qui laisse à penser à un traitement différent de la tâche en cours pour les patients.

4.4.2 Simplification de la dynamique cérébrale

En ce qui concerne les analyses non-linéaires, les résultats ont principalement démontré un pourcentage de déterminisme plus élevé et une longueur de diagonale plus

importantes chez les patients. Ces scores plus élevés privilégient l'hypothèse d'une dynamique EEG moins complexe, plus prévisible, et sont conformes aux résultats obtenus dans le contexte de maladies neurodégénératives telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, ou la dégénérescence lobaire fronto-temporale (Besthorn, et al., 1995; Besthorn, et al., 1997; Carlino, et al., 2014; Jeong, et al., 1998; Pritchard, et al., 1994; Stam, 2005). Ces études ont utilisé la méthode de Grassberger et Procaccia pour révéler une diminution de la dimension de corrélation D2, qui quantifie le degré de liberté d'un système pour réagir à une situation (plus le score D2 est élevé plus le système est flexible). Il a ainsi été suggéré que la perte neuronale et synaptique secondaire au processus dégénératif induit une diminution de la complexité de la dynamique des réseaux neuronaux. De façon similaire, la simplification du signal EEG chez les patients ayant subi une chirurgie éveillée peut être interprétée comme une conséquence de la réduction soudaine du nombre de neurones disponibles et de la perturbation/simplification de leurs interactions.

Parmi les 3 patients évalués à 3 mois, ceux avec des grosses lésions (patients 2 et 3) ont montré une diminution significative de la complexité du signal EEG, étendue à l'ensemble du scalp, alors que le patient 1, avec une lésion plus petite, a présenté des diminutions plus locales. On pourrait supposer qu'une lésion plus grosse perturberait plus de réseaux et affecterait la dynamique cérébrale à plus grande échelle. Les scores les plus élevés de *DET* et *L_{mean}* se sont concentrés près de la zone rolandique pour ces 3 patients, tandis que les 2 autres patients ont présenté un score maximum proche du site de la lésion. Les patients 4 (9 mois, grande lésion) et 5 (12 mois, petite lésion) ont quant à eux montré des altérations plus modérées des scores, avec même une complexité des signaux plus élevée dans les régions pariéto-occipitales bilatérales pour le patient 5.

Ces topographies peuvent être mises en parallèle avec les altérations de l'activité oscillante révélées par l'analyse spectrale et plus particulièrement les pics d'activité δ , α , β , et pourraient être interprétées comme l'expression d'oscillateurs (non)-couplés à la suite de l'inactivation de réseaux précédemment actifs, comme suggéré dans (Röschke & Aldenhoff, 1991). La plus faible complexité du signal peut résulter des effets concomitants de la réduction de la dimension du cerveau et de sa perte de réactivité face aux stimuli environnementaux (Pritchard, et al., 1991). Nos résultats sont compatibles avec l'hypothèse plus générale selon laquelle l'atteinte du cerveau est caractérisée par une réduction de la complexité de sa dynamique fonctionnelle (Nandrino, et al., 1994). Ces observations ne ressortent pas des analyses comportementales, qui ne réussissent qu'à distinguer les patients des sujets sains via des temps de réaction différents, sans inférences possibles concernant la taille de la lésion ou le temps écoulé depuis la chirurgie. En ce sens, les analyses RQA sont un outil prometteur, qui peut aider à identifier les altérations de la dynamique cérébrale dans le cerveau lésé et suivre sa récupération en utilisant seulement un nombre réduit de paramètres. Cette analyse contraste avec les analyses spectrales approfondies et les études qEEG, qui ne permettent pas d'identifier de biomarqueurs spectraux fiables, en particulier chez les patients atteints d'une tumeur cérébrale. Cependant, étant donné la petite taille de notre échantillon, ces résultats demandent à être validés.

4.4.3 Limitations et perspectives

La taille de l'échantillon s'avère limitée notamment parce que ces évaluations EEG postopératoires restent particulièrement lourdes et longues pour les participants. En outre, la taille et le site de la tumeur varient considérablement d'un patient à l'autre. Pour contourner ces limitations, nous avons utilisé une approche différentielle où nous avons comparé les scores individuels à ceux d'un groupe témoin. Les approches différentielles sont particulièrement appropriées lorsque la variabilité entre les sujets est grande. Elles permettent d'extraire de l'information de cette variabilité, qui est parfois gommée dans les approches qui utilisent des mesures de tendances centrales. Cette approche est d'autant plus justifiée lorsque la localisation et la taille de la lésion doivent être prises en compte pour les interprétations. Le traitement des différences interindividuelles est une thématique récurrente dans les études portant sur des lésions cérébrales et nous considérons que cette approche était justifiée pour déterminer s'il était possible de mettre en évidence un déséquilibre de l'activité électrophysiologique chez les patients ayant recours à la chirurgie éveillée.

Nos résultats identifient clairement des altérations de la dynamique cérébrale après l'opération. Les analyses spectrales et de récurrence ont ainsi révélé des déséquilibres entre les hémisphères lésé et sain chez les patients. Ces investigations effectuées sur la période de préparation motrice ont notamment fourni des informations importantes vis-à-vis de la récupération longitudinale de cette dynamique. Bien que tous les patients de notre étude aient des tumeurs très différentes, à la fois en termes de taille et de localisation, il est intéressant de noter que les 2 patients ayant subi le protocole expérimental respectivement 9 et 12 mois après la chirurgie ont présenté des altérations plus modérées du contenu spectral et de la complexité du signal, indépendamment de la taille de la lésion. Cela pourrait être le témoin d'une standardisation du signal EEG dans le temps et d'un rétablissement de l'activité cérébrale. Cependant, le fait que ces patients présentent toujours une puissance spectrale altérée près de la lésion après une période aussi longue peut indiquer une récupération plus lente que prévu et/ou peut résulter d'une nouvelle configuration corticale près du site de la lésion.

Ces résultats ont des implications potentielles en matière de rééducation clinique et suggèrent que l'EEG pourrait aider à suivre la récupération de la dynamique cérébrale au travers d'un nombre réduit de paramètres extraits des données électrophysiologiques.

Discussion générale et perspectives

1 Electrodiagnostic peropératoire

L'objectif fondamental des expérimentations EcoG était d'étudier l'incidence de la SED sur l'activité cérébrale. Nous avons pour cela mesuré les réponses électrophysiologiques évoquées dans le voisinage immédiat de la stimulation, mais également à distance, afin de mieux comprendre ses effets et savoir comment ils sont propagés au sein du tissu neural. Dans la pratique, ces investigations ont été réalisées via la mesure de PE recueillis sur la surface corticale. Cette approche présente un intérêt fondamental pour la recherche, puisqu'elle va permettre l'étude des processus d'intégration et de diffusion de l'activité cérébrale, mais aussi un intérêt clinique pour le neurochirurgien, dans la mesure où elle pourrait constituer un nouvel outil d'électrodiagnostic en autorisant l'exploration peropératoire de la connectivité anatomo-fonctionnelle. Cette association entre la SED et l'ECoG pourrait ainsi permettre d'évaluer en temps réel et de façon pragmatique le couplage existant entre un site stimulé et un site distant anatomiquement connecté. Cependant, la faisabilité d'une telle démarche dans le contexte d'une neurochirurgie éveillée demande encore à être confirmée

Une première étape importante a consisté à mettre en place une chaîne d'acquisition qui s'adapte à ce contexte expérimental particulier, et qui serait notamment en mesure de capter le plus fidèlement possible l'activité électrophysiologique évoquée. Les résultats que nous avons obtenus sont en accord avec notre hypothèse initiale qui proposait que les PE soient atténués et retardés lorsqu'ils sont enregistrés au-delà d'un sillon, notamment du fait de mécanismes de propagation différents. Nous avons en outre pu identifier une composante stéréotypée et robuste, la N1, que nous avons utilisé comme marqueur d'intégration et de propagation de l'activité cérébrale, et dont nous avons étudié la dynamique. L'existence de cette composante avait déjà été rapportée dans la littérature, mais les travaux en question utilisaient des méthodologies de natures très différentes, ne permettant pas d'enregistrer simultanément des réponses locales et distantes comme nous l'avons fait. Nous avons donc été en mesure d'enregistrer l'activité évoquée par la SED, et plus particulièrement d'observer la diffusion de ses effets au niveau du cortex cérébral. Ces expérimentations ont néanmoins soulevé plusieurs limitations qui doivent encore être solutionnées.

Une première limitation qui a été constatée provient de la faible résolution spatiale de la mesure ECoG, qui ne permet pas d'interpréter l'électrogenèse des PE lorsqu'ils sont mesurés sur un gyrus adjacent à la stimulation. La solution que nous avons adoptée pour nos expérimentations a été d'utiliser des mesures différentielles. Cette approche n'est cependant que partiellement satisfaisante car elle est susceptible de supprimer une portion substantielle de la réponse électrophysiologique, et ne garantit pas la polarité des PE qui peuvent apparaître inversés sur les enregistrements. Dans ce cas de figure particulier, il est donc nécessaire d'utiliser conjointement les 2 modes de mesure, différentiel et commun, si l'on souhaite s'assurer de la polarité et du retard d'un PE.

Un autre point d'amélioration concerne la reproductibilité de la mesure et de la stimulation. Nous avons en effet dû rejeter plus d'un tiers des traces acquises au cours des expérimentations (annexe III). Le nombre de rejets liés à la saturation de l'amplificateur et aux bruits électriques environnant peut être significativement réduit en adaptant davantage le matériel de mesure au contexte expérimental. Notamment via l'utilisation de câbles blindés et d'électrodes actives pour la pré-amplification des signaux. Les problèmes de rejets liés aux artefacts de mouvements induits par la stimulation pourraient quant à eux être résolus via l'utilisation de bandes ou de grilles d'ECOG souples, adhérant à la surface corticale, et équipées de microélectrodes de stimulation. Cette approche permettrait qui plus est de résoudre les problèmes liés à la reproductibilité de la stimulation. La SED appliquée manuellement à l'aide d'une sonde est un geste qui relève de l'expertise du neurochirurgien et s'avère impossible à reproduire parfaitement. C'est une des raisons pour lesquelles il a été particulièrement difficile de comparer les effets des paramètres de stimulation au cours des expérimentations. Cela nécessitait en effet de stimuler et de mesurer les mêmes sites à plusieurs reprises. Cette approche serait néanmoins moins flexible pour le neurochirurgien, qui ne pourrait plus sonder librement le cerveau et devra avoir recours aux électrodes de stimulation posées sur la surface corticale pour effectuer la cartographie électrophysiologique.

La plus-value apportée par la mesure de PE au cours de chirurgie éveillée doit être suffisamment importante pour justifier la mise en place d'un nouveau protocole d'investigation peropératoire qui viendrait s'ajouter à la routine clinique déjà existante. En plus des limitations déjà évoquées, la pose des électrodes de mesure peut s'avérer délicate compte tenu de la taille du volet crânien, et constitue une contrainte supplémentaire à considérer.

Le couplage de la SED et de l'ECOG nécessite de développer une nouvelle expertise technique et clinique pour réaliser de façon fiable la cartographie électrophysiologique au cours de l'opération et interpréter correctement les résultats obtenus. Cette approche pourrait cependant être d'un intérêt notable lorsque la chirurgie éveillée, et donc la cartographie anatomo-fonctionnelle, ne sont pas possibles car le patient est sous AG.

2 Electrodiagnostic périopératoire

Le travail réalisé sur les données postopératoires s'inscrit dans une perspective plus large qui vise à évaluer la pertinence de l'EEG moderne comme outil d'électrodiagnostic pour le planning préchirurgical et le suivi postchirurgical des patients opérés pour un GIBG.

Pour cette étude, nous avons eu accès à des données EEG relatives à des patients ayant subi une chirurgie éveillée et ayant participé à un protocole expérimental impliquant une tâche visuo-manuelle. Nous souhaitons cependant nous écarter des méthodes de diagnostic clinique anciennes, basées sur l'identification visuelle d'irrégularités sur les traces EEG, et proposer de nouvelles solutions en accord avec les avancées de la recherche scientifique. Nous avons ainsi déployé des outils d'investigation des données bien établis (analyses spectrales) et plus innovants (analyses RQA) afin de détecter de possibles altérations de la dynamique cérébrale. Les résultats obtenus laissent à penser qu'il est possible d'extraire plusieurs informations

pertinentes des données EEG, qui ont donné des indications vis-à-vis de la taille et la localisation de la lésion, mais surtout vis-à-vis d'un possible suivi longitudinal de la récupération postopératoire. Nous pensons de ce fait qu'une investigation électrophysiologique périopératoire plus poussée chez ces patients pourrait présenter un réel intérêt clinique. Cependant, le protocole expérimental utilisé lors de cette étude nécessite une expertise particulière et s'avère particulièrement lourd à mettre en place. Il requiert qui plus est la participation active et soutenue du patient, ce qui le rend difficilement envisageable 48h après la chirurgie.

Pour ces raisons, Nous avons décidé de réaliser une étude pilote incluant 7 patients porteurs d'un GIBG et dont les signaux EEG de repos ont été acquis 48 heures avant et 3 mois après la chirurgie. Les acquisitions ont été réalisées à l'aide d'un système Refa 32-voies (TMSi, Pays-Bas) qui respectait le standard 10-20. L'avantage principal de l'acquisition au repos est qu'elle ne demande aucune intervention de la part du patient, qui doit simplement se détendre pendant que les électrodes capturent son activité cérébrale spontanée durant 2 à 3 minutes.

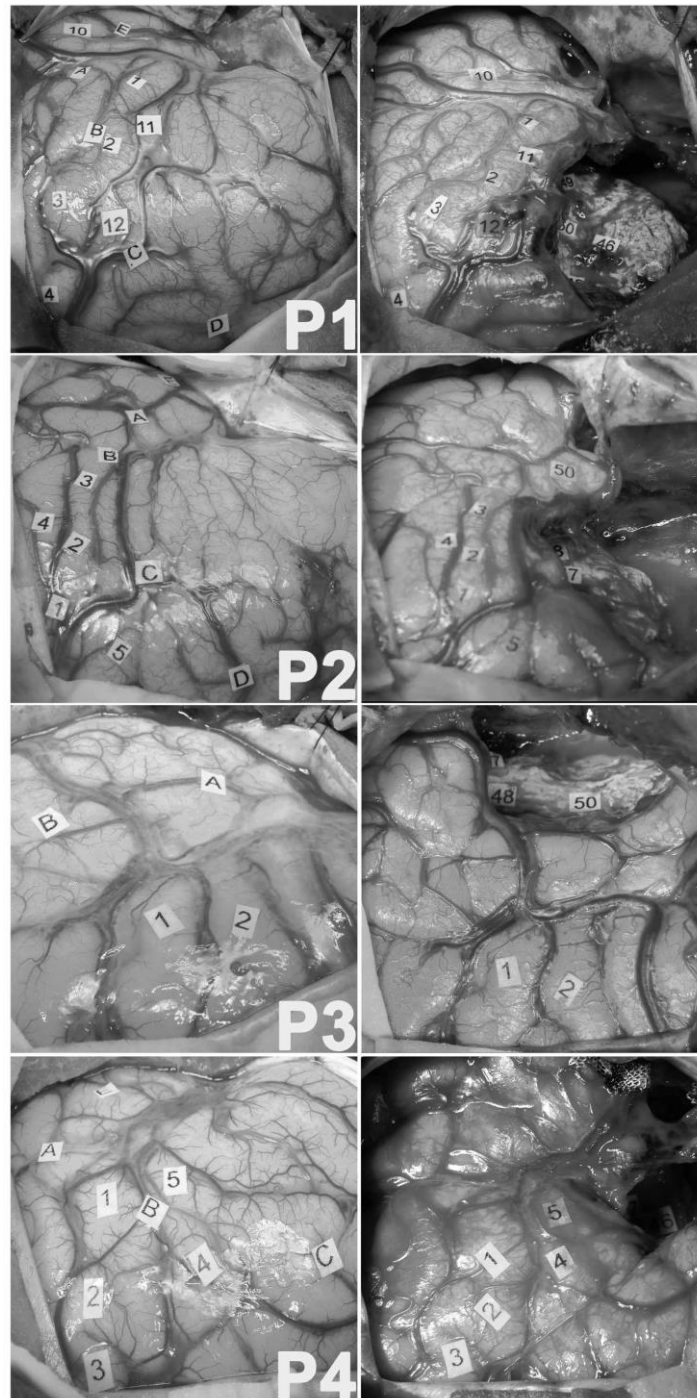
Une première investigation de ces données en utilisant les mêmes outils linéaires et non-linéaires a révélé des asymétries de leur dynamique cérébrale, mais sans liens évidents avec la tumeur. L'exploration des données brutes a en outre révélé la présence de plusieurs irrégularités déjà identifiées par la littérature clinique (ADP, ADRI et décharges épileptiformes), et qui sont connues pour être des conséquences indirectes, projetées et diffuses, de la lésion. La présence de ces anomalies sur l'EEG spontané aboutit donc à des résultats très différentes de ceux obtenus pour l'EEG évoqué. Le recours à un protocole de recherche impliquant une tâche a très certainement masqué une partie de ces irrégularités intermittentes grâce au moyennage des nombreux essais. Qui plus est, dans le contexte particulier de la tâche, les altérations observées de la dynamique cérébrale ne reflètent pas une modification de l'activité spontanée mais sont vraisemblablement liées au traitement différent de l'action en cours. Les acquisitions EEG au repos, bien que faciles à déployer et envisageables lors d'une routine clinique, sont moins spécifiques et présentent ainsi certaines limites qui nécessitent des investigations supplémentaires pour espérer faire des inférences cliniquement pertinentes vis-à-vis du statut électrophysiologique et fonctionnel du patient.

Annexes

I Cartographies fonctionnelles peropératoires

I.a Photographies de la chirurgie

Photographies de la cartographie fonctionnelle peropératoire (gauche) et de la cavité après la résection tumorale (droite).



I.b Sites fonctionnels

Tableaux listant les sites fonctionnels identifiés durant la cartographie peropératoire. Le site et la réponse fonctionnelle correspondant à chaque étiquette numérotée sont précisés.

N°	Site	Réponse fonctionnelle
1	Gyrus précentral. Cortex prémoteur ventral.	Interruption du comptage et du mouvement du membre supérieur droit.
2	Gyrus précentral. Cortex prémoteur ventral.	Interruption du comptage et du mouvement du membre supérieur droit.
3	Gyrus précentral. Cortex moteur primaire.	Mouvement involontaire de la face et vocalisation.
4	Gyrus précentral. Cortex moteur primaire. Encoche de la main.	Mouvement dystonique du membre supérieur droit.
10	Partie postérieure du gyrus temporal supérieure. Aire de Wernicke.	Anomie.
11	Partie supérieure de la pars opercularis du gyrus frontal inférieur.	Anomie.
12	Cortex dorsolatéral préfrontal.	Paraphasie sémantique.
46	Face latérale du noyau lenticulaire.	Persévération.
40	Faisceau frontal transverse.	Ralentissement de l'initiation, en particulier de la fluence verbale.
49	Faisceau fronto-occipital inférieur.	Anomie. Paraphasie sémantique.
50	Jonction entre le faisceau fronto-occipital inférieur (49) et le cortex dorsolatéral préfrontal (12).	Anomie. Paraphasie sémantique.

Patient 1

N°	Site	Réponse fonctionnelle
1	Gyrus précentral. Cortex moteur primaire de la face.	Mouvement involontaire de l'hémiface.
2	Gyrus précentral. Cortex prémoteur ventral.	Anarthrie complète.
3	Gyrus précentral. Cortex prémoteur ventral.	Interruption du comptage et du mouvement du membre supérieure droit.
4	Gyrus rétrocentral.	Trouble articulaire.
5	Cortex dorsolatéral préfrontal.	Anomie complète.
47	Faisceau fronto-occipital inférieur.	Paraphasie sémantique.
48	Faisceau fronto-occipital inférieur.	Paraphasie sémantique.
50	Gyrus temporal supérieur.	Anomie.

Patient 2

N°	Site	Réponse fonctionnelle
1	Partie postérieure de l'opercule rolandique. Cortex prémoteur ventral.	Arrêt complet du comptage et du mouvement du membre supérieur droit.
2	Partie intérieure de l'opercule rolandique. Cortex prémoteur ventral.	Arrêt complet du comptage et du mouvement du membre supérieur droit.
47	Faisceau longitudinal inférieur.	Anomie complète.
48	Faisceau arqué.	Paraphasie phonologique.
50	Faisceau fronto-occipital inférieur.	Anomie complète. Paraphasie sémantique. Persévération.

Patient 3

N°	Site	Réponse fonctionnelle
1	Gyrus précentral latéral. Cortex prémoteur ventral.	Anarthrie complète.
2	Gyrus précentral latéral. Cortex prémoteur ventral.	Anarthrie complète.
3	Gyrus précentral mésial. Cortex prémoteur ventral.	Arrêt du comptage et du mouvement du membre supérieur droit.
4	Cortex dorsolatéral préfrontal.	Anomies.
5	Partie latérale de la pars opercularis du gyrus frontal inférieur gauche.	Anomie. Paraphasie sémantique.
47	Faisceau frontal transverse.	Suspension complète de la fluence verbale.
46	Faisceau fronto-occipital inférieur.	Trouble de la compréhension.

Patient 4

II Paramètres de stimulation

Tableaux listant les combinaisons de paramètres de stimulation utilisées durant les expérimentations. La fréquence de stimulation (Fs), l'intensité de stimulation (Int.), la largeur d'impulsion (LI) et la distance inter-électrodes (DIE) sont précisées.

	Fs (Hz)	Int. (mA)	LI (ms)	DIE (mm)
Condition 1	10	2	1.0	5
Condition 2	10	2	0.5	5
Condition 3	10	2	0.5	10

Patient 1

	Fs (Hz)	Int. (mA)	LI (ms)	DIE (mm)
Condition 1	9	1.5	1.0	5
Condition 2	9	1.5	0.5	5
Condition 3	9	1.5	0.5	10

Patient 2

	Fs (Hz)	Int. (mA)	LI (ms)	DIE (mm)
Condition 1	9	1.5	1.0	5
Condition 2	9	2.75	1.0	5
Condition 3	9	2.75	1.0	10

Patient 3

	Fs (Hz)	Int. (mA)	LI (ms)	DIE (mm)
Condition 1	9	1.5	1.0	5
Condition 2	9	2.0	1.0	5
Condition 3	9	3.0	1.0	5

Patient 4

III Classification des traces

Tableaux résumant la classification des traces. Le nombre de traces appartenant à chacune des catégories (cf. 3.4.4) est indiqué pour les 2 modes d'enregistrement et les 3 conditions de stimulation. Le nombre total de traces pour chaque mode d'enregistrement est indiqué entre parenthèses.

Catégorie	Différentiel (96)			Commun (128)		
	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 1	Condition 2	Condition 3
DEF	10	14	13	10	16	16
S/B	2	0	0	38	32	16
ABS	16	16	4	0	0	0
PE	8	6	7	0	0	0

Patient 1

Catégorie	Différentiel (108)			Commun (144)		
	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 1	Condition 2	Condition 3
DEF	4	3	11	2	2	11
S/B	3	1	0	5	2	13
ABS	21	18	18	35	35	20
PE	8	14	7	6	9	4

Patient 2

Catégorie	Différentiel (192)			Commun (256)		
	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 1	Condition 2	Condition 3
DEF	8	6	10	7	12	15
S/B	18	10	8	4	0	0
ABS	26	22	19	53	26	28
PE	20	22	23	32	42	37

Patient 3

Catégorie	Différentiel (108)			Commun (144)		
	Condition 1	Condition 2	Condition 3	Condition 1	Condition 2	Condition 3
DEF	4	5	6	4	4	9
S/B	7	0	4	0	5	0
ABS	17	21	16	31	20	18
PE	8	10	10	13	19	21

Patient 4

IV Dénombrement des PE

Tableaux dénombrant les PE générés par les différentes SED. Le nombre de PE observés est indiqué pour chaque site et condition de stimulation, avec entre parenthèses le nombre total de traces exploitables.

Différentiel	S_{C1}	S_{C5}	S_{I_{FOF}}
Condition 1	0(8)	7(8)	1(8)
Condition 2	0(4)	5(10)	1(8)
Condition 3	5(6)	2(5)	-

Patient 1

Différentiel	S_{C1}	S_{C6}	S_{I_{FOF}}
Condition 1	4(11)	4(6)	0(12)
Condition 2	5(11)	9(11)	0(10)
Condition 3	6(10)	1(4)	0(11)
Commun	S_{C1}	S_{C6}	S_{I_{FOF}}
Condition 1	2(16)	4(9)	0(16)
Condition 2	3(16)	6(14)	0(14)
Condition 3	2(3)	2(7)	0(14)

Patient 2

Différentiel	S_{C1}	S_{C2}	S_{C3}	S_{C4}	S_{C5}	S_{C6}	S_{C7}	S_{C8}	S_{ARQ}	S_{I_{FOF}}
Condition 1	5(5)	1(4)	4(6)	1(4)	0(3)	0(4)	2(4)	6(6)	1(5)	0(5)
Condition 2	4(6)	0(2)	4(4)	2(4)	2(4)	3(5)	3(5)	4(6)	0(3)	0(5)
Condition 3	5(6)	1(3)	2(4)	4(4)	2(5)	4(5)	3(5)	1(1)	1(5)	0(4)
Commun	S_{C1}	S_{C2}	S_{C3}	S_{C4}	S_{C5}	S_{C6}	S_{C7}	S_{C8}	S_{ARQ}	S_{I_{FOF}}
Condition 1	8(8)	5(13)	6(13)	1(7)	0(7)	0(6)	4(7)	8(8)	0(8)	0(8)
Condition 2	8(8)	1(6)	5(6)	1(7)	7(7)	5(5)	4(6)	7(7)	0(8)	4(8)
Condition 3	7(7)	5(6)	0(6)	1(7)	7(7)	7(7)	2(5)	4(4)	4(8)	0(8)

Patient 3

Différentiel	S_{C3}	S_{C7}	S_{C8}	S_{Gr}	S_{BI}	S_{FAT}
Condition 1	1(4)	4(4)	3(5)	0(3)	0(4)	0(5)
Condition 2	2(4)	4(4)	4(5)	0(6)	0(6)	0(6)
Condition 3	4(4)	3(3)	3(4)	0(4)	0(5)	0(6)
Commun	S_{C3}	S_{C7}	S_{C8}	S_{Gr}	S_{BI}	S_{FAT}
Condition 1	0(6)	6(7)	7(7)	0(8)	0(8)	0(8)
Condition 2	5(5)	5(5)	2(6)	0(8)	0(8)	7(7)
Condition 3	5(5)	3(4)	5(6)	0(8)	0(8)	8(8)

Patient 4

V Tableaux des N1

Tableaux des latences et des amplitudes moyennes des N1. L'amplitude moyenne (μV) et la latence moyenne (ms) des composantes N1 sont indiquées pour chaque site de stimulation et chaque canal de mesure (entre crochets). L'amplitude est indiquée en valeur absolue pour le mode de mesure différentiel. Le nombre de composantes moyennées est indiqué entre parenthèses et les écarts-types des mesures sont précisés le cas échéant. Les PE présentant une P0, P1, P2, N2 sont annotés avec les labels correspondant. L'absence de données est symbolisée par un tiret et peut être due à l'absence de PE et/ou à des traces inexploitable.

	[1-2]	[2-3]	[3-4]
S_{C1}	-	(2) 226±95 μV , 20±1ms	-
S_{C5}	(4) 26±2 μV , 35±2ms	(5) 32±8 μV , 34±4ms	(1) 21 μV , 56ms
S_{I_{FOF}}	-	-	-
	[5-6]	[6-7]	[7-8]
S_{C1}	(2) 36±14 μV , 30±1ms	(1) 29 μV , 30ms	-
S_{C5}	(2) 83±41 μV , 26±6ms	(2) 36±16 μV , 19±5ms	-
S_{I_{FOF}}	(2) 9±4 μV , 33±10ms	-	-

Patient 1

	[1-2]	[2-3]	[3-4]
S_{C1}	(2) ^{P2} 111±53 μV , 18±3ms	(6) ^{P0, P2} 76±39 μV , 35±7ms	(5) 64±42 μV , 58±3ms
S_{C6}	(1) 15 μV , 39ms	(2) 19±6 μV , 29±6ms	(2) 47±9 μV , 35±2ms
S_{I_{FOF}}	-	-	-
	[5-6]	[6-7]	[7-8]
S_{C1}	(1) 16 μV , 42ms	(1) 15 μV , 31ms	-
S_{C6}	(3) 250±39 μV , 19±1ms	(3) ^{P2} 158±56 μV , 23±1ms	(3) 55±18 μV , 25±4ms
S_{I_{FOF}}	-	-	-

-

	[1]	[2]	[3]	[4]
S_{C1}	(4) ^{P2} -263±136 μV , 23±5ms	(1) ^{P0, P2} -46 μV , 38ms	-	-
S_{C6}	-	-	-	(1) -74 μV , 28ms
S_{I_{FOF}}	-	-	-	-
	[5]	[6]	[7]	[8]
S_{C1}	(1) -69 μV , 40ms	(1) -59 μV , 36ms	-	-
S_{C6}	(2) -67±31 μV , 23±1ms	(6) ^{P2} -276±54 μV , 20±1ms	(2) -62±7 μV , 21±3ms	(1) -50 μV , 27ms
S_{I_{FOF}}	-	-	-	-

Patient 2

	[1-2]	[2-3]	[3-4]
S _{C1}	(3) 338±127μV, 21±3ms	(3) ^{P0, P2} 112±26μV, 26±3ms	(2) 33±3μV, 23±2ms
S _{C2}	-	(1) ^{P0} 75μV, 40ms	-
S _{C3}	(2) ^{P2} 136±129μV, 18±4ms	(4) ^{P0, P2} 341±219μV, 23±6ms	-
S _{C4}	(2) 32±3μV, 25±1ms	(3) 217±168μV, 23±3ms	-
S _{C5}	-	-	-
S _{C6}	(2) 17±3μV, 25±2ms	(1) 19μV, 39ms	(1) 12μV, 27ms
S _{C7}	(3) 28±15μV, 28±4ms	-	-
S _{C8}	(2) 36±21μV, 33±1ms	(1) 58μV, 28ms	(1) 24μV, 44ms
S _{ARQ}	(1) 5μV, 24ms	-	(1) 21μV, 24ms
S _{I_{FOF}}	-	-	-
	[5-6]	[6-7]	[7-8]
S _{C1}	(3) 18±6μV, 46±4ms	(3) 23±4μV, 44±7ms	-
S _{C2}	-	(1) 10μV, 45ms	-
S _{C3}	(2) 7±5μV, 45±7ms	(2) 13±10μV, 42±1ms	-
S _{C4}	(1) 6μV, 28ms	(1) 12μV, 31ms	-
S _{C5}	-	(2) 139±24μV, 30±4ms	(2) 49±3μV, 28±2ms
S _{C6}	-	(2) ^{P2} 184±12μV, 20±4ms	(1) 145μV, 23ms
S _{C7}	(2) 241±3μV, 21±1ms	-	(3) ^{P2} 264±95μV, 17±4ms
S _{C8}	(3) 71±4μV, 33±6ms	(2) 203±72μV, 27±3ms	(2) ^{P0} 381±281μV, 38±7ms
S _{ARQ}	-	-	-
S _{I_{FOF}}	-	-	-

-

	[1]	[2]	[3]	[4]
S _{C1}	(2) ^{P0, P2} -582±192μV, 24±2ms	(3) -213±64μV, 24±2ms	(3) -73±14μV, 24±1ms	(3) -45±13μV, 26±2ms
S _{C2}	(2) ^{P0, P2} -160±211μV, 28±5ms	(4) ^{P0, P2} -285±258μV, 25±5ms	-	(1) -46μV, 25ms
S _{C3}	-	-	(3) ^{P2} -138±102μV, 22±3ms	(2) -682±65μV, 21±1ms
S _{C4}	-	-	(3) ^{P0, P2} -179±165μV, 24±5ms	-
S _{C5}	(2) ^{P1} 31±5μV, 29±3ms	(2) ^{P1} 26±5μV, 26±2ms	(2) ^{P1} 22±5μV, 25±3ms	(2) ^{P1} 19±1μV, 27±1ms
S _{C6}	(2) -53±24μV, 27±5ms	(2) -35±19μV, 35±6ms	(2) -26±12μV, 35±3ms	(2) -22±18μV, 28±3ms
S _{C7}	(3) ^{P1, N2} 48±8μV, 19±1ms	(2) ^{P1} 27±2μV, 18±2ms	-	-
S _{C8}	(2) -279±145μV, 29±3ms	(2) -263±197μV, 28±4ms	(3) -122±43μV, 32±12ms	(3) -81±26μV, 32±9ms
S _{ARQ}	(1) -6μV, 27ms	(1) -8μV, 27ms	(1) -16μV, 26ms	(1) -35μV, 26ms
S _{I_{FOF}}	(1) -19μV, 21ms	(1) -20μV, 23ms	(1) -25μV, 23ms	(1) -26μV, 25ms
	[5]	[6]	[7]	[8]
S _{C1}	(3) -27±9μV, 36±2ms	(3) -46±15μV, 44±2ms	(3) -65±19μV, 42±3ms	(3) -76±15μV, 44±3ms
S _{C2}	(1) -10μV, 51ms	(1) -16μV, 46ms	(1) -13μV, 40ms	(1) -47μV, 47ms
S _{C3}	(1) -22μV, 45ms	(1) -30μV, 45ms	(2) -30±29μV, 44±3ms	(2) -55±36μV, 51±5ms
S _{C4}	-	-	-	-
S _{C5}	-	(2) ^{P1} 231±10μV, 28±2ms	(2) ^{P1} 108±9μV, 27±1ms	(2) ^{P1} 63±6μV, 27±1ms
S _{C6}	-	(1) -368μV, 21ms	(1) -302μV, 23ms	(2) -91±43μV, 27±1ms
S _{C7}	(2) ^{P0, P2} -132±77μV, 35±1ms	-	(1) -332μV, 21ms	(2) -434±346μV, 31±4ms
S _{C8}	(3) -70±25μV, 49±3ms	(2) -106±12μV, 43±11ms	(1) -384μV, 34ms	(3) ^{P0, P2} -218±105μV, 15±5ms
S _{ARQ}	-	-	-	-
S _{I_{FOF}}	-	-	-	-

Patient 3

	[1-2]	[2-3]	[3-4]
S_{C3}	(1) 304μV, 21ms	(2) 598±147μV, 22±1ms	(1) 227μV, 25ms
S_{C7}	(2) 89±20μV, 24±1ms	(1) 198μV, 23ms	(3) ^{P0, P2} 263±101μV, 25±3ms
S_{C8}	(1) 28μV, 22ms	-	(3) 164±58μV, 29±3ms
S_{Gr}	-	-	-
S_{BI}	-	-	-
S_{FAT}	-	-	-
	[5-6]	[6-7]	[7-8]
S_{C3}	-	(1) 52μV, 30ms	(2) 52±4μV, 35±1ms
S_{C7}	(3) 434±222μV, 27±3ms	(1) 412μV, 17ms	(1) 441μV, 29ms
S_{C8}	(3) 128±80μV, 45±5ms	(3) ^{P0, P2} 42±13μV, 28±3ms	-
S_{Gr}	-	-	-
S_{BI}	-	-	-
S_{FAT}	-	-	-

-

	[1]	[2]	[3]	[4]
S_{C3}	(2) -130±66μV, 26±5ms	-	(1) -417μV, 20ms	(1) ^{P0, P2} -95μV, 33ms
S_{C7}	(3) -163±34μV, 23±2ms	(3) -264±48μV, 21±3ms	(2) ^{P0, P2} -206±132μV, 21±5ms	-
S_{C8}	(2) ^{P1} 48±9μV, 30±6ms	(2) ^{P1} 65±5μV, 34±6ms	(2) ^{P1} 68±5μV, 30±6ms	(3) -125±64μV, 34±4ms
S_{Gr}	-	-	-	-
S_{BI}	-	-	-	-
S_{FAT}	(2) ^{P1} 37±26μV, 20±3ms	(2) ^{P1} 45±24μV, 16±1ms	(2) ^{P1} 64±25μV, 17±1ms	(2) ^{P1} 56±34μV, 16±1ms
	[5]	[6]	[7]	[8]
S_{C3}	(1) -37μV, 35ms	(1) -57μV, 35ms	(2) -75±43μV, 31±5ms	(2) -120±40μV, 30±4ms
S_{C7}	(1) -118μV, 18ms	(3) ^{P0, P2} -552±183μV, 31±1ms	(1) -675μV, 27ms	(1) ^{P1} 208μV, 25ms
S_{C8}	(3) ^{P1} 224±97μV, 34±5ms	(1) ^{P1} 118μV, 25ms	(1) ^{P1} 167μV, 25ms	-
S_{Gr}	-	-	-	-
S_{BI}	-	-	-	-
S_{FAT}	(1) ^{P1} 20μV, 23ms	(2) ^{P1} 25±2μV, 20±5ms	(2) ^{P1} 33±11μV, 18±3ms	(2) ^{P1} 37±16μV, 17±1ms

Patient 4

Publications

Journaux internationaux

1 : Boyer A, Ramdani S, Duffau H, Poulin-Charronnat B, Guiraud D, Bonnetblanc F. Alterations of EEG rhythms during motor preparation following awake brain surgery. *Brain Cogn.* 2018 Aug ; 125 : 45-52.

2 : Boyer A, Duffau H, Mandonnet E, Vincent M, Ramdani S, Guiraud D, Bonnetblanc F. Attenuation and delay of remote potentials evoked by direct electrical stimulation during brain surgery. *Brain Topogr.* 2019.

Conférences avec comité de lecture

1 : Boyer A, Duffau H, Vincent M, Ramdani S, Mandonnet E, Guiraud D, Bonnetblanc F. Electrophysiological Activity Evoked by Direct Electrical Stimulation of the Human Brain: Interest of the P0 Component. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018 Jul ; 2018 : 2210-2213.

Références

- Abou-Khalil, B. & Missulis, K., 2006. *Atlas of EEG & seizure semiology*. Abou-Khalil B, Misulis KE éd. Philadelphia: Butterworth-Heinemann/Elsevier.
- Accolla, E. et al., 2011. Clinical correlates of frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA). *Clin Neurophysiol.*, 122(1), pp. 27-31.
- Adrian, E., 1936. The spread of activity in the cerebral cortex. *J Physiol*, 88(2), pp. 127-161.
- Adrian, E. & Matthews, B., 1934. The interpretation of potential waves in the cortex. *J Physiol.*, 81(4), pp. 440-471.
- Almairac, F. et al., 2015. The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: a multilevel lesion study. *Brain Struct Funct.*, 220(4), pp. 1983-95.
- Andersen, S., Rapcsak, S. & Beeson, P., 2011. Cost Function Masking during Normalization of Brains with Focal Lesions: Still a Necessity?. *Neuroimage*, 53(1), pp. 78-84.
- Andraus, M. & Alves-Leon, S., 2011. Non-epileptiform EEG abnormalities: an overview. *Arq Neuropsiquiatr.*, 69(5), pp. 829-35.
- Arroyo, S. et al., 1993. Functional significance of the mu rhythm of human cortex: an electrophysiologic study with subdural electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 87(3), pp. 76-87.
- Ashburner, J., 2012. SPM: a history. *Neuroimage*, 62(2), pp. 791-800.
- Assenza, G. et al., 2015. Wakefulness delta waves increase after cortical plasticity induction. *Clin Neurophysiol.*, 126(6), pp. 1221-1227.
- Avitan, L., Teicher, M. & Abeles, M., 2009. EEG generator: a model of potentials in a volume conductor. *J Neurophysiol.*, 102(5), pp. 3046-59.
- Babloyantz, A., Salazar, J. & Nicolis, C., 1985. Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle. *Phys Lett. A*, Volume 111, pp. 152-156.
- Backus, R. & Millichap, J., 1962. The seizure as a manifestation of intracranial tumor in childhood. *Pediatrics.*, Volume 29, pp. 978-984.
- Badawy, R., Harvey, A. & Macdonell, R., 2009. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy. *J Clin Neurosci*, 16(4-3).
- Bagchi, B., Kooh, K., Selving, B. & Calhoun, H., 1961. Subtentorial tumors and other lesions: An electroencephalographic study of 121 cases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 13(2), pp. 180-192.
- Berger, H., 1929. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiat Nervenkr.*, 87(1), pp. 527-570.

- Berger, M. & Rostomily, R., 1997. Low grade gliomas: functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J Neurooncol.*, 34(1), pp. 85-101.
- Besthorn, C. et al., 1995. Parameters of EEG dimensional complexity in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 95(2), pp. 84-89.
- Besthorn, C. et al., 1997. Discrimination of Alzheimer's disease and normal aging by EEG data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 103(2), pp. 241-8.
- Bhattacharya, B., Coyle, D. & Maguire, L., 2011. A thalamo-cortico-thalamic neural mass model to study alpha rhythms in Alzheimer's disease. *Neural Netw.*, 24(6), pp. 631-45.
- Bollimunta, A., Mo, J., Schroeder, C. & Ding, M., 2011. Neuronal mechanisms and attentional modulation of corticothalamic α oscillations. *J Neurosci.*, 31(13), pp. 4935-43.
- Bonnetblanc, F., Desmurget, M. & Duffau, H., 2006. Low grade gliomas and cerebral plasticity: fundamental and clinical implications. *Med Sci (Paris)*, 22(4), pp. 389-94.
- Bonnetblanc, F. et al., 2014. Asymmetric interhemispheric excitability evidenced by event-related potential amplitude patterns after "wide-awake surgery" of brain tumours. *Exp Brain Res.*, 232(12), pp. 3907-18.
- Boyer, A. et al., 2015. Crossed cerebellar diaschisis after awake brain surgery: Can we measure pre/post operative changes on resting state fMRI data?. *IEEE/EMBS*, pp. 1032-1035.
- Boyer, A. et al., 2016. Longitudinal Changes in Cerebellar and Thalamic Spontaneous Neuronal Activity After Wide-Awake Surgery of Brain Tumors: a Resting-State fMRI Study. *Cerebellum*, 15(4), pp. 451-65.
- Boyer, A. et al., 2018. Electrophysiological Activity Evoked by Direct Electrical Stimulation of the Human Brain: Interest of the P0 Component. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pp. 2210-2213.
- Brenner, R., Reynolds CF, 3. & Ulrich, R., 1988. Diagnostic efficacy of computerized spectral versus visual EEG analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 69(2), pp. 110-7.
- Brett, M., Leff, A., Rorden, C. & Ashburner, J., 2001. Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage*, 14(2), pp. 486-500.
- Brigo, F., 2011. Intermittent rhythmic delta activity patterns. *Epilepsy Behav.*, 20(2), pp. 254-6.
- Britton, J. et al., 2016. *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children, and Infant*. Chicago: American Epilepsy Society.
- Buchan, R. et al., 1997. Regional correlations between the EEG and oxygen metabolism in dementia of Alzheimer's type. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 103(3), pp. 409-17.
- Buzsáki, G., 2004. Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat Neurosci.*, 7(5), pp. 446-51.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. & Koch, C., 2012. The origin of extracellular fields and currents: EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci.*, 13(6), pp. 407-20.

- Buzsáki, G. & Draguhn, A., 2004. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304(5679), pp. 1926-9.
- Buzsáki, G., Traub, R. & Pedley, T., 2003. *The cellular synaptic generation of EEG*. Ebersole, JS & Pedley, TA éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Cabral, J. et al., 2014. Exploring mechanisms of spontaneous functional connectivity in MEG: how delayed network interactions lead to structured amplitude envelopes of band-pass filtered oscillations. *Neuroimage*, Volume 90, pp. 423-35.
- Canavier, C., 2015. Phase-resetting as a tool of information transmission. *Curr Opin Neurobiol*, Volume 31, pp. 206-13.
- Capelle, L. et al., 2013. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg.*, 118(6), pp. 1157-68.
- Cardin, J. et al., 2009. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*, 459(7247), pp. 663-7.
- Carlino, E. et al., 2014. Nonlinear analysis of electroencephalogram in frontotemporal lobar degeneration. *Neuroreport.*, 25(7), pp. 496-500.
- Carmichael, S. & Chesselet, M., 2002. Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult. *J Neurosci.*, 22(14), pp. 6062-70.
- Carpenter, J. & Bithell, J., 2000. Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians. *Stat Med*, Volume 19, pp. 1141-1164.
- Catani, M. & Mesulam, M., 2008. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*, 44(8), pp. 953-61.
- Charras, P. et al., 2014. Functional reorganization of the attentional networks in low-grade glioma patients: a longitudinal study. *Cortex*, Volume 63, pp. 27-41.
- Claus, J. et al., 1998. Slowing on quantitative spectral EEG is a marker for rate of subsequent cognitive and functional decline in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, 12(3), pp. 167-74.
- Cobb, W., 1945. Rhythmic slow discharges in the electroencephalogram. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, pp. 65-78.
- Cobb, W., Guiloff, R. & Cast, J., 1979. Breach rhythm: the EEG related to skull defects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 47(3), pp. 251-71.
- Cochereau, J., Herbet, G. & Duffau, H., 2016. Patients with incidental WHO grade II glioma frequently suffer from neuropsychological disturbances. *Acta Neurochir. (Wien)*, 158(2), pp. 305-12.
- Cushing, H., 1909. A note upon the faradic stimulation of the postcentral gyrus in conscious patients. *Brain*, 32(1), pp. 44-53.

- Daly, D., Whelan, J., Bickford, R. & Maccarty, C., 1953. The electroencephalogram in cases of tumors of the posterior fossa and third ventricle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 5(2), pp. 203-16.
- Darlix, A. et al., 2017. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *J. Neurooncol.* , 131(3), pp. 525-546.
- De Gennaro, L. & Ferrara, M., 2003. Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev.*, 7(5), pp. 423-40.
- de Jongh, A. et al., 2003. The influence of brain tumor treatment on pathological delta activity in MEG. *Neuroimage*, 20(4), pp. 2291-301.
- de Medeiros Kanda, P., Anghinah, R., Smidh, M. & Silva, J., 2009. The clinical use of quantitative EEG in cognitive disorders. *Dement neuropsychol* , 3(3), pp. 195-203.
- De Witt Hamer, P. et al., 2012. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol.*, 30(20), pp. 2559-65.
- DeAngelis, L., 2001. New England Journal of Medicine. *New England Journal of Medicine*, 344(2), pp. 114-123.
- 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), pp. 9-21.
- Dement, W. & Kleitman, N., 1957. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 9(4), pp. 673-90.
- Denis, D., Rowe, R., Williams, A. & Milne, E., 2017. The role of cortical sensorimotor oscillations in action anticipation. *Neuroimage*, Volume 146, pp. 1102-1114.
- Desmurget, M., Bonnetblanc, F. & Duffau, H., 2007. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain*, 130(4), pp. 898-914.
- Di Gennaro, G. et al., 2003. Localizing significance of temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in drug-resistant focal epilepsy. *Clin Neurophysiol.*, 114(1), pp. 70-8.
- Doyon, B., 1992. On the existence and the role of chaotic processes in the nervous system. *Acta Biotheorica*, Volume 40, pp. 113-119.
- Duffau, H., 2001. Acute functional reorganisation of the human motor cortex during resection of central lesions: a study using intraoperative brain mapping. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70(4), pp. 506-13.
- Duffau, H., 2004. Cartographie fonctionnelle per-opératoire par stimulations électriques directes: Aspects méthodologiques. *Neurochirurgie*, 50(4), pp. 474-483.
- Duffau, H., 2005. Lessons from brain mapping in low-grade glioma surgery: insights into relationships between tumor and brain plasticity. *Lancet Neurol.*, 4(8), pp. 476-86.
- Duffau, H., 2010. Awake surgery for nonlanguage mapping. *Neurosurgery*, 66(3), pp. 523-8.
- Duffau, H., 2010. Chirurgie cérébrale en condition éveillée. *La Lettre du Neurologue*, 15(2), pp. 42-46.

- Duffau, H., 2011. *Brain Mapping: From Neural Basis of Cognition to Surgical Applications*. Duffau H. éd. New York: Springer.
- Duffau, H., 2012. Awake surgery for brain gliomas: plea for an increased involvement of anesthesiologists. *Ann Fr Anesth Reanim.*, 31(6), pp. 81-6.
- Duffau, H., 2012. Awake surgery for incidental WHO grade II gliomas involving eloquent areas. *Acta Neurochir. (Wien)*, 154(4), pp. 575-84.
- Duffau, H., 2013. *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults: Natural History, Interaction with the Brain, and New Individualized Therapeutic Strategies*. Duffau H (Ed.) éd. London: Springer.
- Duffau, H., 2014. The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics: new insights provided by serial mappings in glioma surgery. *Cortex*, Volume 58, pp. 325-37.
- Duffau, H., 2015. Stimulation mapping of white matter tracts to study brain functional connectivity. *Nat Rev Neurol.*, 11(5), pp. 255-65.
- Duffau, H. & Capelle, L., 2001. Functional recuperation after resection of gliomas infiltrating primary somatosensory fields. Study of perioperative electric stimulation. *Neurochirurgie*, 47(6), pp. 534-41.
- Duffau, H. & Capelle, L., 2004. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer*, 100(12), pp. 2622-6.
- Duffau, H. et al., 2003. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74(7), pp. 901-7.
- Duffau, H., Denvil, D. & Capelle, L., 2002. Long term reshaping of language, sensory, and motor maps after glioma resection: a new parameter to integrate in the surgical strategy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(4), pp. 511-6.
- Duffau, H., Moritz-Gasser, S. & Mandonnet, E., 2014. A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain Lang.*, Volume 131, pp. 1-10.
- Duffau, H., Sichez, J. & Lehericy, S., 2000. Intraoperative unmasking of brain redundant motor sites during resection of a precentral angioma: evidence using direct cortical stimulation. *Ann Neurol*, 47(1), pp. 132-5.
- Duffau, H. & Taillandier, L., 2015. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro Oncol.*, 17(3), pp. 332-42.
- Dugdale, D., 1993. *Essentials of electromagnetism*. New York: American Institute of Physics.
- Eckmann, J., Kamphorst, S. & Ruelle, D., 1987. Recurrence Plots of Dynamical Systems. *Europhys Lett.*, Volume 4, pp. 973-7.
- Enatsu, R. et al., 2015. Intraoperative Subcortical Fiber Mapping with Subcortico-Cortical Evoked Potentials. *World Neurosurg.*, pp. 478-83.
- Engel, A. & Singer, W., 2001. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci*, 5(1), pp. 16-25.

- Fariello, R., Orrison, W., Blanco, G. & Reyes, P., 1982. Neuroradiological correlates of frontally predominant intermittent rhythmic delta activity (FIRDA). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 54(2), pp. 194-202.
- Faure, P. & Korn, H., 1998. A new method to estimate the Kolmogorov entropy from recurrence plots: its application to neuronal signals. *Physica D*, Volume 122, pp. 265-279.
- Fell, J. & Axmacher, N., 2011. The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci.*, 12(2), pp. 105-18.
- Fell, J., Kaplan, A., Darkhovsky, B. & Röschke, J., 2000. EEG analysis with nonlinear deterministic and stochastic methods: a combined strategy. *Acta Neurobiol Exp (Wars.)*, 60(1), pp. 87-108.
- Finnigan, S., Wong, A. & Read, S., 2016. Defining abnormal slow EEG activity in acute ischaemic stroke: Delta/alpha ratio as an optimal QEEG index. *Clin Neurophysiol*, Volume 127, pp. 1452-1459.
- Fischer, M. & Löwenbach, H., 1933. Aktionsströme des Zentralnervensystems unter der Einwirkung von Krampfgiften.
- Foreman, B. & Claassen, J., 2012. Quantitative EEG for the detection of brain ischemia. *Crit Care*, 16(2), p. 216.
- Fries, P., 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci.*, 9(10), pp. 474-80.
- Garcia-Rill, E. et al., 2016 . The 10 Hz Frequency: A Fulcrum For Transitional Brain States. *Transl Brain Rhythm.*, 1(1), pp. 7-13.
- Gibbs, F., Davis, H. & Lennox, W., 1935. The electro-encephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch NeurPsych.*, 34(6), pp. 1133-1148.
- Gloor, P., Bal, G. & Schaul, N., 1977. Brain lesions that produce delta waves in the EEG. *Neurology*, 27(4), pp. 326-33.
- Goldring, S., Harding, G. & Gregorie, E., 1994. Distinctive electrophysiological characteristics of functionally discrete brain areas: a tenable approach to functional localization. *J Neurosurg*, 80(4), pp. 701-9.
- Goldring, S. et al., 1961. Direct response of human cerebral cortex. *Arch Neurol*, pp. 590-8.
- Gupta, N., Singh, S. & Stopfer, M., 2016. Oscillatory integration windows in neurons. *Nat Commun*, Volume 7, p. 13808.
- Harpale, V. & Bairagi, V., 2016. Time and frequency domain analysis of EEG signals for seizure detection: A review. *IEEE/MicroCom*.
- Hartman, A. & Lesser, R., 2017. Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields (7 ed.). *Oxford University Press*, pp. Brain Tumors and Other Space-Occupying Lesions.
- Heinrichs-Graham, E., Kurz, M., Gehringer, J. & Wilson, T., 2017. The functional role of post-movement beta oscillations in motor termination. *Brain Struct Funct.*, 222(7), pp. 3075-3086.

- Herbet, G. et al., 2013. Is the right frontal cortex really crucial in the mentalizing network? A longitudinal study in patients with a slow-growing lesion. *Cortex*, 49(10), pp. 2711-27.
- Herbet, G. et al., 2014. Inferring a dual-stream model of mentalizing from associative white matter fibres disconnection. *Brain*, 137(3), pp. 944-59.
- Herbet, G. et al., 2016. Mapping neuroplastic potential in brain-damaged patients. *Brain*, 139(3), pp. 829-44.
- Herbet, H., Lafargue, G. & Duffau, H., 2017. An atlas of neuroplastic potential in brain-damaged patients. *Med Sci (Paris)*, Volume 33, pp. 84-86.
- Hughes, S. & Crunelli, V., 2005. Thalamic mechanisms of EEG alpha rhythms and their pathological implications. *Neuroscientist*, 11(4), pp. 357-72.
- Ius, T. et al., 2011. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". *Neuroimage*, 56(3), pp. 992-1000.
- Izhikevich, E., 2007. *Dynamical systems in neuroscience*. Cambridge: The MIT Press.
- Jackson, A. & Bolger, D., 2014. The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: a review for the rest of us. *Psychophysiology*, pp. 1061-71.
- Jakola, A. et al., 2012. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA*, 308(18), pp. 1881-8.
- Jasper, H. & Carmichael, L., 1935. Electrical potentials from the intact human brain. *Science*, Volume 81, pp. 51-3.
- Jeong, J., Kim, S. & Han, S., 1998. Non-linear dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease with optimal embedding dimension. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 106(3), pp. 220-8.
- Jones, S. et al., 2009. Quantitative analysis and biophysically realistic neural modeling of the MEG mu rhythm: rhythmogenesis and modulation of sensory-evoked responses. *J Neurophysiol.*, 102(6), pp. 3554-72.
- Kampf, C., Grossmann, A., Benecke, R. & Rösche, J., 2013. Disappearance of breach rhythm heralding recurrent tumor progression in a patient with astrocytoma. *Clin EEG Neurosci.*, 44(3), pp. 237-43.
- Kandel, E., Schwartz, J. & Jessell, T., 2000. *Principles of neural science*. 4 éd. New York: McGraw-Hill.
- Kantz, H. & Schreiber, T., 2004. *Nonlinear Time Series Analysis*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Keller, C. et al., 2014. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 369(1653).
- Kennel, M., Brown, R. & Abarbanel, H., 1992. Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. *Phys Rev A*, 45(6), pp. 3403-3411.

- Kershman, J., Conde, A. & Gibson, W., 1949. Electroencephalography in differential diagnosis of supratentorial tumors. *Arch Neurol Psychiatry*, Volume 62, pp. 255-268.
- Kim, J. & Kim, S., 2016. The effects of visual stimuli on EEG mu rhythms in healthy adults. *J Phys Ther Sci.*, 28(6), pp. 1748-1752.
- Klass, D. & Daly, D., 1960. Electroencephalography in Patients with Brain Tumor. *Med Clin North Am.*, Volume 44, pp. 1041-51.
- Komori, T., 2017. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir.*, 57(7), pp. 301-311.
- Korinthenberg, R., Scheuring, B., Boos, J. & Niemeyer, C., 2002. On the origin of EEG-slowing and encephalopathy during induction treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.*, 39(6), pp. 566-72.
- Krause, F., 1909. Die operative behandlung der epilepsie. *Med. Klin*, Volume 5, pp. 1418-1422.
- Kumar, S., 2005. Asymmetric Depression Of Amplitude In Electroencephalography Leading To A Diagnosis Of Ipsilateral Cerebral Tumor. *Ann. Indian Acad. Neurol.*, 8(1), pp. 33-35.
- Kunieda, T., Yamao, Y., Kikuchi, T. & Matsumoto, R., 2015. New Approach for Exploring Cerebral Functional Connectivity: Review of Cortico-cortical Evoked Potential. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 55(5), pp. 374-82.
- Lee, H. et al., 2014. Astrocytes contribute to gamma oscillations and recognition memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 111(32), pp. 3343-52.
- Li, C. & Chou, S., 1962. Cortical intracellular synaptic potentials and direct cortical stimulation. *J Cell Comp Physiol.*, Volume 60, pp. 1-16.
- Lopes da Silva, F., 2010. *EEG: Origin and measurement*. C. Mulert & L. Lemieux éd. New York: Springer.
- Louis, D. et al., 2007. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.*, 114(2), pp. 97-109.
- Low, N., Correll, J. & Hammill, J., 1965. Tumors of the cerebral hemispheres in children. *Arch Neurol.*, Volume 13, pp. 547-554.
- Luck, S., Woodman, G. & EK, V., 2000. Event-related potential studies of attention. *Trends Cogn Sci.*, 4(11), pp. 432-440.
- Mandonnet, E. et al., 2016. Axono-cortical evoked potentials: A proof-of-concept study. *Neurochirurgie*, 62(2), pp. 67-71.
- Mandonnet, E., Taillandier, L. & Duffau, H., 2017. Preventive management of diffuse low-grade gliomas incidentally discovered: towards a policy of screening in the general population?. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 201(1), pp. 311-324.
- Mandonnet, E., Winkler, P. & Duffau, H., 2010. Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: principles, advantages and limitations. *Acta Neurochir (Wien)*, 152(2), pp. 185-193.

- Martinez-Banaclocha, M., 2018. Ephaptic Coupling of Cortical Neurons: Possible Contribution of Astroglial Magnetic Fields?. *Neuroscience*, Volume 370, pp. 37-45.
- Martinius, J., Matthes, A. & Lombroso, C., 1968. Electroencephalographic features in posterior fossa tumors in children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, Volume 25, pp. 128-139.
- Marwan, N., 2011. How to avoid potential pitfalls in recurrence plot based data analysis. *Int. J. Bifurcation Chaos*, Volume 21.
- Marwan, N. & Meinke, A., 2002. Extended Recurrence Plot Analysis and its Application to ERP Data. *Int. J. Bifurc. Chaos*, Volume 14, p. 761.
- Marwan, N., Romano, M., Thiel, M. & Kurths, J., 2007. Recurrence plots for the analysis of complex systems. *Phys. Rep.*, Volume 438, pp. 237-329.
- Matsumoto, R. et al., 2007. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain*, 130(1), pp. 181-97.
- Matsumoto, R. et al., 2004. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain*, 127(10), pp. 2316-2330.
- McCreery, D., Agnew, W., Yuen, T. & Bullara, L., 1990. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 37(10), pp. 996-1001.
- Merrill, D., Bikson, M. & JGR, J., 2005. Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *Journal of neuroscience methods*, 141(2), pp. 171-198.
- Metwally, Y., 2010. Textbook of brainmapping and quantitative EEG.
- Morita, A., Kamei, S. & Mizutani, T., 2011. Relationship between slowing of the EEG and cognitive impairment in Parkinson disease. *J Clin Neurophysiol.*, 28(4), pp. 384-7.
- Nandrino, J. et al., 1994. Decrease of complexity in EEG as a symptom of depression. *Neuroreport.*, 5(4), pp. 528-30.
- Niedermeyer, E. & Lopes da Silva, F., 1993. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*. Williams & Wilkins éd. Philadelphia: Lippincott.
- Nii, Y., Uematsu, S., Lesser, R. & Gordon, B., 1996. Does the central sulcus divide motor and sensory functions? Cortical mapping of human hand areas as revealed by electrical stimulation through subdural grid electrodes. *Neurology*, 46(2), pp. 360-7.
- O'Connor, S. & Robinson, P., 2005. Analysis of the electroencephalographic activity associated with thalamic tumors. *J Theor Biol.*, 233(2), pp. 271-86.
- O'Gorman, R. et al., 2013. Coupling between resting cerebral perfusion and EEG. *Brain Topogr.*, 26(3), pp. 442-57.
- Ojemann, G., 1993. Functional mapping of cortical language areas in adults. Intraoperative approaches. *Adv Neurol.*, 63(1), pp. 155-63.

- Ojemann, G., Ojemann, J., Lettich, E. & Berger, M., 1989. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg*, 71(3), pp. 316-26.
- Packard, N., Crutchfield, J., Farmer, J. & Shaw, R., 1980. Geometry from a time series. *Physical Review Letters*, Volume 45, pp. 712-716.
- Pallud, J. et al., 2014. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*, 137(2), pp. 449-62.
- Pallud, J. et al., 2006. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol.*, 60(3), pp. 380-3.
- Palva, S. & Palva, J., 2007. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci.*, 30(4), pp. 150-8.
- Penfield, W., 1947. Ferrier Lecture - Some observations on the cerebral cortex of man. *Biological sciences: Proceedings of the Royal Society of London*, pp. 329-347.
- Penfield, W. & Boldrey, E., 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60(1), pp. 389-443.
- Penfield, W. & Roberts, L., 1959. *Speech and Brain Mechanisms*. Princeton University Press éd. Princeton: Princeton Legacy Library.
- Penfield, W. & Theodore, R., 1953. *The cerebral cortex of man*. New York: The Macmillan Company.
- Pereda, E., Quiroga, R. & Bhattacharya, J., 2005. Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Prog Neurobiol.*, 77(1), pp. 1-37.
- Pevzner, A. et al., 2016. Making Waves in the Brain: What Are Oscillations, and Why Modulating Them Makes Sense for Brain Injury. *Front Syst Neurosci.*, 10(30).
- Pfurtscheller, G. & Lopes da Silva, F., 1999. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*, 110(11), pp. 1842-57.
- Picton, T. et al., 2000. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, 37(2), pp. 127-52.
- Pirondini, E. et al., 2017. EEG topographies provide subject-specific correlates of motor control. *Sci Rep.*, 7(1), p. 13229.
- Plaza, M., Gatignol, P., Leroy, M. & Duffau, H., 2009. Speaking without Broca's area after tumor resection. *Neurocase*, 15(4), pp. 294-310.
- Preuß, M. et al., 2015. Signs and symptoms of pediatric brain tumors and diagnostic value of preoperative EEG. *Childs Nerv Syst.*, 31(11), pp. 2051-4.
- Pritchard, W., Duke, D. & Coburn, K., 1991. Altered EEG dynamical responsivity associated with normal aging and probable Alzheimer's disease. *Dementia*, Volume 2, pp. 102-105.

- Pritchard, W. et al., 1994. EEG-based, neural-net predictive classification of Alzheimer's disease versus control subjects is augmented by non-linear EEG measures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 91(2), pp. 118-30.
- Rabiller, G. et al., 2015. Perturbation of Brain Oscillations after Ischemic Stroke: A Potential Biomarker for Post-Stroke Function and Therapy. *Int J Mol Sci*, 16(10), pp. 25605-40.
- Ramdani, S., Bouchara, F., Lagarde, J. & Lesne, A., 2016. Recurrence plots of discretetime Gaussian stochastic processes. *Physica D*, Volume 330, pp. 17-31.
- Ramdani, S., Tallon, G., Pierre Louis, B. & Blain, H., 2013. Recurrence Quantification Analysis of human postural fluctuations in older fallers and non-fallers. *Annals Biomed Eng.*, Volume 41, pp. 1713-1725.
- Ranck, J. j., 1975. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res.*, 98(3), pp. 417-40.
- Rattay, F., 1999. The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience*, 89(2), pp. 335-346.
- Rech, F., Herbet, G., Moritz-Gasser, S. & Duffau, H., 2014. Disruption of bimanual movement by unilateral subcortical electrostimulation. *Hum Brain Mapp.*, 35(7), pp. 3439-45.
- Reiher, J., Beaudry, M. & Leduc, C., 1989. Temporal intermittent rhythmic delta activity (TIRDA) in the diagnosis of complex partial epilepsy: sensitivity, specificity and predictive value. *Can J Neurol Sci.*, 16(4), pp. 398-401.
- Richard, C., 1875. The electric currents of the brain. *The british medical journal*.
- Rorden, C., Karnath, H. & Bonilha, L., 2007. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci.*, 19(7), pp. 1081-8.
- Röschke, J. & Aldenhoff, J., 1991. The dimensionality of human's electroencephalogram during sleep. *Biol Cybern.*, 64(4), pp. 307-13.
- Rossetti, A. & Vuilliémoz, S., 2016. Tumeurs intracrâniennes et crises épileptiques : prise en charge. *Rev Med Suisse*, Volume 12, pp. 844-7.
- Rowan, A., Rudolf, N. & Scott, D., 1974. EEG prediction of brain metastases. A controlled study with neuropathological confirmation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37(8), pp. 888-93.
- Sabate, M., Llanos, C., Enriquez, E. & Rodriguez, M., 2012. Mu rhythm, visual processing and motor control. *Clin Neurophysiol.*, 123(3), pp. 550-7.
- Salai Selvam, V. & Shenbaga Devi, S., 2015. Analysis of Spectral Features of EEG signal in Brain Tumor Condition. *Meas Sci Rev.*, 15(4).
- Sallard, E., Duffau, H. & Bonnetblanc, F., 2012. Ultra-fast recovery from right neglect after 'awake surgery' for slow-growing tumor invading the left parietal area. *Neurocase*, 18(1), pp. 80-90.
- Sauer, T., Yorke, J. & Casdagli, M., 1991. Embedology. *Journal of Statistical Physics*, Volume 65, p. 579.

- Schaul, N., 1998. The fundamental neural mechanisms of electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, Volume 106, pp. 101-107.
- Schaul, N., Gloor, P. & Gotman, J., 1981. The EEG in deep midline lesions. *Neurology*, Volume 31, pp. 157-167.
- Schnitzler, A. & Gross, J., 2005. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 6(4), pp. 285-96.
- Selvam, V. & Shenbagadevi, S., 2011. Brain tumor detection using scalp eeg with modified Wavelet-ICA and multi layer feed forward neural network. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, pp. 6104-9.
- Sharanreddy, M. & Kulkarni, P., 2011. Review of Significant Research on EEG based Automated Detection of Epilepsy Seizures & Brain Tumor. *J. sci. eng. res.*, 2(8).
- Silva, L., Amitai, Y. & Connors, B., 1991. Intrinsic oscillations of neocortex generated by layer 5 pyramidal neurons. *Science*, 251(4992), pp. 432-5.
- Silverman, D., 1956. Sleep as a general activation procedure in electroencephalography.. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 8(2), pp. 317-24.
- Silverman, D., 1960. Serial electroencephalography in brain tumors and cerebrovascular accidents. *Arch Neurol.*, 2(1), pp. 122-9.
- Silverman, D. & Groff, R., 1957. Brain tumor depth determination by electrographic recordings during sleep. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 78(1), pp. 15-28.
- Singer, W., 1993. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol*, Volume 55, pp. 349-74.
- Smith, J. et al., 2008. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol.*, 10(26), pp. 1338-45.
- Stam, C., 2005. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol.*, 116(10), pp. 2266-301.
- Stone, J. & Hughes, J., 2013. Early history of electroencephalography and establishment of the American Clinical Neurophysiology Society. *J Clin Neurophysiol.*, 30(1), pp. 28-44.
- Subha, D., Joseph, P., Acharya U, R. & Lim, C., 2010. EEG signal analysis: a survey. *J Med Syst.*, 34(2), pp. 195-212.
- Suffczynski, P., Kalitzin, S., Pfurtscheller, G. & Lopes da Silva, F., 2001. Computational model of thalamo-cortical networks: dynamical control of alpha rhythms in relation to focal attention. *Int J Psychophysiol.*, 43(1), pp. 25-40.
- Swisher, C., 2017. QEEG in seizure detection. *Continuous EEG Monitoring*, pp. 191-214.
- Szalisznoy, K., Silverstein, D., Duffau, H. & Smits, A., 2013. Pathological neural attractor dynamics in slowly growing gliomas supports an optimal time frame for white matter plasticity. *PLoS One*, 8(7).
- Szelies, B., Mielke, R., Kessler, J. & Heiss, W., 1999. EEG power changes are related to regional cerebral glucose metabolism in vascular dementia. *Clin Neurophysiol.*, 110(4), pp. 615-20.

- Takens, F., 1981. Detecting strange attractors in turbulence. *Dynamical Systems and Turbulence*, Volume 1, pp. 366-381.
- Tate, M. et al., 2014. Probabilistic map of critical functional regions of the human cerebral cortex: Broca's area revisited. *Brain*, 137(10), pp. 2773-2782.
- Tecchio, F. et al., 2005. Rhythmic brain activity at rest from rolandic areas in acute mono-hemispheric stroke: a magnetoencephalographic study. *Neuroimage.*, 28(1), pp. 72-83.
- Thiebaut de Schotten, M. et al., 2005. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science*, 309(5744), pp. 2226-8.
- Thiel, M. et al., 2002. Influence of observational noise on the recurrence quantification analysis. *Physica D*, Volume 171, pp. 138-152.
- Tudor, M., Tudor, L. & Tudor, K., 2005. Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography. *Acta Med Croatica.*, 59(4), pp. 307-13.
- Tukel, K. & Jasper, H., 1952. The electroencephalogram in parasagittal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 4(4), pp. 481-94.
- van Wijk, B., Willemse, R., Peter Vandertop, W. & Daffertshofer, A., 2012. Slowing of M1 oscillations in brain tumor patients in resting state and during movement. *Clin Neurophysiol.*, 123(11), pp. 2212-9.
- Varela, F., Lachaux, J., Rodriguez, E. & Martinerie, J., 2001. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*, 2(4), pp. 229-39.
- Vijayan, S. & Kopell, N., 2012. Thalamic model of awake alpha oscillations and implications for stimulus processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(45), pp. 18553-8.
- Vincent, M., 2016. *Measuring the Electrophysiological Effects of Direct Electrical Brain Stimulation during Awake Surgery of Low Grade Glioma*, Montpellier: thesis.
- Vincent, M. et al., 2017. Electrophysiological brain mapping: Basics of recording evoked potentials induced by electrical stimulation and its physiological spreading in the human brain. *Clin Neurophysiol*, 128(10), pp. 1886-1890.
- Vincent, M. et al., 2016. The difference between electrical microstimulation and direct electrical stimulation - towards new opportunities for innovative functional brain mapping?. *Rev Neurosci*, 27(3), pp. 231-58.
- Vogt, C. & Vogt, O., 1919. *Allgemeine ergebnisse unserer hirnforschung*. Leipzig: J.A. Barth.
- Walter, W., 1936. The Location of Cerebral Tumours by Electroencephalography. *Lancet*, 2(1), pp. 305-308.
- Wang, X., 2010. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol Rev*, 90(3), pp. 1195-268.
- Warman, E., Warren, M. & Durand, D., 1992. Modeling the effects of electric fields on nerve fibers: determination of excitation thresholds. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, pp. 1244-1254.

- Waternberg, N. et al., 2002. Clinical and radiologic correlates of frontal intermittent rhythmic delta activity. *J Clin Neurophysiol.*, 19(6), pp. 535-9.
- Waternberg, N. et al., 2007. Clinical correlates of occipital intermittent rhythmic delta activity (OIRDA) in children. *Epilepsia*, 48(2), pp. 330-4.
- Webber, C. & Zbilut, J., 1994. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *J Appl Physiol*, Volume 76, pp. 965-973.
- Weiller, C. & Rijntjes, M., 1999. Learning, plasticity, and recovery in the central nervous system. *Exp Brain Res.*, 128(2), pp. 134-8.
- Whalley, K., 2014. Oscillations: a dynamic role for astrocytes. *Nat Rev Neurosci.*, 15(9), p. 566.
- Whittingstall, K. et al., 2003. Effects of dipole position, orientation and noise on the accuracy of EEG source localization. *Biomed Eng Online*, 2(14).
- William, F. & Douglas, B., 1987. Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery*, 20(1), pp. 143-147.
- Williams, M., 1983. Brain tumor and other space occupying lesions. *The Electroencephalogram*.
- Wong, P., 1998. Potential fields, EEG maps, and cortical spike generators. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 106(2), pp. 138-41.
- Yamao, Y. et al., 2014. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp.*, 35(9), pp. 4345-61.
- Yordanova, Y., Moritz-Gasser, S. & Duffau, H., 2011. Awake surgery for WHO Grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection. Clinical article. *J Neurosurg.*, 115(2), pp. 232-9.
- Zbilut, J., Giuliani, A. & Webber Jr, C., 1998. Detecting deterministic signals in exceptionally noisy environments using cross-recurrence quantification. *Phys. Lett. A*, Volume 246, pp. 122-128.
- Zbilut, J. & Webber Jr, C., 1992. Embeddings and delays as derived from quantification of recurrence plots. *Physics Letters A*, Volume 171, p. 199-203.
- Zouaoui, S. et al., 2012. French brain tumor database: General results on 40,000 cases, main current applications and future prospects. *Neurochirurgie*, 58(1), pp. 4-13.