



**HAL**  
open science

# Étude Électrophysiologique en Stéréo-Électroencéphalographie (SEEG) de la Connectivité Fonctionnelle Inter-Ictale dans les Épilepsies Focales Pharmacorésistantes : le modèle des Malformations du Développement Cortical

Stanislas Lagarde

► **To cite this version:**

Stanislas Lagarde. Étude Électrophysiologique en Stéréo-Électroencéphalographie (SEEG) de la Connectivité Fonctionnelle Inter-Ictale dans les Épilepsies Focales Pharmacorésistantes : le modèle des Malformations du Développement Cortical. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01873616

**HAL Id: dumas-01873616**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01873616>**

Submitted on 13 Sep 2018

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

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

**Etude Electrophysiologique en Stéréo-Electroencéphalographie  
(SEEG) de la Connectivité Fonctionnelle Inter-Ictale dans les  
Epilepsies Focales Pharmacorésistantes : le modèle des Malformations  
du Développement Cortical**

**T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 6 Octobre 2017**

**Par Monsieur Stanislas LAGARDE**

**Né le 3 février 1989 à Briançon (05)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur BARTOLOMEI Fabrice</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Docteur (MCU-PH) TREBUCHON Agnès</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur GUYE Maxime</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur BENAR Christian</b>	<b>Assesseur</b>

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI

**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Responsable administratif :**

- \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- \* Intérieur : Joëlle FAVREGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge  
ALDIGHERI René  
ALLIEZ Bernard  
AQUARON Robert  
ARGEME Maxime  
ASSADOURIAN Robert  
AUTILLO-TOUATI Amapola  
BAILLE Yves  
BARDOT Jacques  
BARDOT André  
BERARD Pierre  
BERGOIN Maurice  
BERNARD Dominique  
BERNARD Jean-Louis  
BERNARD Pierre-Marie  
BERTRAND Edmond  
BISSET Jean-Pierre  
BLANC Bernard  
BLANC Jean-Louis  
BOLLINI Gérard  
BONGRAND Pierre  
BONNEAU Henri  
BONNOIT Jean  
BORY Michel  
BOURGEADE Augustin  
BOUVENOT Gilles  
BOUYALA Jean-Marie  
BREMOND Georges  
BRICOT René  
BRUNET Christian  
BUREAU Henri  
CAMBOULIVES Jean  
CANNONI Maurice  
CARTOUZOU Guy  
CAU Pierre  
CHAMLIAN Albert  
CHARREL Michel  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
MM GALLAIS Hervé  
GAMERRE Marc  
GARCIN Michel  
GARNIER Jean-Marc  
GAUTHIER André  
GERARD Raymond  
GEROLAMI-SANTANDREA André  
GIUDICELLI Roger  
GIUDICELLI Sébastien  
GOUDARD Alain  
GOUIN François  
GRISOLI François  
GROULIER Pierre  
HADIDA/SAYAG Jacqueline  
HASSOUN Jacques  
HEIM Marc  
HOUEL Jean  
HUGUET Jean-François  
JAQUET Philippe  
JAMMES Yves  
JOUVE Paulette  
JUHAN Claude  
JUN Pierre  
KAPHAN Gérard  
KASBARIAN Michel  
KLEISBAUER Jean-Pierre  
LACHARD Jean  
LAFFARGUE Pierre  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul  
MICHOTEY Georges  
MILLET Yves  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard

COULANGE Christian  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DEVIN Robert  
DEVRED Philippe  
DJIANE Pierre  
DONNET Vincent  
DUCASSOU Jacques  
DUFOUR Michel  
DUMON Henri  
FARNARIER Georges  
FAVRE Roger  
FIECHI Marius  
FIGARELLA Jacques  
FONTES Michel  
FRANCOIS Georges  
FUENTES Pierre  
GABRIEL Bernard  
GALINIER Louis

MONGES André  
MONGIN Maurice  
MONTIES Jean-Raoul  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel

MM POYEN Danièle  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc

UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
VIGOUROUX Robert  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les  
Professeurs  
DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les  
Professeurs  
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les  
Professeurs  
O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les  
Professeurs  
P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les  
Professeurs  
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président  
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les  
Professeurs  
A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les  
Professeurs  
H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)

S. REFSUM (Norvège)

**1982**

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

**1985**

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

**1986**

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

**1987**

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

**1988**

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

**1989**

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les  
Professeurs

D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les  
Professeurs

C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les  
Professeurs

O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les  
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les  
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les  
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les  
Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

**EMERITAT****2013**

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

**2014**

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
------------------	-----------------	------------

M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
<i>ALESSANDRINI Pierre</i>		
<i>Surnombre</i>	<i>CHAUVEL Patrick Surnombre</i>	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
<i>AUFFRAY Jean-Pierre</i>		
<i>Surnombre</i>	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René

BERDAH Stéphane  
BERLAND Yvon  
BERNARD Jean-Paul

BEROUD Christophe  
BERTUCCI François  
BLAISE Didier

BLIN Olivier  
BLONDEL Benjamin  
BONIN/GUILLAUME Sylvie  
BONELLO Laurent  
BONNET Jean-Louis  
*BOTTA Alain Surnombre*  
BOTTA/FRIDLUND Danielle

BOUBLI Léon  
BOYER Laurent  
BREGEON Fabienne  
BRETTELL Florence  
BROUQUI Philippe

BRUDER Nicolas  
BRUE Thierry  
BRUNET Philippe  
BURTEY Stéphane  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier  
CASANOVA Dominique  
CASTINETTI Frédéric  
CECCALDI Mathieu  
CHABOT Jean-Michel  
CHAGNAUD Christophe  
CHAMBOST Hervé  
CHAMPSAUR Pierre  
CHANEZ Pascal  
CHARAFFE-JAUFFRET  
Emmanuelle  
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques  
NICOLLAS Richard  
OLIVE Daniel  
OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PAUT Olivier  
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIARROUX Renaud  
PIERCECCHI/MARTI Marie-  
Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François

DODDOLI Christophe  
DRANCOURT Michel  
DUBUS Jean-Christophe

DUFFAUD Florence  
DUFOUR Henry  
DURAND Jean-Marc

DUSSOL Bertrand  
ENJALBERT Alain  
EUSEBIO Alexandre  
FAKHRY Nicolas  
FAUGERE Gérard  
FELICIAN Olivier  
FENOLLAR Florence

FIGARELLA/BRANGER Dominique  
FLECHER Xavier  
FOURNIER Pierre-Edouard  
FRAISSE Alain Disponibilité  
*FRANCES Yves Surnombre*

FRANCESCHI Frédéric  
FUENTES Stéphane  
GABERT Jean  
GAINNIER Marc  
GARCIA Stéphane  
GARIBOLDI Vlad  
GAUDART Jean  
GENTILE Stéphanie  
GERBEAUX Patrick  
GEROLAMI/SANTANDREA René  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine  
GIORGI Roch  
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine  
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
*RIDINGS Bernard Surnombre*  
ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
SAMBUC Roland  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole

*SASTRE Bernard Surnombre*  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric

LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
*LE TREUT Yves-Patrice*  
*Surnombre*  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-  
Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
*MARANINCHI Dominique*  
*Surnombre*  
*MARTIN Claude Surnombre*  
MATONTI Frédéric  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN  
Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MOAL Valérie  
MONCLA Anne  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean  
NICCOLI/SIRE Patricia  
NICOLAS DE LAMBALLERIE  
Xavier  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal  
THUNY Franck  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

POUGET Jean Surnombre  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine

SEITZ Jean-François  
SERRATRICE Jacques  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia  
BURKHART Gary

### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER**

ACHARD Vincent  
ANDRE Nicolas  
ANGELAKIS Emmanouil  
ATLAN Catherine

FABRE Alexandre  
FOUILLOUX Virginie  
FRERE Corinne  
GABORIT Bénédicte

MOTTOLA GHIGO Giovanna  
NGUYEN PHONG Karine  
NINOVE Laetitia  
NOUGAIREDE Antoine

BACCINI Véronique  
BARTHELEMY Pierre  
BARTOLI Christophe  
BEGE Thierry  
BELIARD Sophie  
BERBIS Julie  
BERGE-LEFRANC Jean-Louis  
BEYER-BERJOT Laura  
BOUCRAUT Joseph  
BOULAMERY Audrey  
BOULLU/CIOCCA Sandrine  
BUFFAT Christophe  
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise  
CAMILLERI Serge  
CARRON Romain  
CASSAGNE Carole

CHAUDET Hervé  
COZE Carole  
*DADOUN Frédéric (disponibilité)*  
DALES Jean-Philippe  
DAUMAS Aurélie  
DEGEORGES/VITTE Joëlle  
DEL VOLGO/GORI Marie-José  
DELLIAUX Stéphane  
DESPLAT/JEGO Sophie  
*DEVEZE Arnaud Disponibilité*  
DUFOUR Jean-Charles  
EBBO Mikaël

GASTALDI Marguerite  
GAUDY/MARQUESTE Caroline  
GELSI/BOYER Véronique  
GIUSIANO Bernard  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie  
GOURIET Frédérique  
GRAILLON Thomas  
GREILLIER Laurent  
GRISOLI Dominique  
GUIDON Catherine  
HAUTIER/KRAHN Aurélie  
HRAIECH Sami  
JOURDE CHICHE Noémie  
KASPI-PEZZOLI Elise  
KRAHN Martin  
L'OLLIVIER Coralie

LABIT-BOUVIER Corinne  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina  
LAGIER Aude  
LAGIER Jean-Christophe  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude  
LEVY/MOZZICONACCI Annie  
LOOSVELD Marie  
MANCINI Julien  
MARY Charles  
MASCAUX Céline  
MAUES DE PAULA André  
MILLION Matthieu

LOUDIN Claire  
OVAERT Caroline  
PAULMYER/LACROIX Odile  
PERRIN Jeanne  
RANQUE Stéphane  
REY Marc  
ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée  
ROBERT Philippe  
SABATIER Renaud  
SARI-MINODIER Irène  
SARLON-BARTOLI Gabrielle  
SAVEANU Alexandru  
SECQ Véronique  
SOULA Gérard  
TOGA Caroline  
TOGA Isabelle  
TREBUCHON/DA FONSECA  
Agnès  
TROUSSE Delphine  
VALLI Marc  
VELLY Lionel  
VELY Frédéric  
VION-DURY Jean  
ZATTARA/CANNONI Hélène

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (*mono-appartenant*)**

ABU ZAINEH Mohammad  
BARBACARU/PERLES T. A.  
BERLAND/BENHAIM Caroline  
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite  
octobre 2016)  
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise  
BOYER Sylvie  
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît  
LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise  
MARANINCHI Marie  
  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky  
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte  
POGGI Marjorie  
RUEL Jérôme

STEINBERG Jean-Guillaume  
THOLLON Lionel  
THIRION Sylvie

### **MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

**PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES –  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
(mono-appartenants)**

<b>ANATOMIE 4201</b>	<b>ANTHROPOLOGIE 20</b>
----------------------	-------------------------

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)

LE CORROLLER Thomas (PU-PH)

PIRRO Nicolas (PU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)

DANIEL Laurent (PU-PH)

FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)

GARCIA Stéphane (PU-PH)

XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)

GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)

LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)

MAUES DE PAULA André (MCU-PH)

SECQ Véronique (MCU-PH)

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

CHARREL Rémi (PU PH)

DRANCOURT Michel (PU-PH)

FENOLLAR Florence (PU-PH)

FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)

LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)

RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)

GOURIET Frédérique (MCU-PH)

NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)

NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)

DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )

MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)

AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) *Surnombre*

BRUDER Nicolas (PU-PH)

KERBAUL François (PU-PH)

LEONE Marc (PU-PH)

MARTIN Claude (PU-PH) *Surnombre*

MICHEL Fabrice (PU-PH)

MICHELET Pierre (PU-PH)

PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)

ENJALBERT Alain (PU-PH)

GABERT Jean (PU-PH)

GUIEU Régis (PU-PH)

OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)

MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)

SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE  
MEDICALE 5405**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie  
(MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François  
(PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

DEHARO Jean-Claude (PU-  
PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

*FRAISSE Alain (PU-PH)*

*Disponibilité*

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRANCESCHI Frédéric (PU-  
PH)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVÉRIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER BERJOT Laura  
(MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPÉRO Jean-Robert (PU-  
PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)

BLONDEL Benjamin (PU-PH)

CURVALE Georges (PU-PH)

FLECHER Xavier (PU PH)

PARRATTE Sébastien (PU-PH)

ROCHWERGER Richard (PU-PH)

TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH)  
Surnombre

GUYS Jean-Michel (PU-PH)

JOUE Jean-Luc (PU-PH)

LAUNAY Franck (PU-PH)

MERROT Thierry (PU-PH)

VIEHWEGER Heide Elke  
(PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)

CHINOT Olivier (PU-PH)

COWEN Didier (PU-PH)

DUFFAUD Florence (PU-PH)

GONCALVES Anthony (PU-PH)

HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)

MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre

SALAS Sébastien (PU-PH)

VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-  
PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE  
5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)

GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE  
5103**

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ;  
BRÛOLOGIE 5004**

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-  
PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CASANOVA Dominique (PU-PH)

LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE  
5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)

PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

SEITZ Jean-François (PU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ;  
ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-  
PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-  
PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René  
(PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
LAUGIER René (PU-PH)

VITTON Véronique (PU-PH)

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BEROUD Christophe (PU-PH)

BERBIS Philippe (PU-PH)

GROB Jean-Jacques (PU-PH)

RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)

MONCLA Anne (PU-PH)

SARLES/PHILIP Nicole  
(PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-  
PH)

TOGA Caroline (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES  
METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-  
PH)

BRUE Thierry (PU-PH)

CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET  
PREVENTION 4601**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)

BOYER Laurent (PU-PH)

CHABOT Jean-Michel (PU-PH)

GENTILE Stéphanie (PU-PH)

SAMBUC Roland (PU-PH)

THIRION Xavier (PU-PH)

BOUBLI Léon (PU-PH)

BRETELLE Florence (PU-PH)

CARCOPINO-TUSOLI Xavier  
(PU-PH)

COURBIERE Blandine (PU-PH)

CRAVELLO Ludovic (PU-PH)

D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI

Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR

Bénédicte (MCF)(06ème section)

TANTI-HARDOUIN Nicolas  
(PRAG)

**IMMUNOLOGIE  
4703**

**HEMATOLOGIE ;  
TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)

MEGE Jean-Louis (PU-PH)

OLIVE Daniel (PU-PH)

VIVIER Eric (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)

COSTELLO Régis (PU-PH)

CHIARONI Jacques (PU-PH)

GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)  
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)  
FRERE Corinne (MCU-PH)  
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

#### MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe  
(MCU-PH)  
MILLION Matthieu (MCU-PH)

#### MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

#### MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
DELARQUE Alain (PU-PH)

FRANCES Yves (PU-PH)  
Surnombre **MEDECINE ET  
SANTE AU TRAVAIL 4602**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

ROSSI Pascal (PU-PH)

*BOTTA Alain (PU-PH)*  
*Surnombre*  
LEHUCHER/MICHEL Marie-  
Pascale (PU-PH)

SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

*SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité*

BERGE-LEFRANC Jean-  
Louis (MCU-PH)  
SARI/MINODIER Irène (MCU-  
PH)

EBBO Mikael  
(MCU-PH)

#### NEPHROLOGIE 5203

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)  
BRUNET Philippe (PU-PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
MOAL Valérie (PU-PH)  
JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

<b>NUTRITION 4404</b>	<b>NEUROCHIRURGIE 4902</b>
-----------------------	----------------------------

DARMON Patrice (PU-PH)  
RACCAH Denis (PU-PH)  
VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)  
FUENTES Stéphane (PU-PH)  
REGIS Jean (PU-PH)  
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)  
BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

<b>OPHTALMOLOGIE 5502</b>
---------------------------

<b>NEUROLOGIE 4901</b>
------------------------

<b>ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)</b>
---

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
FELICIAN Olivier (PU-PH)  
PELLETIER Jean (PU-PH)  
POUGET Jean (PU-PH)  
Surnombre

DENIS Danièle (PU-PH)  
HOFFART Louis (PU-PH)  
MATONTI Frédéric (PU-PH)  
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
NICOLLAS Richard (PU-PH)  
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

*DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité*

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -**

**PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
FAUGERE Gérard (PU-PH)  
MICALLEF/ROLL Joëlle  
(PU-PH)  
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey  
(MCU-PH)  
VALLI Marc (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

DESSEIN Alain (PU-PH)  
PIARROUX Renaud  
(PU-PH)  
CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
MARY Charles (MCU-PH)  
RANQUE Stéphane (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)

**PEDIATRIE 5401**

CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
SARLES Jacques (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

ANDRE Nicolas (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
FABRE Alexandre (MCU-PH)  
OUDIN Claire (MCU-PH)  
OVAERT Caroline (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGEON Fabienne (PU-PH)  
*CHAUVEL Patrick (PU-PH)*  
*Surnombre*  
JOLIVET/BADIER Monique (PU-  
PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-  
PH)  
*DADOUN Frédéric (MCU-PH)*  
*(disponibilité)*  
DEL VOLGO/GORI Marie-José  
(MCU-PH)  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès  
(MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)  
 BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)  
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF)  
 (66ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)  
 MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804****REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)  
 HRAIECH Sami (MCU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 BARTOLIN Robert (PU-PH) *Surnombre*

VILLANI Patrick (PU-PH)  
 DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204****RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS

*« Il faut tout un village pour élever un enfant »*

Proverbe Africain

Ainsi cette thèse, dérisoire symbole du long parcours, inachevé, de ma formation médicale, neurologique, épiléptologique, humaine, ..., n'aurait pas été possible sans vous.

Merci à vous, mes « maitres » qui m'accompagnez au quotidien et faites de l'épileptologie marseillaise une alliance unique de compétence et d'humanité.

A Fabrice Bartolomei, pour m'avoir guidé ces dernières années avec bienveillance et pédagogie, pour entretenir quasi quotidiennement notre curiosité intellectuelle, pour instiller un peu chaque jour de cette philosophie qui manque tant à notre époque, pour ses qualités humaines et enfin sa disponibilité constante dans les moments de besoin.

A Agnès Trebuchon, pour sa pédagogie passionnée et sans horaire ! son dévouement au chevet des patients où elle nous pousse à dépasser nos limites pour leur bénéfice, son énergie positive et sa bonne humeur constante, son attention au bien être de chacun, son apprentissage en diplomatie, ses gouters chocolatés et enfin ses qualités cinématographiques !

A Christian Benar, pour m'avoir accueilli dans son équipe de recherche et me guider dans le parcours de la thèse de science avec une alliance de rigueur intellectuelle, questionnement scientifique poussé, bonne humeur et créativité débordante en termes de projet de recherche !

A Maxime Guye, pour sa relecture attentive et précieuse de ce travail, pour avoir entretenu ma curiosité sur la connectivité par ses travaux en imagerie et ses remarques lors de nos discussions, pour sa sympathie et son humour au quotidien.

A Aileen McGonigal, dont la gentillesse (envers l'équipe et les patients) n'a d'égal que sa rigueur clinique et scientifique, pour sa disponibilité et son enseignement en clinique et pour son aide précieuse dans la plupart de mes travaux épileptologiques jusqu'à présent.

A Lisa Vaugier, qui fut la première à me faire découvrir le fantastique univers de l'épileptologie lors de nos gardes communes, qu'ai-je bien fait de suivre tes conseils !

A Francesca Bonini et Martine Gavaret pour leur enseignement au quotidien lors de mes derniers semestres.

A l'ensemble de l'équipe médico-chirurgical et adulto-pédiatrique, pour leur investissement dans cette belle aventure qu'est l'épileptologie marseillaise : Mathieu Milh, Romain Carron, Nathalie Villeneuve, Didier Scavarda, Anne Lépine, Sandrine Aubert, Geraldine Daquin, Daniella Penarolli, Michel Cermolacce, Constanza Dalvit.

Merci à vous, l'équipe d'épileptologie, pour faire de ce service un petit îlot de « mieux être » au sein de l'APHM ! : Muriel, Cathy, Mireille, Muriel, Michelle, Anna, Dominique, Claudie, Pascale, Elodie, Emilie, Nathalie.

Merci à vous la « MEG Team », vous qui m'avez sorti de bien des galères durant ma thèse ! avec qui j'ai grand plaisir à partager le bureau du fond pour nos discussions pas que scientifiques !

Nico', le débogueur/codeur fou ! car sans toi cette thèse ne serait pas ce qu'elle est ! merci pour ta stimulation intellectuelle revigorante ! mais aussi pour avoir construit un ordinateur en carton ! soutenir coûte que coûte l'esprit alsacien (sans savoir cuisiner une choucroute) ! tous les bons moments en congrès et ailleurs !

Fra, pour ta sympathie à toute épreuve, ta bonne humeur contagieuse, ton accent italien indéfectible (« jean est jeune ! »), et n'oublions pas ton récent talent cinématographique.

Sam', car c'est toujours un bonheur de débarquer pour t'annoncer un bug dans Gardel ! et que tes t-shirts sont impayables ! bref que c'est un bonheur de travailler avec toi !

Bruno Colombet, pour avoir pas mal débogué de codes/logiciels/scripts essentiels aux résultats de cette thèse. Bernard Giusiano pour son indéfectible aide dans le monde ardu

des statistiques. Aux autres collègues de l'équipe : Sophie Chen et Jean-Michel Badier. Aux intrus du premier bureau ! : Benjamin Morillon et Danielle Schon (ses qualités d'analyses scientifiques et sa capacité à prendre le recul intellectuel crucial en recherche sont un modèle).

Merci à vous, mes amis du « YES » grâce à qui la formation théorique épiléptologique n'a jamais été aussi chouette : Claire, Hanna, Muriel, Maxime, Julien.

Merci à vous chers « maitres » qui m'avez accompagné tout au long de ma formation neurologique : Pr Attarian, Pr Audoin, Pr Azulay, Pr Ceccaldi, Pr Chabrol, Pr Chinot, Pr Eusebio, Pr Felician, Pr Guedj, Pr Pelletier, Pr Pouget, Dr Arquiliere, Dr Barrié, Dr Battaglia, Dr Campana, Dr Caietta, Dr Crespy, Dr Delmont, Dr Donnet, Dr Durante, Dr Fluchere, Dr Gallard, Dr Gautier, Dr Kaphan, Dr Koric, Dr Laksiri, Dr Limousin, Dr Milandre, Dr Rico, Dr Testard, Dr Verschieren, Dr Witjas, Dr Zendjidjian.

Et plus particulièrement :

Au Dr Matta pour sa bienveillance et son accompagnement lors de mon grand plongeon dans le monde de l'internat.

Au Dr Franques pour son humour ravageur, sa relation aux patients et sa sympathie.

Aux Dr Brosset, Pr Sagui, Dr Bregigeon pour leur sympathie à mon égard lors de mon stage d'initiation à la neurologie « militaire », et au staff d'œnologie !

Merci à vous, anciens co-internes devenus grands ! pour m'avoir accompagné lors de mon internat : Aude, Aude-marie, Caroline, Clémence, Emilie, Marion, Manu & Manu.

Merci à vous, co-internes qui avez égaillé mes divers stages hospitaliers : Gazzo', Jean-Philippe, Justine, Emilie, Sofiene, Natalia, Laureline, Manon, Aurore, Julie, Marie, Assia, Mouna, Théo, Clara, Cécile, Eugénie, Agnès, Yucel.

Merci à vous, co-internes qui n'ont pas égaillé mes stages hospitaliers mais plutôt les réunions/soirées de DES ! : Cyril, Stéphane, Ludivine, Pierre, Sarah, Charline, Etienne, Noëlle.

Merci à vous, mes amis avec qui j'ai partagé autant les heures difficiles que les joyeuses de nos études de médecine : Benoit, Marion, Fred, Jérémie, Alexandre, Fanny, Flavie, Marie, Sandrine, Charly, Cloé, JP, Edgar.

A l'ensemble des équipes paramédicales que j'ai pu côtoyer, car j'ai aussi beaucoup appris à leur contact.

Enfin, aux patients car c'est grâce à eux et pour eux que je pratique la médecine et cherche à progresser.

*« L'amitié double les joies et réduit de moitié les peines. »*

Francis Bacon

*« De tout ce que la sagesse procure en vue du bonheur, le plus important est la possession de l'amitié »*

Epicure

Merci à vous, mes amis qui avez rendu si agréable ces années d'internat :

Hanna, le meilleur d'entre nous (j'en suis contraint à reprendre ta formule !), tu allies à un rare point humanité et compétence, je suis heureux d'être ton ami et de partager nos moments hors de l'hôpital.

Boris, pour ton subtil alliage de tchatte quasi marseillaise ! tes talents mixologique/œnologique, ton tempérament passionné autant concernant la botanique, que la torrédaction ou encore la psychopharmacologie (ah, la myrtazapine !).

Elsa, pour ta spontanéité et ta franchise à toute épreuve, pour tes talents pâtisseries, j'espère que le meilleur est à venir pour toi.

Gaëlle, pour avoir passé de si bons moments ensemble depuis mon semestre à Laveran, ton énergie débordante, ta bonne humeur contaminante, ton inénarrable accent du sud-ouest, ta passion œnologique et gastronomique, ont créé de superbes soirées (au FJ5C, chez toi, chez nous, ...) !

Erwan, pour tous les très bons moments partagés, depuis la neuro-immunologie, en passant par les soirées vins/charcut'/fromage chez toi, les soirées musicales du FJ5C, en passant par le théâtre sylvain et jusqu'au gamelan balinaï ! pour ton énergie sympathique et débordante !

Dr Etetovitch', pour avoir eu la chance de partager un peu ta trajectoire hors-norme ! (Bon vent pour tes nouvelles aventures)

Dr Carvelovitch, le plus neurologue des réanimateurs internistes ! pour les fous rires en stage et en dehors et tes performances festives. Que de bons moments vécus !

Dieg', pour avoir soigné ma phobie des enfants de moins de 1an lors de mon semestre en pédiatrie, ton humour infatigable, et tous ces bons moments partagés.

Sylvain, que j'ai appris à connaître avec plaisir au fil de mon internat.

Emeline pour m'avoir, la première, guidé dans la recherche médicale, pour avoir maintenu ma motivation lorsqu'elle flanchait, et continuer à me stimuler encore et toujours en ce sens, j'espère poursuivre encore longtemps notre collaboration.

Amandine, pour m'avoir guidé de manière rassurante lors de mon début d'internat, son idée géniale de me transmettre son engouement de l'époque pour l'épileptologie, son amitié actuelle. Je te souhaite plein de bonnes choses dans ton paradis haut-alpin !

Isabelle, qui m'a toujours accompagné bienveillamment depuis mon début d'internat et pour notre soutien mutuel dans nos longs parcours parfois difficiles.

Merci à vous, mes amis qui partagez les excellents moments de ma vie personnelle

Simon, pour ton amitié durable et sincère même à distance, pour tous ces moments d'échange sur nos passions communes tant musicale, que littéraire, cinématographique ou gastronomique, et nos vécus. Rares sont les personnes avec qui je peux partager autant de choses !

Sébastien pour ta longue et fidèle amitié, ton initiation au running nocturne dans les ruelles de Notre-Dame, à l'escalade, ton humour, ta gentillesse et le tout en musique ! nos singularités sont incroyablement proche et je l'espère encore pour longtemps !

Ugo pour ta sincère amitié qui n'a d'égale que ton humour ravageur ! -> seul chirurgien thoracique cadarachien spécialiste du scorbut ! pour ta maîtrise incontestée du drapeau grenoblois ! tes cocktails mexicains ! ta passion pour la slack aquatique ! avoir fait le tour du Viso avec un seul genou en nous enseignant la survie en milieu hostile ! j'en passe et des meilleurs ! bref être un créateur inénarrable de bons moments !!

Thib' & Chougni : le duo de choc avec qui j'ai vécu tellement d'expériences ! des soirées marseillaises, aux randonnées alpines, en passant par les virées barcelonaise et pragoise, votre mélange de flegme et d'humour est un bonheur que j'espère encore vivre très souvent à l'avenir.

Nico', je t'ai découvert lors de ton passage en neuro en D4 et depuis je n'ai pas été déçu ! ton énergie débordante est une surprise perpétuelle : qui mieux que toi pense que la baignade / ascension de la Sainte-Victoire se fait mieux de nuit sous la pluie en novembre ?! est un animateur de soirée infatigable (sacré pipeau nasal !) ! fais passer la plupart des sorties trails dans les calanques par des grottes improbables, etc, etc ... J'espère partager encore longtemps ta « folie » et ta gentillesse !

Philippe, pour ton humour ravageur si agréable aux pieds des voies ou en soirée !

Aux amis du basket : Jérôme, Martin, Mathieu, Lagdar, Max, Benji, Thib' ; peu importe vos soutiens +/- appropriés à certaines équipes, vous m'avez régalié pas mal de jour sur le bitume de Jean Bouin et pas mal de soirées durant les playoffs, et vous êtes les seules personnes à m'avoir suggéré de réviser la LCA en regardant les finales NBA à l'heure américaine !!

A la fine équipe des grimpeurs qui m'accompagnent dans mes moments « d'évasion verticale », vous qui maîtrisez autant la tchatte que le pique-nique au pied des voies (à défaut des dévers sur réglettes !), pour toutes les excellentes sorties que nous avons faites et que nous ferons : Bast', Lolo, Ugo, Philippe, Tim, Diego, Jaja, Kevin, Lea, Laure, Benoit.

Aux *traileurs fous* avec qui les calanques ne sont que découvertes toujours renouvelées : Nico', Julien (qui maîtrise la course en montée avec discussion scientifique !).

*« Comment imaginer ce que seraient nos vies, sans l'illumination des vies des autres ? »*

James Salter

On dit souvent qu'on ne choisit pas sa famille, j'ai eu énormément de chance dans ce non choix ! Je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui sans vous.

A ma mère et à mon père, qui m'avez enseigné une certaine vision de la vie dont je profite aujourd'hui. Pour m'avoir ouvert à de multiples centres d'intérêt et éveillé ma curiosité. Enfin pour tous vos sacrifices pour moi, j'espère que mon parcours en sera digne.

A mon frère, mon compagnon de route privilégié depuis le début.

A ma grand-mère, pour son attention constante et ses sacrifices lors de mes premières années de médecine, que je n'aurai probablement pas réussi sans elle.

A mon oncle et ma tante, pour avoir notamment instillé insidieusement et profondément la musique dans ma vie, et pour toutes les bonnes choses que nous pouvons partager.

A ma sœur et son compagnon, mon neveu et ma nièce. A ma belle-famille qui me faites le plaisir d'être là ce soir.

Je dédie cette thèse à mon grand-père, parti trop tôt pour voir l'aboutissement de ce qu'il a semé dans mon esprit, pour avoir été si important dans l'émergence de ma passion scientifique. J'espère que ce travail t'aurait rendu fier !

*« Ce qui se passe entre deux être est aussi important que ces deux êtres eux-mêmes »*

François Cheng

Merci à toi, Morgane pour la relecture attentive de cette thèse. Rien de ma vie actuelle ne serait pareil sans toi, mais les mots exprimeront mal ce qui nous unie et ne sont pas nécessaires. Merci à toi, pour faire jour après jour ce petit bout de chemin, qu'est la vie, avec moi !

## TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 – INTRODUCTION .....	6
CHAPITRE 2 – LA CONNECTIVITE CEREBRALE .....	8
Une brève histoire de notre conception du cerveau .....	8
Une connectivité multi-échelles.....	11
Les différents types de connectivité .....	15
Notion de directionnalité .....	17
La Connectivité Structurale .....	18
La Connectivité Fonctionnelle .....	20
<i>Type de données utilisées</i> .....	20
<i>Type d'analyses réalisées</i> .....	21
<i>La corrélation non-linéaire <math>h^2</math></i> .....	25
Connectivité et Réseaux : l'approche de la théorie des graphes .....	29
CHAPITRE 3 – LES RESEAUX DES EPILEPSIES FOCALES PHARMACORESISTANTES .....	43
Les épilepsies focales pharmacorésistantes.....	43
Le bilan pré-chirurgical des épilepsies focales pharmacorésistantes.....	45
Le modèle des malformations du développement cortical.....	47
La stéréo-électro-encéphalographie (SEEG).....	52
Les réseaux de l'épilepsie.....	55
<i>Le réseau de la zone épileptogène</i> .....	55
<i>Le réseau de la zone de propagation</i> .....	59
<i>Le réseau sémiogène</i> .....	61
<i>Le réseau de la zone irritative (des pointes)</i> .....	62
CHAPITRE 4 – LES MODIFICATIONS DES RESEAUX CEREBRAUX INDUITES PAR L'EPILEPSIE.....	64
Connectivité fonctionnelle en IRMf dans l'épilepsie.....	64
Relation connectivité en IRMf et en SEEG.....	66
Connectivité structurelle en IRM dans l'épilepsie.....	66
Relation structure-fonction en IRM .....	67
Connectivité fonctionnelle en EEG & MEG.....	68
Connectivité fonctionnelle en EEG intracrânien .....	68
CHAPITRE 5 - PROBLEMATIQUE & OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL .....	71
CHAPITRE 6 - ARTICLE SCIENTIFIQUE .....	75
INTRODUCTION .....	76
METHODES .....	78
<i>Sélection des patients</i> .....	78
<i>Enregistrements SEEG</i> .....	79
<i>Définition des zones</i> .....	80
<i>Analyses de connectivité fonctionnelle</i> .....	80
<i>Analyses statistiques</i> .....	83
RESULTATS .....	84
<i>Population</i> .....	84
<i>Force de couplage</i> .....	86
<i>Centralité</i> .....	87
<i>Directionnalité</i> .....	88
<i>Association/Corrélation avec les variables cliniques</i> .....	90
<i>Association avec le pronostic post-chirurgical</i> .....	90

DISCUSSION .....	92
<i>Les zones épileptogène et de propagation ont une connectivité fonctionnelle augmentée</i> .....	93
<i>Les structures de la zone épileptogène ont un couplage préférentiel d'abord entre elles, ensuite avec celles de la zone de propagation</i> .....	94
<i>Directionnalité</i> .....	95
<i>Centralité Intermédiaire</i> .....	95
<i>Comparaison avec les données IRM</i> .....	96
<i>L'extension de l'augmentation de la connectivité fonctionnelle est associée à un pronostic post-chirurgical défavorable</i> .....	98
REMERCIEMENTS .....	101
FINANCEMENT .....	101
MATERIEL SUPPLEMENTAIRE .....	102
CHAPITRE 7 – DISCUSSION ET PERSPECTIVES .....	112
CHAPITRE 8 – CONCLUSION .....	125
ANNEXE 1 .....	126
Caractéristiques histologiques des dysplasies corticales focales .....	126
ANNEXE 2 .....	129
Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs du système nerveux central de 2016 .....	129
BIBLIOGRAPHIE .....	130

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 L'organisation spatiale multi-échelle du système nerveux central.....	12
Figure 2: Organisation temporelle multi-échelle cérébrale. ....	13
Figure 3 Résolution temporo-spatiale des méthodes principales de mesure de l'activité cérébrale. ....	14
Figure 4 : Exemples de méthodes d'analyse de connectivité grâce à l'IRM .....	17
Figure 5 : Connectivité structurelle à l'échelle macroscopique en utilisant l'IRM de diffusion. ....	19
Figure 6 : Réseaux de connectivité fonctionnelle intrinsèque issus de données IRM f chez 1000 sujets sains. ....	21
Figure 7: Distinction entre corrélations de Pearson et partielle .....	23
Figure 8 : Exemple des deux principaux modes de couplages des signaux neurophysiologiques : phase (a) et amplitude (b). ....	24
Figure 9: Signaux aléatoires avec un décalage dans le temps de 20 ms .....	26
Figure 10: Signaux simulés aléatoires avec ajout d'une fonction de transfert non linéaire .....	26
Figure 11: Signaux enregistrées dans l'hippocampe de rat, CA1, durant une crise d'épilepsie avec les fonctions de régression linéaire $r^2$ et non-linéaire $h^2$ .....	27
Figure 12 : Analyse de régression non-linéaire appliquée sur des signaux réels (SEEG) durant la genèse d'une activité rapide. ....	28
Figure 13: Analyse de régression non-linéaire appliquée à des signaux simulés .....	29
Figure 14 : Principes de base de la théorie des graphes.....	31
Figure 15 : Exemple de matrice de connectivité.....	32
Figure 16: Les différents types de matrices et de graphes. ....	33
Figure 17 Calcul du degré d'un nœud dans des réseaux binaires sans ou avec directionnalité. ....	35
Figure 18 : Exemple de potentiels nœuds carrefours ( <i>hubs</i> ) d'un réseau de connectivité structurelle du cerveau humain. ....	37
Figure 19 : Mesures de centralité dans la théorie des graphes.....	38
Figure 20 : Les principaux type d'organisation topologique des réseaux.....	41
Figure 21 : Les 3 dimensions de l'organisation topologique globale des réseaux cérébraux. ....	42
Figure 22 : Déroulement du bilan pré-chirurgical d'une épilepsie partielle .....	47
Figure 23 : Classification histologique actuelle des dysplasies corticales focales, proposée par la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie en 2011.....	48
Figure 24 : Aspect IRM des FCD type II.....	49
Figure 25 : Exemple d'une FCD type IIb de la région centrale gauche et IRM-négative .....	51
Figure 26 : Aspect IRM d'une DNET de l'amygdale et la tête de l'hippocampe gauche chez un patient de 36 ans porteur d'une épilepsie temporelle pharmacorésistante.....	52
Figure 27 : Les réseaux de l'épilepsie démontrés par la SEEG.....	54
Figure 28 : La quantification de la zone de début de crise .....	56
Figure 29 : Les changements de connectivité durant les crises d'épilepsie en SEEG.....	58
Figure 30 : Le réseau de la zone de propagation, exemple du thalamus.....	60
Figure 31 Le réseau sémiogène, exemple d'une crise avec automatisme de chantonement. ....	62
Figure 32 : Résultat des modifications de connectivité structurelle en IRM .....	67

<b>Figure 33 : Schémas récapitulatif des modifications de connectivité fonctionnelle avec directionnalité, en SEEG et IRM f .....</b>	<b>70</b>
<b>Figure 34 : Simulations de 5 réseaux de 4 nœuds .....</b>	<b>114</b>
<b>Figure 35 : L'excitabilité et le couplage des structures influencent leur comportement ...</b>	<b>115</b>
<b>Figure 36 : Exemple d'application du « cerveau virtuel » en clinique .....</b>	<b>120</b>
<b>Figure 37 : Illustration des potentiels futures application des analyses de connectivité dans la chirurgie de l'épilepsie.....</b>	<b>122</b>
<b>Figure 38 : Exemple d'application de la modélisation à la chirurgie de l'épilepsie .....</b>	<b>123</b>

*« Choisissez un travail que vous aimez et vous n'aurez pas à travailler un seul jour de votre vie »*

Confucius

*« Voir un monde dans un grain de sable  
Et un ciel dans une fleur sauvage  
Tenir l'infini dans la paume de ta main,  
Et l'éternité dans une heure »*

William Blake

*« Tout ce que je sais, c'est que je ne sais rien »*

Socrate

## CHAPITRE 1 – INTRODUCTION

*« La plus belle chose dont nous puissions faire l'expérience est le mystère - la source de tout vrai art et de toute vraie science »*

Albert Einstein

*« Le commencement de toutes les sciences, c'est l'étonnement »*

Aristote

Comment émergent nos comportements et nos pensées ? Voilà un mystère qui a depuis toujours intrigué philosophes et scientifiques. S'il a fallu des siècles pour fixer le siège de nos activités mentales dans le cerveau, aujourd'hui son étude est plus que jamais d'actualité. Comment est-il organisé ? Quel est son mode de fonctionnement ? Autant de questions auxquelles tentent de répondre les neurosciences. Ces dernières années ont vu des progrès importants dans ce domaine. Notre cerveau est maintenant conceptualisé comme un réseau complexe au sein duquel des milliards de cellules interagissent à travers de multiples échelles temporelles et spatiales. Mais ce concept de connectivité peut-il être appliqué avec succès à l'étude des pathologies neurologiques telles que l'épilepsie ?

Oui, car contrairement aux idées reçues, les épilepsies focales sont des pathologies de réseaux. Elles impliquent une organisation spatiale distribuée des cortex épileptiques, et une altération de la connectivité cérébrale physiologique (Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017). Ceci a d'ailleurs été démontré en utilisant des données d'IRM (de diffusion, fonctionnelle), d'enregistrements électrophysiologiques (EEG, EEG intracrânien, MEG), et en implémentant ou non les principes de la théorie des graphes (Richardson, 2012; Bernhardt *et al.*, 2013; Duncan *et al.*, 2016; Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017).

Néanmoins, notre connaissance à ce sujet reste fragmentaire et des questions restent en suspens. D'une part, la majorité des données de la littérature concerne la connectivité extraite par IRM fonctionnelle (Bernhardt *et al.*, 2013; Duncan *et al.*, 2016), alors même que celle-ci n'est qu'un reflet indirect des processus neuronaux sous-jacents et que sa relation avec les données électrophysiologiques reste mal comprise et est altérée dans l'épilepsie (Bettus *et al.*, 2011; Ridley *et al.*, 2017). D'autre part, la plupart des études se sont intéressées aux

épilepsies du lobe temporal, qui bien que fréquentes ne récapitulent pas tout le spectre des épilepsies focales pharmacorésistantes. Enfin, bien que la SEEG permette une analyse directe de l'activité des populations neuronales, les données de connectivité interictale utilisant cette modalité restent très minoritaires.

Ce travail vise à combler ces manques et aura pour objectif d'étudier en SEEG les modifications de connectivité fonctionnelle existantes à distances des crises, chez des patients présentant une malformation du développement cortical.

J'organiserai ce manuscrit en six parties interconnectées en deux modules principaux : un premier rappelant les principes théoriques qui sous-tendent notre travail et les données connues sur le sujet ; un second présentant l'intérêt de notre étude avant de l'exposer en détail puis de la discuter.

Il s'articulera donc ainsi :

- Une première partie abordera les principes généraux des analyses de la connectivité cérébrale et de la théorie des graphes.
- Une seconde partie rappellera les principes du bilan pré-chirurgical des épilepsies focales pharmacorésistantes et des réseaux épileptiques qu'elles impliquent.
- Une troisième partie synthétisera les données existantes dans la littérature sur les modifications de connectivité interictale dans les épilepsies focales.
- Une quatrième partie exposera la problématique de notre travail et son intérêt à la lumière des données connues.
- Une cinquième partie présentera l'article scientifique issu de notre travail.
- Une sixième partie discutera nos résultats dans un cadre plus général et ébauchera quelques perspectives de recherche dans le domaine.

## CHAPITRE 2 –LA CONNECTIVITE CEREBRALE

### Une brève histoire de notre conception du cerveau

*"Le visible ne suffit pas pour comprendre ce qui est vu. Le visible ne s'interprète qu'en référant à l'invisible."*

Pascal Quignard

Dans la Grèce antique, Aristote (384 av J.-C. - 322 av J.-C.) pensait que le siège de nos activités mentales était notre cœur et que notre cerveau n'avait qu'un rôle de régulateur thermique. Au contraire, Démocrite (460 av J.-C. – 370 av J.-C.) et Platon (427 av J.-C. – 347 av J.-C.) furent les premiers à les situer dans notre cerveau, avant que Hérophile (335 av J.-C. – 280 av J.-C.) les localise précisément dans les ventricules. Plus tard, Galien de Pergame (129-216) proposa que des « esprits vitaux » qui reposent dans le cœur gagnent la base du cerveau où ils seraient transformés en « esprits animaux » qui emplissent les ventricules cérébraux. Toutefois, aucun dessin de la structure du cerveau n'est connu jusqu'au XIV<sup>e</sup> siècle où sous l'impulsion de Vésale (1514-1564) se développera l'anatomie. Ce progrès ne changera pas le paradigme concernant le fonctionnement cérébral, ainsi en 1543 on pense encore que les « esprits animaux » résident dans les ventricules. René Descartes (1596-1650), moins inspiré qu'à l'accoutumée dans ce domaine, recentrera le fonctionnement cérébral dans la glande pinéale. Il faudra attendre les années 1660 pour que le médecin anglais Thomas Willis révolutionne notre conception du fonctionnement cérébral et situe les fonctions cérébrales non dans les ventricules mais dans le parenchyme cérébral lui-même. Il sera aussi le premier à proposer une régionalisation des activités cérébrales.

Parallèlement, les travaux pionniers de Antoni van Leeuwenhoek (1632-1723) et de Robert Hooke (1635-1703) amènent à la découverte des cellules. Matthias Jakob Schleiden en 1838 par ses travaux sur les plantes et Théodore Schwann en 1839 sur les tissus animaux découvrent ensuite que plantes et animaux sont constitués de cellules. Ainsi une autre révolution s'opère en biologie avec la théorie cellulaire du vivant :« la cellule est l'unité structurale et fonctionnelle des plantes et des animaux ».

Si les premières descriptions de cellules nerveuses dans le système nerveux des vertébrés furent précoces (rapportées en 1836–1838 par Valentin en Allemagne et par Purkinje à Prague), en comparaison avec les divers tissus spécialisés de notre organisme, le tissu nerveux oppose les plus grandes difficultés à l'observation microscopique du fait de sa composition chimique et de la complexité de sa morphologie (« une forêt inextricable », selon les mots de y Cajal). Le cerveau apparaît alors comme le seul organe dont les colorations ne permettent pas de distinguer des cellules mais un réseau dense, un enchevêtrement confus de fibres nerveuses. Ainsi, le cerveau semble résister à la théorie cellulaire du vivant et l'histologiste allemand J. von Gerlach, s'appuyant sur l'examen de tissus colorés au carmin ou au chlorure d'or et de potasse, émet l'hypothèse en 1871–1872 que le cerveau soit formé d'un réseau géant de fibres en continuité, fondant la théorie réticulaire.

En Italie, Camillo Golgi met au point en 1873 une nouvelle technique de coloration constituée d'un mélange de bichromate de potassium et d'ammoniaque suivi d'une solution de nitrate d'argent : la « *reazione nera* » (réaction noire). Grâce à cette découverte, pour la première fois, les cellules nerveuses apparaissent individuellement colorées en noir, sur un fond jaune clair confirmant que le cerveau, comme l'ensemble des autres organes du corps, est aussi composé d'une multitude de cellules. Cette découverte est le fruit d'un heureux hasard : en effet c'est parce que la *reazione nera* ne colore que certaines cellules nerveuses sur les coupes histologiques qu'elles apparaissent avec netteté. Si elles étaient toutes colorées on ne distinguerait qu'un inextricable écheveau.

Santiago Ramon y Cajal, qui commença à s'intéresser au système nerveux plus tard que Golgi, en 1887, a raconté comment il découvrit une coupe de tissu nerveux traitée par la *reazione nera* et en fut ébloui par la clarté des images :

*"Quel spectacle inattendu ! Sur le fond jaune parfaitement translucide, apparaissaient des filaments noirs clairsemés, lisses et fins, ou épais et épineux, en même temps que des corps noirs, triangulaires, étoilés, ou en fuseau ! On aurait pu penser qu'il s'agissait de dessins à l'encre de chine sur un papier japonais transparent. [...] Ici, tout était simple, clair, et sans confusion. [...] Une fibre élancée qui naissait de la cellule s'étendait sur des distances considérables et s'ouvrait soudain en un éventail, d'où jaillissaient d'innombrables fibres. L'œil, étonné, ne pouvait être arraché à cette contemplation. [...] La technique dont on avait rêvé est une réalité !"* (Ramón y Cajal, 1911).

Néanmoins, sur les coupes histologiques toutes les cellules semblent en contact. Golgi ne remettra donc pas en cause la théorie réticulaire considérant que l'ensemble des cellules du cerveau constitue un réseau continu.

A partir de 1888, Ramon y Cajal décrit systématiquement la structure de diverses régions du système nerveux de l'Homme. Il insiste sur les terminaisons libres des fibres et s'attache à observer les contacts des terminaisons entre elles et avec les corps cellulaires. Il pense que l'ensemble des images suggère une discontinuité et rejette la théorie réticulaire la trouvant incompatible avec les images qu'il observe. Il va très vite élaborer la théorie neuronale dont il résume l'essentiel dans l'introduction de sa conférence de réception du prix Nobel en 1906 :

- 1) Les cellules nerveuses sont des individualités morphologiques : des neurones ;
- 2) Les éléments nerveux possèdent des relations de contiguïté et non de continuité ;
- 3) Ces faits impliquent deux postulats physiologiques :
  - a. Les courants nerveux se transmettent d'un élément à l'autre en vertu d'une sorte d'induction ou d'influence à distance ;
  - b. Les corps cellulaires et les prolongements dendritiques de même que les « cylindres axes » (futurs axones) sont des appareils conducteurs.

Ainsi, il existe un débat entre un cerveau global, unifié (Golgi) et un cerveau discontinu, modulaire, « pointilliste » constitué de multiples cellules distinctes pouvant ou non communiquer entre elles à travers un immense réseau de connexions.

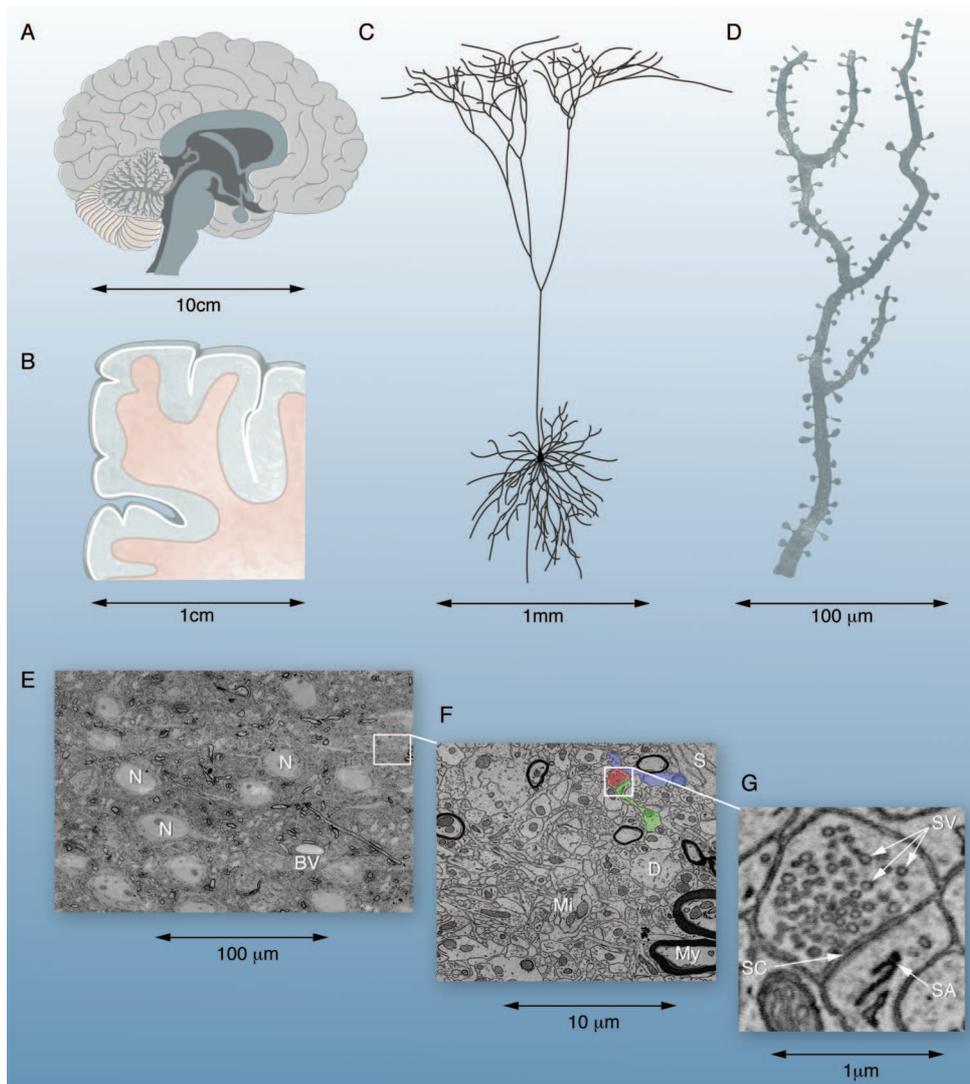
Le terme de neurone en lui-même fut proposé par Heinrich Wilhelm Gottfried Waldeyer-Hartz (1836-1921) en 1891. Quelques années plus tard, c'est le neurophysiologiste anglais Charles Scott Sherrington (1857-1952, prix Nobel de physiologie et de médecine en 1932) qui inventa le terme de synapse pour désigner les contacts entre neurones.

Enfin, le concept théorique de synapse reçoit une confirmation éclatante en 1955 avec son observation au microscope électronique de Palay et Palade. Aujourd'hui, on estime que le cerveau humain est composé d'environ 86 milliards de neurones ( $\approx 10^{11}$  ; Catani 2013) connectés par environ 100 000 milliards ( $10^{14}$ ) de synapses. Ces neurones forment donc un immense réseau cérébral d'où émergent nos représentations mentales et nos comportements. Néanmoins, tous les neurones ne sont pas interconnectés et tous les réseaux cérébraux ne participent pas à toutes les fonctions cérébrales. Il y a donc des connexions préférentielles qu'il faut nécessairement étudier et c'est là tout le champ de la connectivité cérébrale.

Si l'étude de la connectivité cérébrale est de longue date au cœur des intérêts des neuroscientifiques, comme Golgi, Ramon y Cajal, Meynet, Wernicke, Flechsig et Brodmann pour ne citer qu'eux, elle s'est considérablement développée ces dernières années. Un tel développement a été possible grâce aux progrès technologiques réalisés pour mesurer et visualiser l'organisation cérébrale. Ainsi depuis les années 1990, l'essor de la neuro-imagerie, particulièrement l'IRM, a permis la visualisation du cerveau entier et aussi des réseaux fonctionnels à l'échelle millimétrique (Bullmore and Sporns, 2009). Parallèlement, le développement des techniques de traçage des fibres en microscopie optique, de l'optogénétique et des enregistrements multi électrodes a permis l'analyse de l'organisation microscopique du système nerveux (Chung *et al.*, 2013). Il existe donc aujourd'hui de nombreuses techniques permettant d'étudier la connectivité cérébrale. Chacune de ces techniques a des domaines de compétences spécifiques au niveau spatial et temporel. La connaissance de ces domaines de compétences est essentielle pour interpréter correctement ces résultats de connectivité. Dans la section suivante, j'exposerai donc succinctement les différentes échelles spatiales et temporelles de l'organisation du système nerveux.

### Une connectivité multi-échelles

La neuro-anatomie est en effet organisée à travers six magnitudes de grandeur : en partant des neurones individuels et des synapses ( $<10^{-6}$  cm), en passant par les populations de neurones (colonnes corticales et régions cytoarchitectoniques : 1 cm), jusqu'aux lobes et aux hémisphères cérébraux ( $10^2$  cm). Ainsi, on définit classiquement les trois échelles spatiales : microscopique (non-observable à l'œil nu), macroscopique (observable à l'œil nu) et mésoscopique (faisant le lien entre les deux précédentes). La **Figure 1** résume ces différents niveaux d'organisation spatiale.

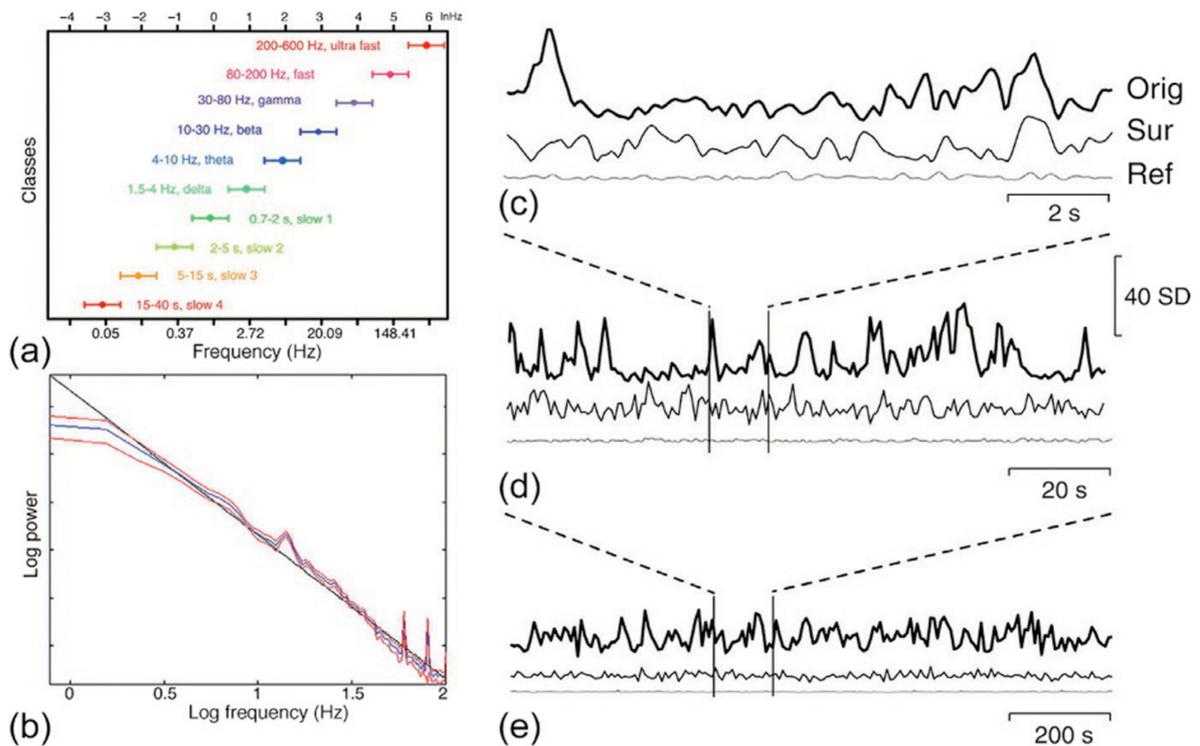


**Figure 1 L'organisation spatiale multi-échelle du système nerveux central.**

- A. A l'échelle des centimètres : les aires cérébrales sont divisées anatomiquement en lobes cérébraux et aires cytoarchitectoniques ;
- B. A l'échelle subcentimétrique, les neurones s'agrègent en colonnes et couches de quelques millimètres ;
- C. A l'échelle submillimétrique, on aperçoit l'arborisation dendritique et l'axone qui se projettent respectivement à courte et longue distance ;
- D. A l'échelle de 100 microns, l'organisation d'une épine dendritique est analysable ;
- E. A l'échelle de 100 microns, on observe l'entrelacs des neurones (N), de leurs prolongements et des vaisseaux sanguins (BV) ;
- F. En zoomant à l'échelle de 10 microns, on observe des sections d'axones (My), des mitochondries (Mi), des dendrites (D), des cellules gliales (bleues), des terminaisons présynaptiques (rouges) et des épines dendritiques (vertes) ;
- G. Enfin à l'échelle de 1 micron, on observe le détail d'une synapse avec les vésicules synaptiques (SV), la fente synaptique (SC) et une épine dendritique post-synaptique (SA).

*Adapté de (Lichtman and Denk, 2011)*

Les activités cérébrales évoluent aussi sur de multiples échelles temporelles allant de 0,05 à 500 Hz, comme l'illustre la **Figure 2**.



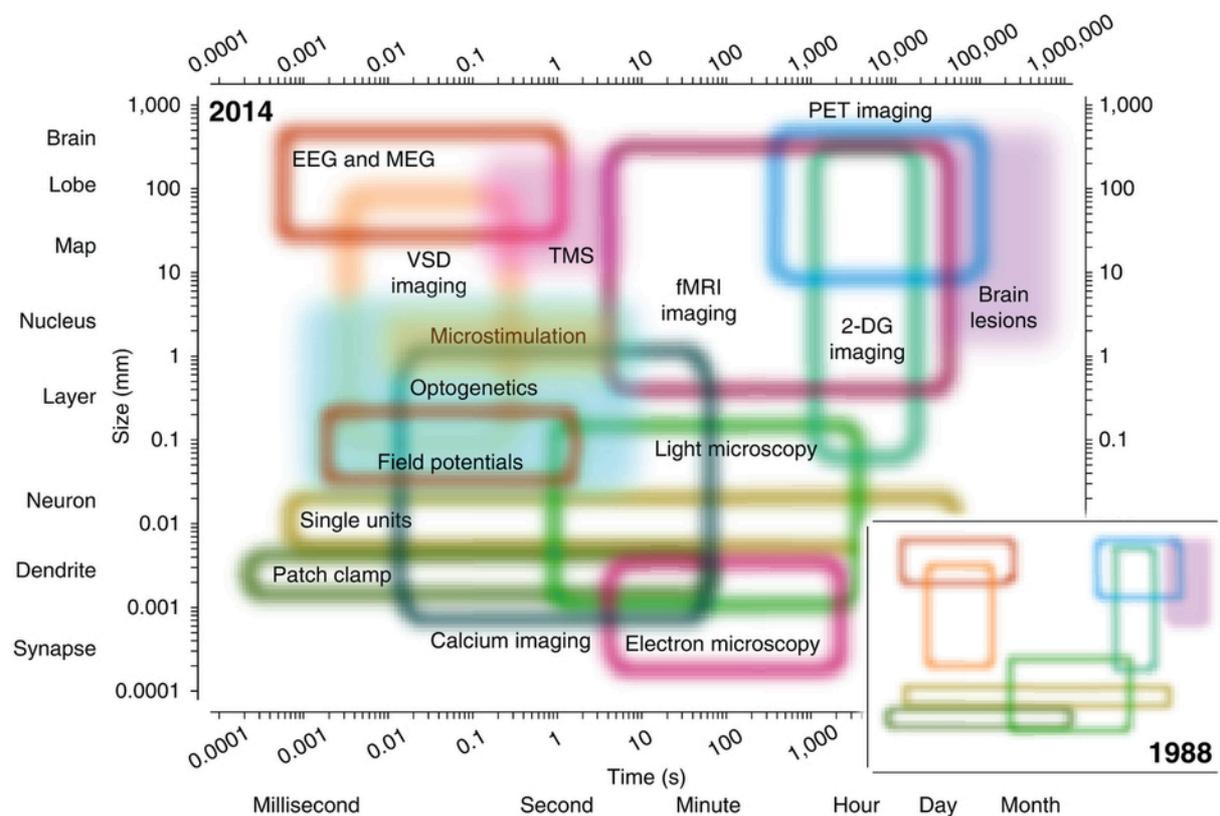
**Figure 2: Organisation temporelle multi-échelle cérébrale.**

- a) Les fréquences moyennes des oscillations neuronales ont une progression linéaire sur une échelle logarithmique avec un ratio constant entre des fréquences voisines, menant à une bonne délimitation des bandes de fréquences distinctes.
- b) Spectre de puissance de l'activité neuronale mesurée en EEG intracrânien : on observe une diminution quasi-linéaire de la puissance en fonction de la fréquence. Cette courbe quasi  $1/f$  implique que les basses fréquences peuvent influencer la dynamique des hautes fréquences.
- c-e) exemples de l'organisation temporelle similaire de signaux MEG filtrés à 10 Hz.

Orig = signal original, Sur = *surrogate* signal, Ref = signal enregistré sur une électrode de référence à 15 Hz. L'amplitude du signal original est visualisée par rapport au signal de référence : on observe la différence du rapport selon les échelles temporelles. Le signal original montre de fortes fluctuations à toutes les échelles temporelles contrairement au signal *surrogate* (simulation substitutive).

Adapté de (Buzsaki, G, 2004) et de (Linkenkaer-Hansen *et al.*, 2001)

Il n'existe pas de technique permettant de mesurer la connectivité cérébrale à travers toutes ces échelles spatiales et temporelles. *Ipso facto*, lorsqu'on choisit une technique d'étude de la connectivité cérébrale, on sélectionne nécessairement certains domaines spatiaux et temporels d'analyse. Et les résultats obtenus ne seront pas forcément extrapolables à d'autres niveaux. Lors de l'interprétation de ces données, il sera important de tenir compte de la spécificité de la méthode utilisée pour bien définir le domaine spatio-temporel étudié. La **Figure 3** illustre les différentes techniques utilisables avec leurs domaines spatiaux et temporels de compétence.



**Figure 3 Résolution temporo-spatiale des méthodes principales de mesure de l'activité cérébrale.**

EEG : électroencéphalographie, fMRI : IRM fonctionnelle ; MEG : magnétoencéphalographie ; PET : tomographie par émission de positrons ; TMS : stimulation magnétique trans-cranienne ; VSD : colorant voltage-sensible ; 2-DG : 2-deoxyglucose.

Adapté de (Sejnowski *et al.*, 2014)

Dans ce manuscrit, nous nous focaliserons essentiellement sur les méthodes utilisables à l'échelle macroscopique, c'est à dire agrégeant l'information provenant de larges populations de neurones, axones, synapses. Cette échelle macroscopique concerne donc en priorité les données issues des IRM, MEG, EEG, iEEG. Ainsi une IRM anatomique en séquence T1 a une résolution par voxel égale à environ  $1 \text{ mm}^3$ , ce qui correspond à environ 20 000 à 30 000 neurones et des milliards de synapses (Miller *et al.*, 2008). De plus les connectivités structurelle et fonctionnelle extraites de l'IRM utilisent une taille de voxel habituellement de  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}$ . Quant aux résolutions spatiales de la MEG et de l'EEG, elles sont encore plus faibles : de l'ordre de plusieurs  $\text{mm}^3$  pour l'iEEG et de plusieurs  $\text{cm}^3$  pour l'EEG et la MEG. On notera aussi que les résolutions temporelles des enregistrements électrophysiologiques et des données d'imagerie sont très différentes : millisecondes à secondes pour les premiers *versus* secondes à minutes pour les seconds.

### Les différents types de connectivité

De plus, différents types de connectivité peuvent être analysés selon qu'on s'intéresse aux connexions anatomiques ou au fonctionnement synchronisé entre plusieurs régions cérébrales. On distingue souvent 3 classes de connectivité (Bullmore and Sporns, 2009; Friston, 2011; Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015) :

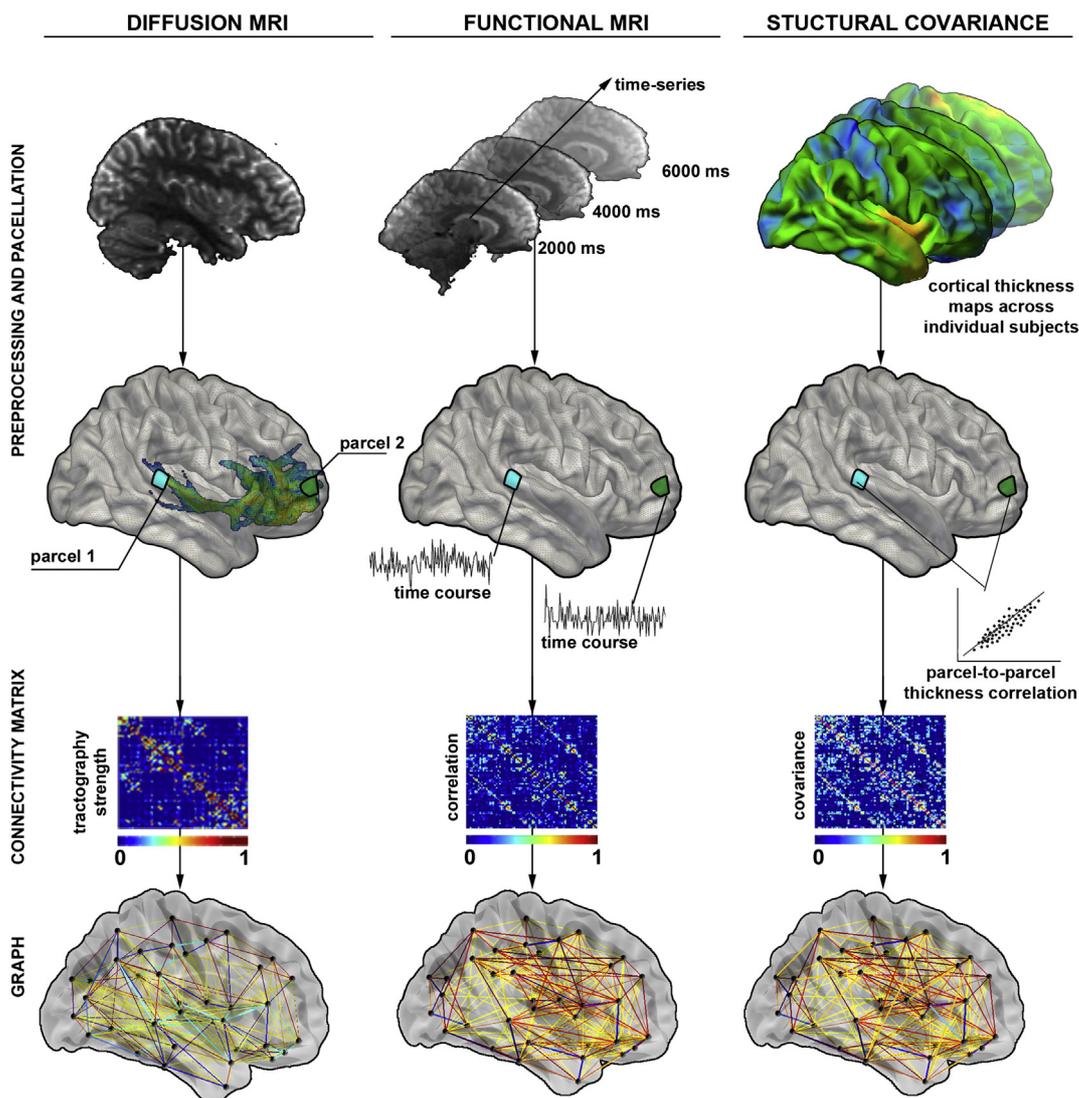
- La Connectivité Structurelle
- La Connectivité Fonctionnelle
- La Connectivité Effective

La connectivité structurelle renvoie aux connexions anatomiques telles que les axones, les dendrites, les synapses entre neurones à l'échelle microscopique et les faisceaux de fibres de substance blanche entre les aires corticales à l'échelle macroscopique. Ainsi la connectivité structurelle peut-être mesurée par la microscopie électronique à l'échelle microscopique, l'utilisation de traceurs (retro/antérogrades) à l'échelle mésoscopique et l'IRM avec séquences de diffusion ou analyse de covariation de l'épaisseur corticale (moins représentée dans la littérature) à l'échelle macroscopique.

La connectivité fonctionnelle renvoie au lien statistique qui peut exister entre des enregistrements d'activités cérébrales issues de structures distinctes. Elle étudie donc le fonctionnement plus ou moins synchronisé de populations neuronales. La connectivité fonctionnelle à l'échelle macroscopique peut-être mesurée par l'EEG (de surface ou intracrânien), la MEG et l'IRM fonctionnelle.

Si la connectivité fonctionnelle est estimée au niveau des signaux neurophysiologiques, sans présuppositions sur le modèle sous-jacent, *a contrario*, la connectivité effective a pour but de déterminer l'influence causale directe d'une structure sur une autre et utilise pour cela un modèle prédéfini de l'activité mesurée (Friston, 2011).

Dans les sections suivantes je ne détaillerai que les principes des connectivités structurelle et fonctionnelle car très peu d'études ont appliqué les analyses de connectivité effective à l'épilepsie.



**Figure 4 : Exemples de méthodes d'analyse de connectivité grâce à l'IRM.**

A partir de ces méthodes sont ensuite générées des matrices de connectivité qui évaluent systématiquement les associations entre paires de régions étudiées (*parcels*). Ces matrices de connectivité peuvent ensuite être représentées sous forme de graphes (les régions étant des nœuds et les connexions des arêtes).

*Adapté de (Boris C. Bernhardt et al., 2015)*

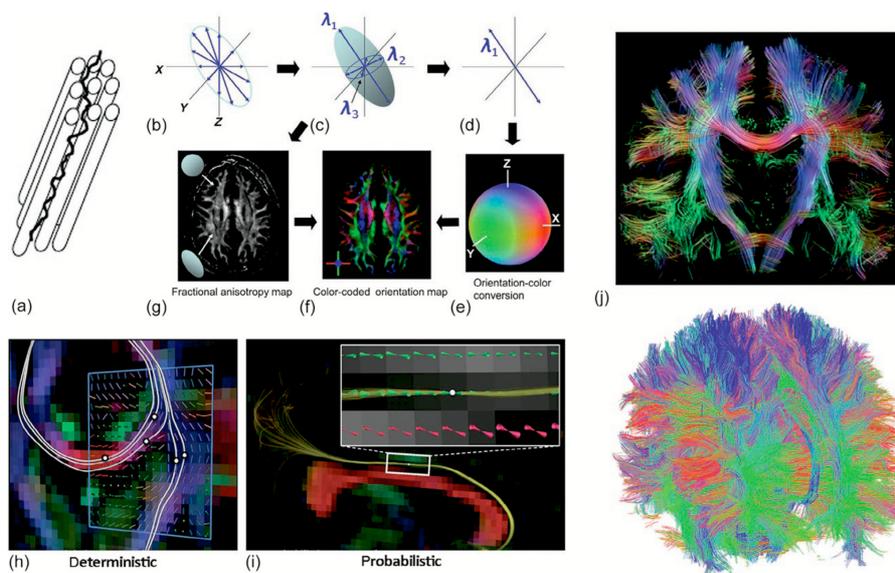
### Notion de directionnalité

Jusqu'à présent nous avons exposé les méthodes permettant d'estimer si deux régions cérébrales sont connectées entre-elles et avec quelle intensité. Néanmoins, il est intéressant

d'avoir une idée du sens de connexion, c'est à dire d'évaluer quelle structure influence l'autre. De cette question est né le concept de directionnalité. Si la connectivité structurelle est conceptuellement dirigée (chaque axone à une origine et une cible), les mesures par IRM de diffusion ne peuvent pas extraire cette directionnalité. Au contraire, la connectivité fonctionnelle peut, grâce à certaines méthodes, inclure une directionnalité (exemple : le  $h^2$  et la causalité de Granger estiment à quel point on peut prédire grâce à l'activité d'un signal  $x$  les variations futures d'un signal  $y$ ). Enfin, la connectivité effective inclut nécessairement une directionnalité car elle est basée sur les interactions causales entre systèmes neuraux. *In fine* la connectivité fonctionnelle incluant une directionnalité est très proche de la connectivité effective lorsque les signaux utilisés sont proches de la dynamique neuronale, comme dans le cas des enregistrements électrophysiologiques invasifs.

### La Connectivité Structurelle

La méthode de base pour étudier la connectivité structurelle à l'échelle macroscopique est l'IRM de diffusion. Elle consiste en la mesure de la diffusion des molécules d'eau. Dans un milieu non contraint les molécules d'eau ont une diffusion *isotropique*, ce qui signifie qu'elles ont une probabilité égale de diffuser dans toutes les directions. Au contraire lorsqu'il existe des barrières aux mouvements de ces molécules, leur diffusion devient alors *anisotropique*, c'est à dire qu'elles ont plus de chance de diffuser dans une direction parallèle aux barrières. Dans le cerveau, les axones sont des barrières à la diffusion des molécules d'eau qui diffusent donc parallèlement à la direction des fibres axonales. Ainsi en utilisant la tractographie on peut définir les faisceaux comme suivant la direction principale de diffusion des molécules d'eau. La **Figure 5** illustre la reconstruction des faisceaux de substance blanche à partir de l'IRM de diffusion. Une fois ces faisceaux reconstruits, il est possible d'en dériver différentes mesures de force de connectivité. Le plus simple est de compter le nombre de fibres reliant chaque paires de régions cérébrales. D'autres mesures reposent sur les mesures de la diffusion de l'eau à chaque voxels, la plus commune étant la fraction d'anisotropie. Ainsi la fraction d'anisotropie sera élevée dans les voxels riches en fibres axonales et basse dans les voxels où ces fibres seront clairsemées. La fraction d'anisotropie peut être moyennée à travers tous les voxels que traversent une fibre reconstruite par tractographie, donnant une force de connectivité.



**Figure 5 : Connectivité structurelle à l'échelle macroscopique en utilisant l'IRM de diffusion.**

a) les axones agissent comme des barrières pour le mouvement des molécules d'eau ; b) la diffusion de l'eau est mesurée dans plusieurs axes (flèches bleues) ; c) ces mesures sont « fittées » dans une ellipsoïde représentée comme un tenseur ; d) la direction principale est définie comme la direction avec la plus grande « eigenvalue » ; e) f) g) cette information peut être codée sous forme de carte de fraction d'anisotropie ou en couleur ; j) le trajet des fibres peut-être finalement reconstruit dans une coupe coronale ou en 3D.

*Adapté de (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015)*

Une approche alternative pour étudier la connectivité structurelle consiste en l'analyse de la covariation des paramètres morphologiques, comme le volume de matière grise ou l'épaisseur corticale, entre deux régions (Bernhardt *et al.*, 2010, 2013; Alexander-Bloch *et al.*, 2013; Boris C Bernhardt *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2016). Dans cette technique, les mesures de volume, ou d'épaisseur corticale sont extraites des régions cérébrales, puis des corrélations statistiques entre les valeurs de ces mesures par paires de régions sont calculées. La force de connectivité estimée par cette méthode est donc une estimation de la corrélation entre régions. Cette mesure produit une estimation indirecte de la connectivité anatomique.

## La Connectivité Fonctionnelle

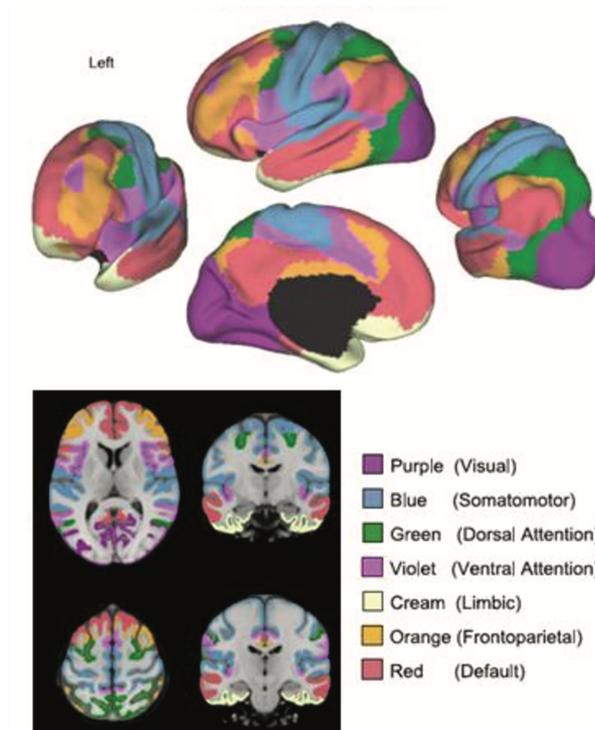
### Type de données utilisées

La connectivité fonctionnelle à l'échelle macroscopique peut-être mesurée par l'EEG (de surface ou intracrânien), la MEG et l'IRM fonctionnelle.

L'EEG mesure l'activité électrique cérébrale dont la majorité provient des activités synaptiques des neurones pyramidaux. La MEG mesure les champs magnétiques générés par ces activités neuronales, en utilisant des SQUIDS (*superconducting quantum interference devices*). MEG et EEG offrent tous deux une haute résolution temporelle permettant l'analyse d'activité à l'échelle des millisecondes, néanmoins leur résolution spatiale est limitée à l'étude de régions de l'ordre du  $\text{cm}^3$ . Ces techniques permettent l'estimation de l'activité de multiples sources et donc d'analyser la connectivité fonctionnelle à large échelle. Néanmoins l'effet volume de conduction est un problème nécessitant l'utilisation de méthodes d'analyse de connectivité appropriées (Stam *et al.*, 2007) et négligeant donc nécessairement la connectivité à délai nul.

L'IRM fonctionnelle offre au contraire une résolution spatiale plus élevée mais une résolution temporelle beaucoup plus basse, de l'ordre de 0,5 à 1,5 Hz, limitant l'analyse des dynamiques rapides de la connectivité fonctionnelle. L'IRM fonctionnelle étudie les variations du signal BOLD (blood-oxygene-level-dependant). En effet les neurones nécessitent de l'oxygène pour métaboliser le glucose nécessaire à leur fonctionnement. Ainsi, lors d'une activation cérébrale, on observe une augmentation du flux d'oxygène et une diminution du sang desoxygéné dans cette région. Sachant que le sang oxygéné ou desoxygéné se comporte différemment dans un champ magnétique, le changement du flux sanguin oxygéné peut être mesuré en IRM. Ainsi l'IRM fonctionnelle est un marqueur indirect de l'activité neuronale via la réponse hémodynamique qu'elle induit. Il faut noter que celle-ci est retardée par rapport à la variation de l'activité neuronale (d'environ 5 secondes après le début d'un stimulus) (Miller *et al.*, 2008). La connectivité fonctionnelle est majoritairement mesurée en IRM fonctionnelle sur des périodes de repos sans tâche (*task-free resting-state*) (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015). Les variations spontanées du signal BOLD lors de ces périodes sont organisées au sein de réseaux spatialement distribués et temporellement corrélés correspondant à des composants robustes et fondamentaux de l'organisation fonctionnelle du cerveau (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015). Il s'agit des réseaux intrinsèques de connectivité. Ces réseaux

sont fortement corrélés à la connectivité anatomique sous-jacente (Honey *et al.*, 2007, 2009). Parmi ces réseaux intrinsèques de connectivité, le plus connu est le « réseau de fonctionnement par défaut » (*Default Mode Network*) (Shulman *et al.*, 1997; Gusnard and Raichle, 2001; Gusnard *et al.*, 2001; Raichle *et al.*, 2001; Raichle and Snyder, 2007; Raichle, 2015a, 2015b), mais il en existe différents autres (**Figure 6**) (Beckmann *et al.*, 2005; Damoiseaux *et al.*, 2006; van den Heuvel and Hulshoff Pol, 2010; Thomas Yeo *et al.*, 2011; Kalcher *et al.*, 2012; Moussa *et al.*, 2012; Snyder and Raichle, 2012).



**Figure 6 : Réseaux de connectivité fonctionnelle intrinsèques issus de données IRMf chez 1000 sujets sains. Adapté de (Thomas Yeo *et al.*, 2011)**

### Type d'analyses réalisées

La connectivité fonctionnelle renvoie au lien statistique pouvant exister entre les enregistrements électrophysiologiques de structures distinctes. Ces enregistrements peuvent être discrets (ex : pointes) ou continus (ex : potentiel de champs local). Ainsi en principe la connectivité fonctionnelle peut-être quantifiée par n'importe quelle méthode générique pour estimer la **dépendance statistique de séries temporelles**.

Les premières méthodes d'analyse de connectivité fonctionnelle furent développées dans les années 50 (Barlow and Brazier, 1954) juste après que l' algorithme de transformée de Fourier

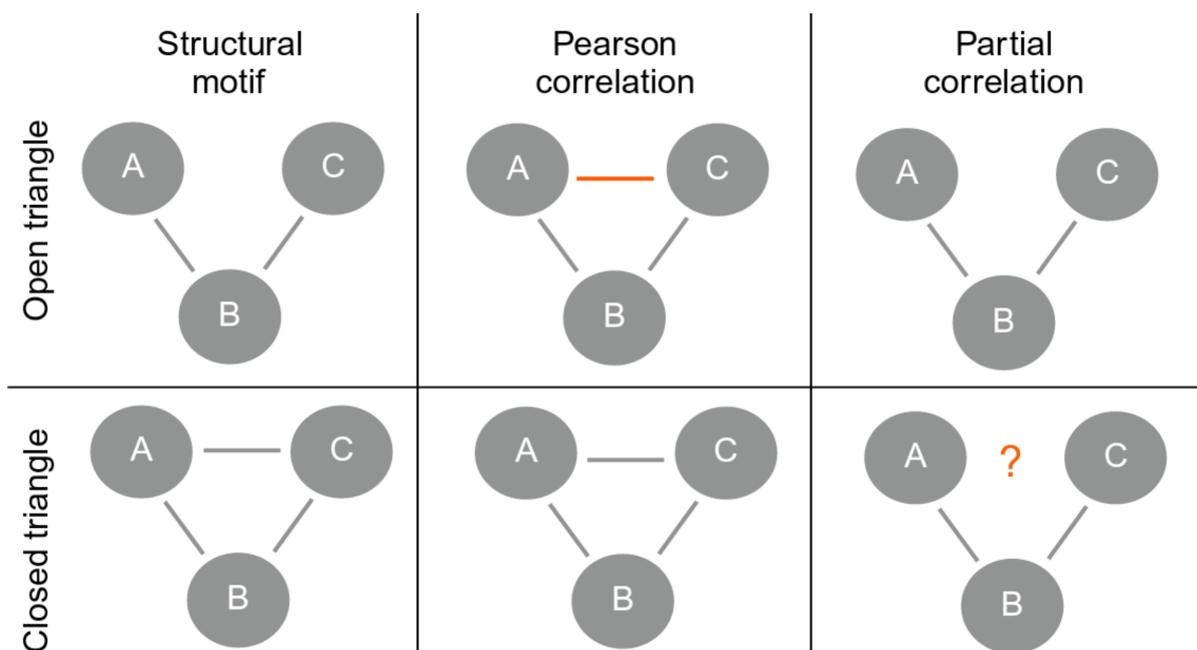
rapide soit introduite. Elle utilisait alors soit la fonction de cross-corrélation dans le domaine temporel soit la fonction de cohérence dans le domaine fréquentiel. Les premiers résultats sur la propagation d'évènements interictaux sur des enregistrements intracérébraux EEG humains furent publiés dans les années 1970s (Brazier, 1972). Puis les méthodes se développèrent notamment avec l'essor des ordinateurs et des systèmes d'EEG digitaux. Aujourd'hui, le panel des méthodes utilisables pour estimer la connectivité fonctionnelle est large. On peut les regrouper en 3 familles : corrélations linéaires et non-linéaires, synchronisation de phase, synchronisation générale. Ces méthodes ont été évaluées dans des études utilisant des signaux simulés (Ansari-Asl *et al.*, 2006). La conclusion de ces études est qu'aucune méthode n'est universelle, c'est à dire plus performante dans toutes les situations testées et qu'il existe une forte influence de la fréquence de distribution des signaux (sous-bandes). Cependant, les méthodes appartenant à la famille des corrélations linéaires et non-linéaires ont montré une bonne sensibilité au paramètre de couplage du modèle. Plus récemment, une étude a testé systématiquement la performance de 42 méthodes d'estimation de la connectivité fonctionnelle sur des signaux simulés selon 5 modèles. Elle a permis d'identifier les méthodes et les paramètres les mieux adaptés selon la situation envisagée (ex : fMRI ou électrophysiologie) (Wang *et al.*, 2014).

Je détaillerai ici les principes de la corrélation de Pearson, car c'est un bon exemple de méthode de corrélation linéaire qui permet d'appréhender les problèmes méthodologiques soulevés par ces techniques. La corrélation de Pearson est peut-être la mesure de connectivité fonctionnelle la plus utilisée : elle estime la corrélation linéaire entre des paires de séries temporelles. Une corrélation élevée indique un couplage en phase entre les signaux ; une corrélation à zéro une absence de relation linéaire ; et une corrélation négative une relation en dehors de phase. Il est aussi possible de décaler une série temporelle par rapport à une autre pour estimer le délai maximisant cette corrélation et estimer ainsi une directionnalité. Pour assurer une validité statistique, il est possible de prétraiter les séries temporelles grâce à un « blanchiment » ou une analyse d'ondelettes pour corriger les autocorrélations dans l'activité neurale.

Une première propriété de cette méthode de corrélation est de ne mesurer que les dépendances linéaires et donc de ne pas révéler de possibles interactions non-linéaires. Ainsi d'autres méthodes ont été développées pour analyser les relations à la fois linéaires et non

linéaires : coefficient  $h^2$  (Lopes da Silva *et al.*, 1989; Pijn and da Silva, 1993; Wendling *et al.*, 2001), information mutuelle (Salvador *et al.*, 2007) ou le phase-lag index (Stam and van Dijk, 2002). Nous détaillerons dans une section spécifique le coefficient  $h^2$  car il a été particulièrement utilisé dans le domaine de l'épilepsie et notamment sur les enregistrements SEEG.

Une seconde propriété de cette méthode de corrélation est sa sensibilité à l'effet indirect. Cet effet existe quand deux nœuds d'un réseau ont une corrélation de leurs activités en l'absence d'une connexion anatomique directe car ils sont connectés par un troisième nœud intermédiaire (**Figure 7**). Une forte corrélation entre ces deux nœuds peut donc provenir d'une co-activation sous l'influence de ce troisième nœud. Cette sensibilité du coefficient de corrélation aux influences indirectes peut entraîner des augmentations artefactuelles de certaines mesures de réseau issues de la théorie des graphes (comme le *clustering coefficient*). La corrélation partielle essaie de résoudre ce problème en enlevant la variance partagée avec d'autres éléments du système (Marrelec *et al.*, 2006).

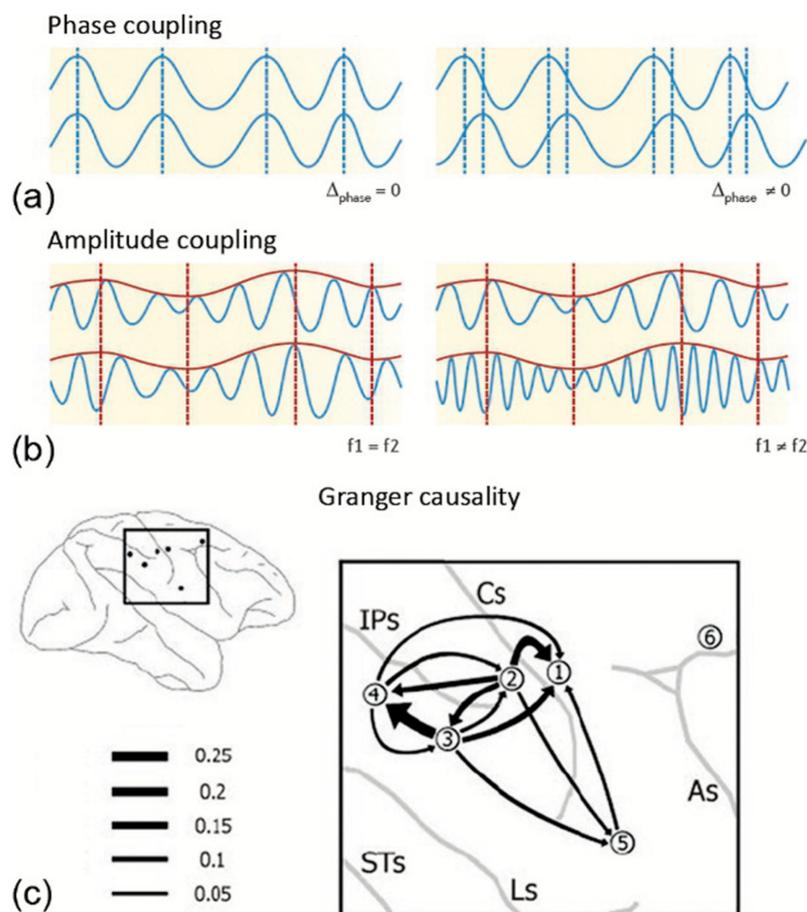


**Figure 7: Distinction entre corrélations de Pearson et partielle.**

La première colonne montre la connectivité structurelle sous-jacente. Les deuxième et troisième colonnes montrent le réseau fonctionnel estimé respectivement à partir de la corrélation de Pearson et la corrélation partielle. On observe que la corrélation de Pearson estime une connexion directe entre les nœuds A et C qui n'existe pas dans la connectivité structurelle (faux-positif) et qui n'est pas détectée par la corrélation partielle.

*Adapté de* (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015)

Une troisième propriété du coefficient de corrélation est son impossibilité à distinguer le couplage par phase et le couplage par amplitude (**Figure 8**). Le couplage par phase étant mesuré dans certaines bandes de fréquence spécifiques, on peut calculer des corrélations après avoir filtré dans ces bandes de fréquences spécifiques en utilisant des méthodes spectrales ou ondelettes. Une méthode populaire est la cohérence qui quantifie la covariance dans un domaine spectral, ce qui est très similaire à la corrélation après filtrage. Néanmoins la cohérence peut-être sensible au changement d'amplitude du signal ce qui biaise l'estimation du couplage de phase, et a amené le développement d'autres méthodes insensibles à ce biais (Lachaux *et al.*, 1999). Le couplage d'amplitude peut être estimé comme une corrélation des fluctuations de puissance (enveloppe d'amplitude) de signaux filtrés en fréquence.



**Figure 8 : Exemple des deux principaux modes de couplages des signaux neurophysiologiques : phase (a) et amplitude (b).** Adapté de (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015)

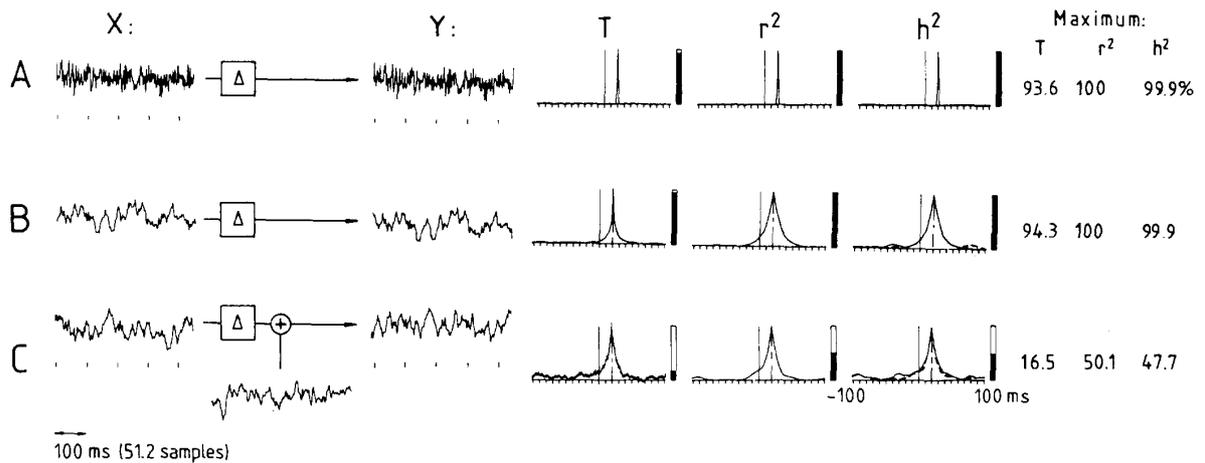
Une quatrième propriété de la corrélation de Pearson est qu'elle peut décrire la relation d'activités enregistrées sur de longues périodes de temps par une valeur unique. Un tel résultat impliquerait que la connectivité soit stationnaire temporellement. Cette hypothèse est en contradiction avec les données expérimentales montrant de rapides synchronisations/désynchronisations des activités neurales (Varela *et al.*, 2001). Une solution simple à ce problème est d'utiliser des analyses en fenêtre glissante de durée plus limitée (se chevauchant ou non) qui donneront une valeur de corrélation pour un sous-ensemble de la série temporelle. Ce type d'analyse est applicable à d'autres méthodes de connectivité et permet d'avoir une idée de la dynamique de la connectivité fonctionnelle.

Une cinquième propriété du coefficient de corrélation de Pearson est son absence de directionalité. Ainsi il nous indique à quel point une structure A est connectée à une structure B mais ne nous dit pas si le signal A influence les fluctuations du signal B ou *vice-versa*. Des méthodes alternatives ont été développées pour apprécier cette directionalité comme le coefficient de corrélation non-linéaire ( $h^2$  (Wendling *et al.*, 2001)) et la causalité de Granger. Ces méthodes permettent de prédire si des fluctuations dans le signal A entraîneront des fluctuations dans le signal B, ou autrement dit si A influence B. Concernant le coefficient  $h^2$  il peut estimer cette directionalité grâce à l'asymétrie et/ou au délai entre deux signaux qui le maximise.

### La corrélation non-linéaire $h^2$

Je détaillerai dans cette section l'analyse de connectivité grâce au coefficient de corrélation non-linéaire  $h^2$ , car c'est une méthode particulièrement utile dans l'analyse des signaux SEEG dans l'épilepsie (Wendling *et al.*, 2001; Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017) et de fait la méthode utilisée dans ce travail.

L'analyse en régression non-linéaire a été introduite pour la première fois dans le domaine de l'électrophysiologie par (Lopes da Silva *et al.*, 1989) comme une méthode non paramétrique pour caractériser la dépendance d'un signal Y à un signal X, et ce de manière indépendante au type de relation liant les deux signaux (Figures 9 et 10) (Pijn and da Silva, 1993). Cette méthode est tout à fait performante dans l'analyse des signaux électrophysiologiques (exemples dans les **Figure 9**, **Figure 10**, **Figure 11** tirées de l'article *princeps*).

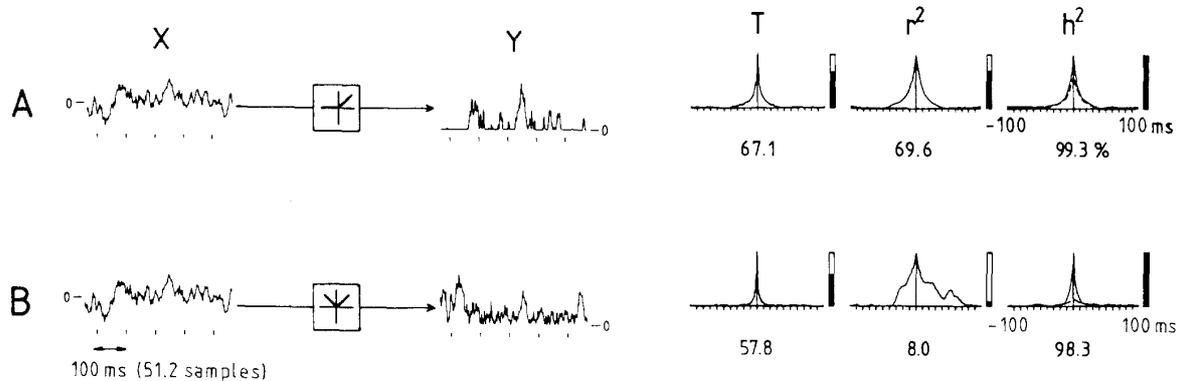


**Figure 9: Signaux aléatoires avec un décalage dans le temps de 20 ms.**

A) sans filtrage ; B) filtré en sous-bande ; C) ajout d'un signal bruité indépendant.

Toutes les fonctions estiment correctement le délai. On note la diminution des performances après l'ajout de bruit. La barre verticale à droite des graphiques donne sa valeur maximale. Les lignes pleines montrent la relation de x vers y, les lignes pointillées l'inverse.

Adapté de (Lopes da Silva et al., 1989)

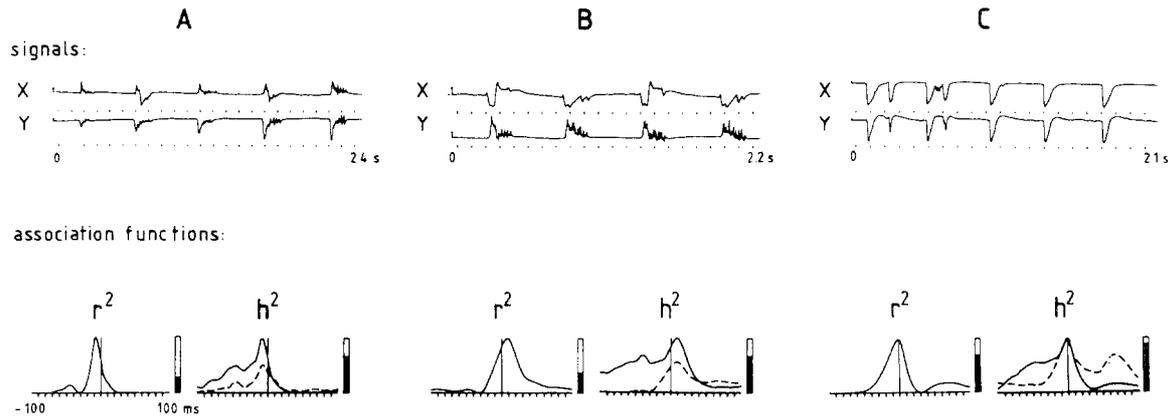


**Figure 10: Signaux simulés aléatoires avec ajout d'une fonction de transfert non linéaire.**

A) one-sided rectifier ; B) two-sided rectifier ; C) ajout d'un signal bruité indépendant.

Les lignes pleines montrent la relation de x vers y, les lignes pointillées l'inverse. On note que le  $h^2$  donne les valeurs les plus proches de 100%.

Adapté de (Lopes da Silva et al., 1989)



**Figure 11: Signaux enregistrés dans l'hippocampe de rat, CA1, durant une crise d'épilepsie avec les fonctions de régression linéaire  $r^2$  et non-linéaire  $h^2$ .**

Les lignes pleines montrent la relation de x vers y, les lignes pointillées l'inverse. La barre verticale à droite des graphiques donne sa valeur maximale. On note les meilleures performances du  $h^2$ .

Adapté de (Lopes da Silva *et al.*, 1989)

La dépendance entre les signaux considérés est quantifiée en utilisant un coefficient de corrélation non-linéaire normalisé  $h^2_{XY}$  donné par :

$$h^2_{XY}(\tau) = 1 - \frac{\text{VAR}[Y(t + \tau)/X(t)]}{\text{VAR}[Y(t + \tau)]}$$

où

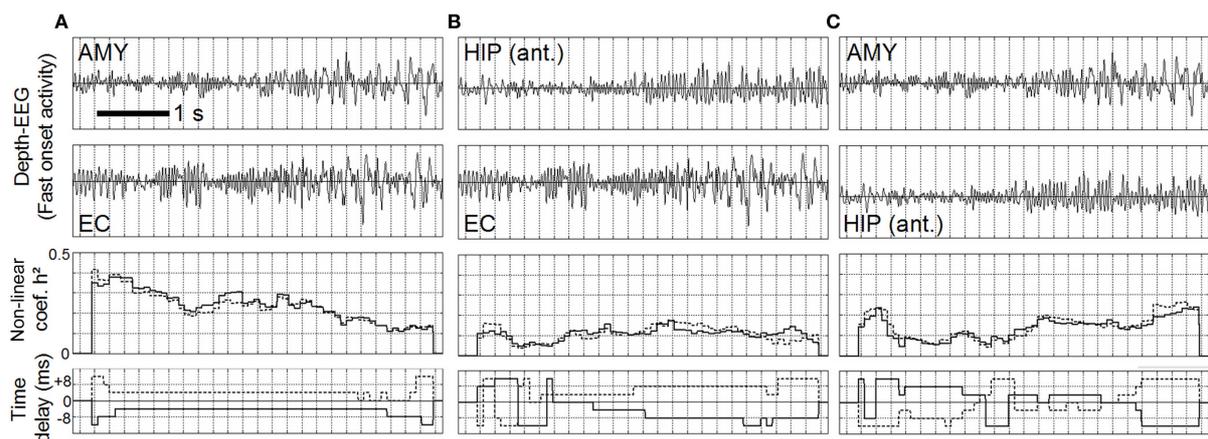
$$\text{VAR}[Y(t + \tau)/X(t)] \triangleq \arg \min_h (E[Y(t + \tau) - h(X(t))]^2)$$

et où  $h$  est une courbe d'ajustement non linéaire qui fait une approximation de la relation statistique entre X et Y. En pratique, cette fonction  $h$  peut être obtenue à partir d'une approximation linéaire « par pièce » (*piece-wise*) entre les échantillons des deux séries temporelles. Conceptuellement,  $h^2_{XY}$  quantifie la réduction de variance du signal Y qui est obtenue quand l'échantillon Y est prédit par l'échantillon X. Ainsi,  $h^2_{XY} = 0$  s'il n'y a pas de relation entre X et Y. Au contraire si le signal Y est déterminé entièrement par le signal X,  $h^2_{XY} = 1$ .

Le coefficient  $h^2$  est asymétrique :  $h^2_{XY}$  est différent de  $h^2_{YX}$ . Cette asymétrie permet de donner une idée de la causalité : si les signaux X et Y ont le même niveau de complexité et que Y est (au moins partiellement) influencé par X alors la différence  $h^2_{XY} - h^2_{YX}$  est positive.

Il est aussi possible de tester les valeurs obtenues du coefficient  $h^2$  selon le délai de décalage imposé entre les deux signaux. Le paramètre  $\tau$  correspond ainsi au délai qui maximise la valeur du coefficient  $h^2$ . Du fait de l'asymétrie du  $h^2$ , ce délai peut prendre 2 valeurs ( $\tau_{XY}$  ou  $\tau_{YX}$ ) selon le sens de réalisation du calcul du  $h^2$  (de X vers Y, ou de Y vers X). Par convention, il est considéré que  $\tau_{YX} > 0$  dans le cas où le signal Y est retardé par rapport à X. Ce paramètre  $\tau$  correspond à la notion classique en électrophysiologie de latence et à la notion de causalité car une activité retardée est plus probablement induite par une activité la précédant.

Les **Figure 12** et **Figure 13** donnent des exemples d'application du  $h^2$  sur des signaux réels (SEEG) ou simulés (Wendling *et al.*, 2010).

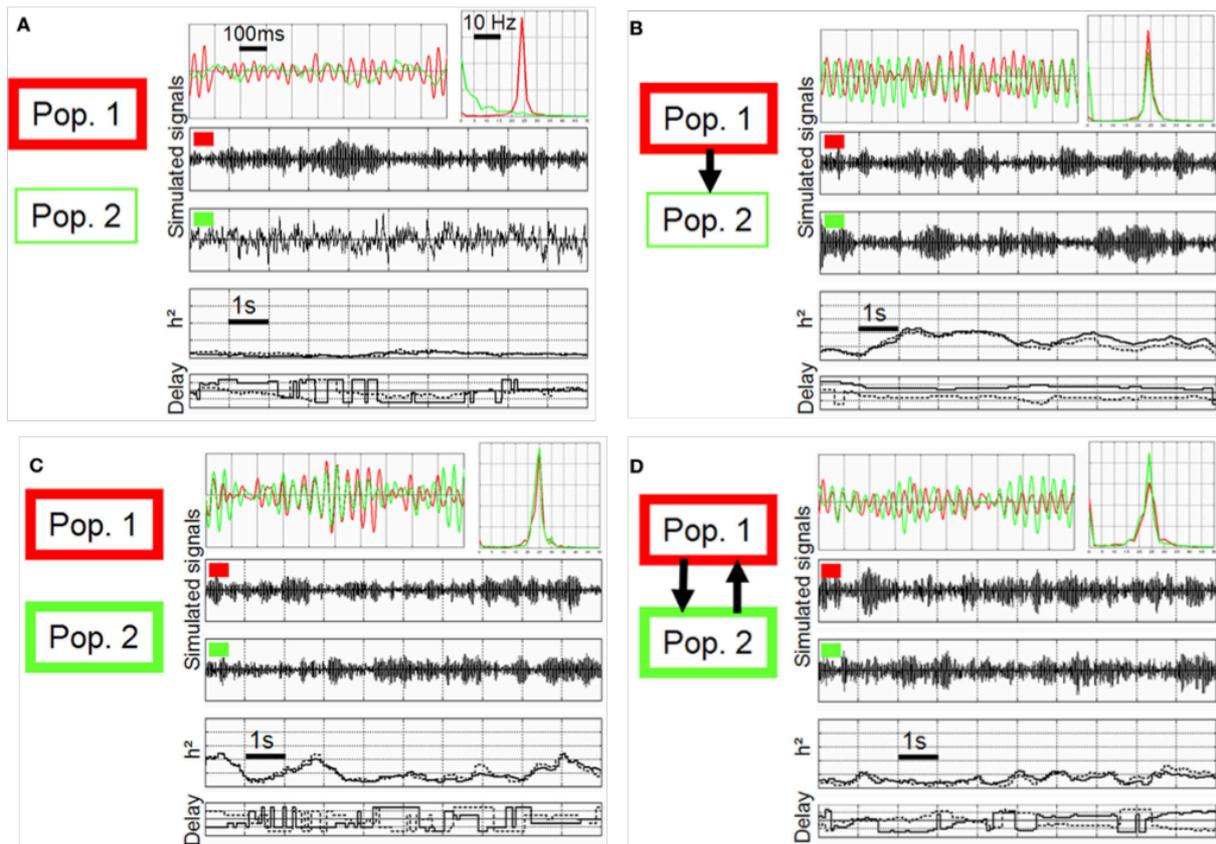


**Figure 12 : Analyse de régression non-linéaire appliquée sur des signaux réels (SEEG) durant la genèse d'une activité rapide.**

A) Amygdale (AMY) *versus* cortex entorhinal (EC) ; B) Hippocampe (HIP) *versus* cortex entorhinal (EC) ; C) Amygdale (AMY) *versus* Hippocampe (HIP).

Lignes pleines : signal supérieur *versus* inférieur, lignes pointillées : signal inférieur *versus* supérieur.

Adapté de (Wendling *et al.*, 2010)



**Figure 13: Analyse de régression non-linéaire appliquée à des signaux simulés.**

Différents scénarii sont considérés selon le niveau d'excitabilité intrinsèque des populations neuronales (ligne fine : excitabilité augmentée légèrement, ligne large : excitabilité augmentée fortement) et leur connectivité (pas de couplage, couplage unidirectionnel, couplage bidirectionnel). On note que les résultats de l'analyse de régression non linéaire dépendent de la situation modélisée.

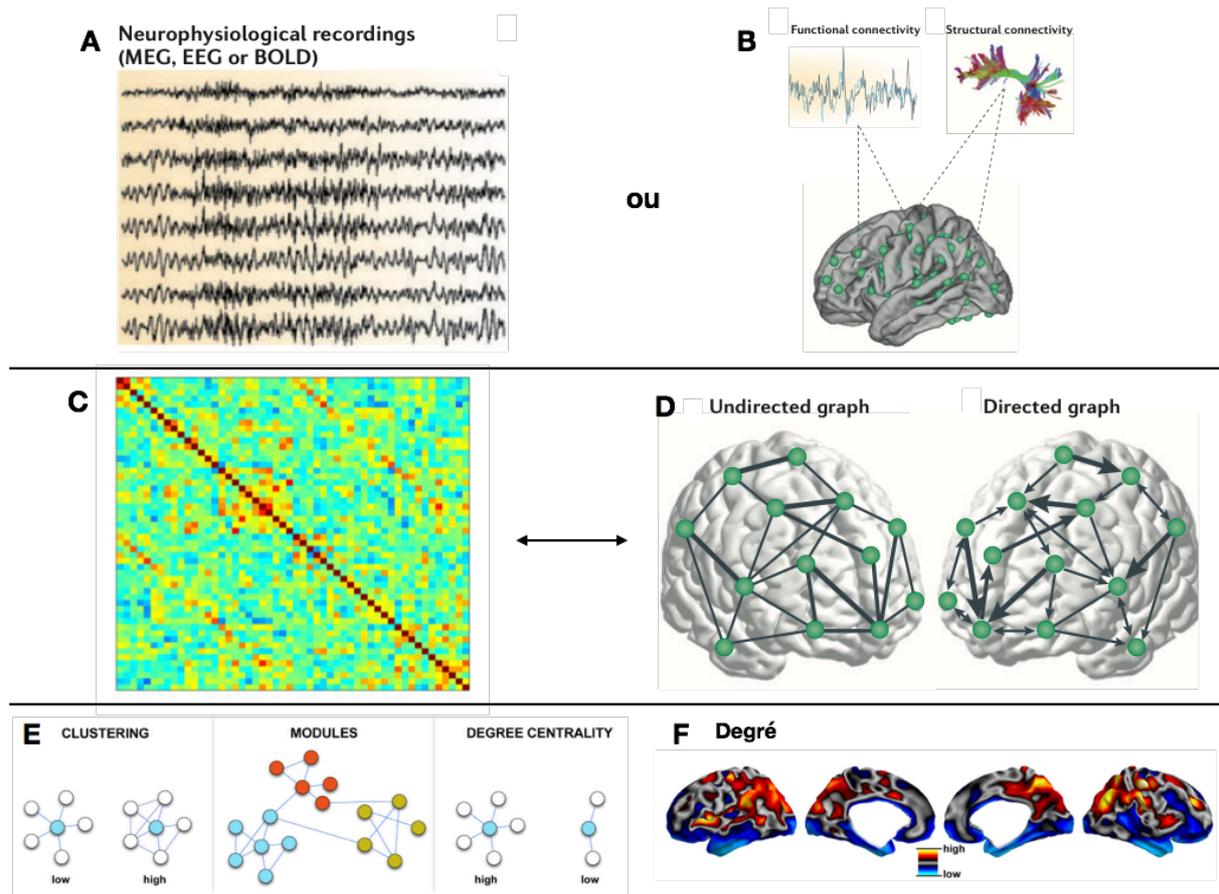
*Adapté de (Wendling et al., 2010)*

### Connectivité et Réseaux : l'approche de la théorie des graphes

Représenter et analyser la connectivité de réseaux comprenant des centaines de régions distinctes est un véritable challenge. En effet, sachant que pour  $N$  nœuds il existe  $N^2$  connexions possibles à représenter, il est indispensable d'avoir un moyen simple de représenter cette information à plus forte raison si on souhaite analyser les différences entre sujet sains et sujets épileptiques : une comparaison connexion par connexion devient alors rapidement fastidieuse et complexe à interpréter. Ceci est d'autant plus vrai si de nombreuses

régions cérébrales (centaines) sont échantillonnées. De plus sans analyse dédiée, il est très difficile d'avoir une vision globale de l'organisation du réseau et il existe un risque de ne pas observer des modifications complexes de l'organisation des réseaux. Ceci explique le recours à des outils mathématiques spécifiques telle la théorie des graphes particulièrement utile dans ce domaine de recherche. Je détaillerai donc dans ces sections les principes et quelques analyses élémentaires de la théorie des graphes (**Figure 14**).

La théorie des graphes est une branche relativement ancienne des mathématiques, dont l'origine date de 1735 quand le mathématicien suisse Leonhard Euler (1707-1783) solutionne le problème des « Sept ponts de Königsberg » (Euler, 1741). Le concept fondateur de la théorie des graphes est de représenter un ensemble complexe de relations, c'est à dire un réseau, par un ensemble de nœuds et de connexions entre ceux-ci. L'intérêt de cette théorie est de s'abstraire des propriétés spécifiques du réseau étudié pour se concentrer sur sa topologie. Elle permet ainsi de simplifier et de généraliser l'analyse des réseaux complexes comme ceux du cerveau humain.

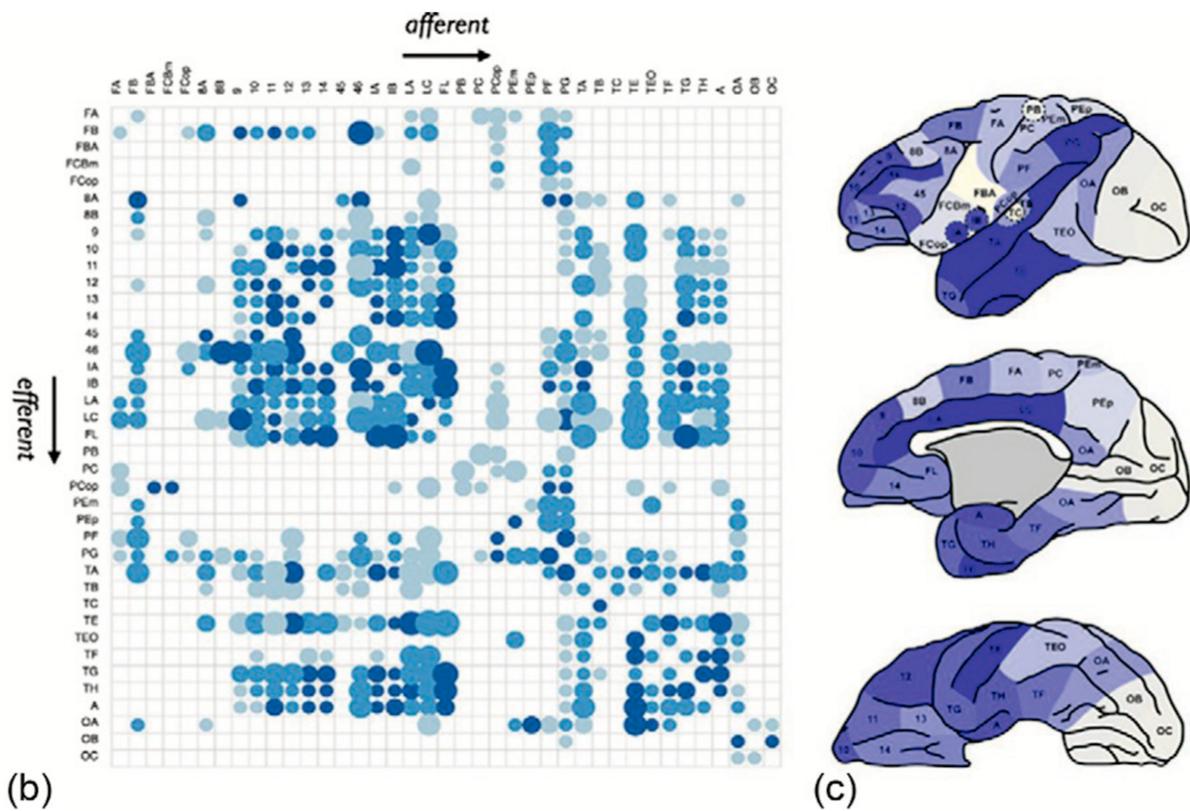


### Figure 14 : Principes de base de la théorie des graphes.

L'analyse d'enregistrements électrophysiologiques (A) ou en IRM de diffusion ou fonctionnelle (B), permet de construire des matrices (C) et des graphes de connectivité (D). A partir de ces représentations, il est possible de calculer des paramètres topologiques du réseau (E) et d'interpréter les données selon ces paramètres (F).

*Adapté de (Bernhardt et al., 2013; Stam, 2014; Fornito, Zalesky and Breakspear, 2015)*

La première étape d'analyse est la création de matrices de connectivité à deux dimensions (**Figure 15 : Exemple de matrice de connectivité.** Chaque colonne et chaque ligne représentent un nœud différent du réseau et la cellule à l'intersection d'une  $X^{\text{ème}}$  colonne et d'une  $X^{\text{ème}}$  ligne encode l'information de la connexion entre ces nœuds (**Figure 15 : Exemple de matrice de connectivité**).

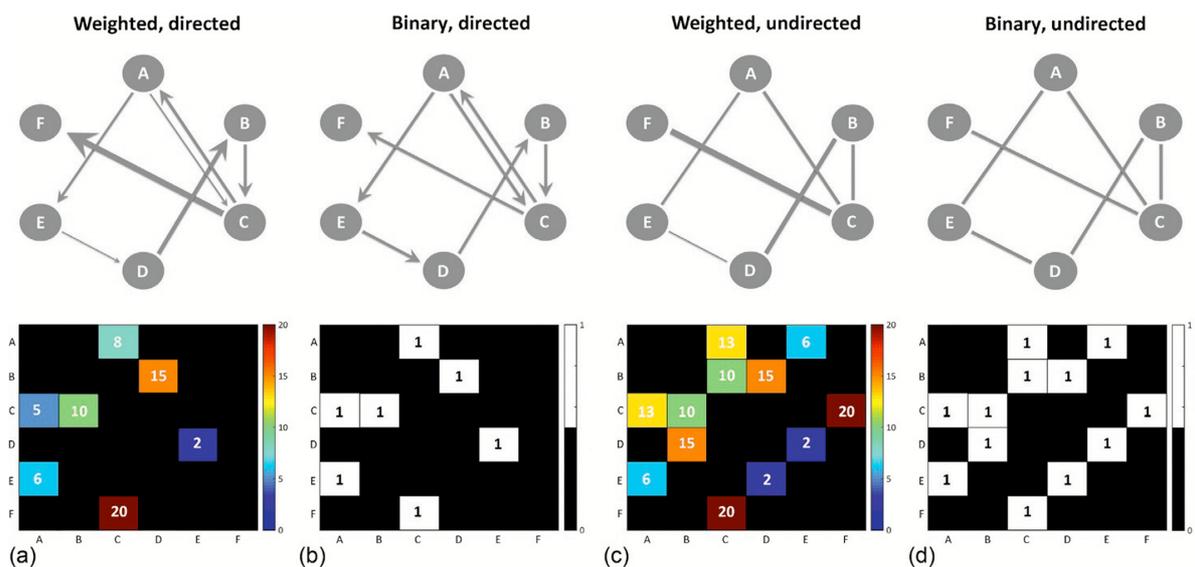


**Figure 15 : Exemple de matrice de connectivité.**

Matrice de connectivité chez le macaque incluant 39 aires corticales et reconstruite à partir d'études d'injection de traceurs (Scholtens et al., 2014).

On peut ensuite représenter la même information sous la forme d'une représentation graphique où chaque colonne/ligne de la matrice est un nœud (*node*) du graphe, et chaque cellule de la matrice est une arête (*edge*). On note qu'il existe des matrices/graphes binaires ou pondérés, et avec ou sans directionalité. En effet, si la matrice de connectivité est asymétrique et qu'il existe donc des valeurs différentes entre les triangles supérieur et inférieur de la matrice, cela signifie que la connexion de X vers Y n'a pas la même valeur que celle de Y vers X. On peut encoder cette information d'asymétrie sous la forme d'une directionalité de connexion entre X et Y. Il est notable que toutes les techniques ne permettent pas d'évaluer cette directionalité (*cf supra*). De même, toutes les connexions entre éléments d'un réseau n'ont pas forcément la même intensité (certaines techniques ne peuvent pas évaluer cette intensité de connexion et ne montrent que la présence ou l'absence d'une connexion, comme l'injection de traceur rétrograde). De la même façon, il peut y avoir

plus ou moins de fibres en IRM de diffusion, plus ou moins de covariation entre épaisseur corticale en IRM, plus ou moins de corrélation entre signaux électrophysiologiques en MEG. Il existe deux façons de représenter cette information : soit on inscrit la valeur de la connexion dans les cellules ce qui permet de créer une matrice, un graphe pondéré ; soit on ne représente que les connexions significatives (après l'application d'un seuil limite pour les techniques permettant d'obtenir une intensité de connexion, ou directement pour les techniques ne le permettant pas) ce qui donne une matrice, un graphe binaire (présence ou absence de connexion). Dans le cas de matrice/graphes pondéré, on représente souvent l'intensité de connexion sous forme respectivement d'échelle de couleur et d'épaisseur de trait. La **Figure 16: Les différents types de matrices et de graphes**. illustre les différents types de matrices de connectivité et de graphes utilisables.



**Figure 16: Les différents types de matrices et de graphes.**

L'intensité de connexion est représentée par une échelle de couleur et l'épaisseur des traits, la direction par l'asymétrie de la matrice de connectivité, ou la présence de flèches. En cas de matrice binaire seule les connexions significatives sont codées par des 1.

*Adapté de* (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015)

A partir de ces matrices et graphes, on peut réaliser un grand nombre d'analyses de la topologie du réseau. Dans cette section, je me concentrerai uniquement sur les mesures

utilisées dans le travail expérimental (centralité) et celles essentielles à la compréhension de l'organisation physiologique du cerveau humain.

Comprendre comment la connectivité varie selon les nœuds est fondamental dans l'analyse des réseaux. Dans une matrice/un graphe binaire, le moyen le plus simple de faire cela est de calculer le nombre de connexions que chaque nœud a avec le reste du réseau, cela correspond au degré (*degree*) d'un nœud (**Figure 17**). La mesure du degré d'un nœud dans une matrice binaire et sans directionalité s'effectue en additionnant toutes les cellules différentes de zéro de la ligne ou de la colonne (indifféremment) correspondant à ce nœud. Ainsi le degré  $k_i$  du nœud  $i$ , est le nombre de connexions entre le nœud  $i$  avec tous les autres  $j = 1 \dots N-1$  nœuds :

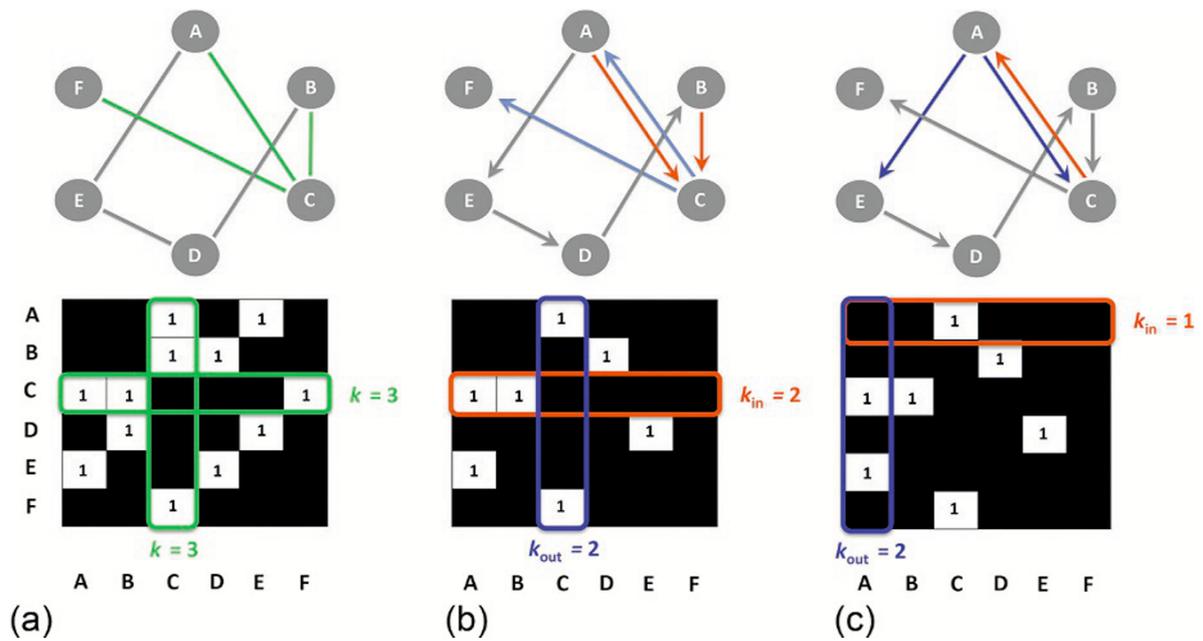
$$k_i = \sum_{j \neq i} A_{ij}$$

Dans la mesure du degré d'un nœud dans une matrice binaire et avec directionalité, on distingue les connexions entrantes et sortantes d'un nœud. Ainsi on peut calculer un degré entrant (*in-degree*) et un degré sortant (*out-degree*). Le degré entrant d'un nœud  $k_i^{in}$ , est le nombre de connexions de tous les nœuds  $j$  vers  $i$  :

$$k_i^{in} = \sum_{j \neq i} A_{ji}$$

Le degré sortant d'un nœud  $k_i^{out}$ , est le nombre de connexions de tous les nœuds  $i$  vers  $j$ :

$$k_i^{out} = \sum_{i \neq j} A_{ij}$$



**Figure 17 : Calcul du degré d'un nœud dans des réseaux binaires sans ou avec directionalité.**

- Calcul du degré d'un nœud C dans une matrice sans directionalité (on obtient le même résultat si on fait la somme des cellules de la ligne ou de la colonne correspondante car la matrice est symétrique) ;
- Calcul des degrés entrant  $k_{in}$  et sortant  $k_{out}$  d'un nœud C dans une matrice avec directionalité ;
- Calcul des degrés entrant  $k_{in}$  et sortant  $k_{out}$  d'un nœud A dans une matrice avec directionalité.

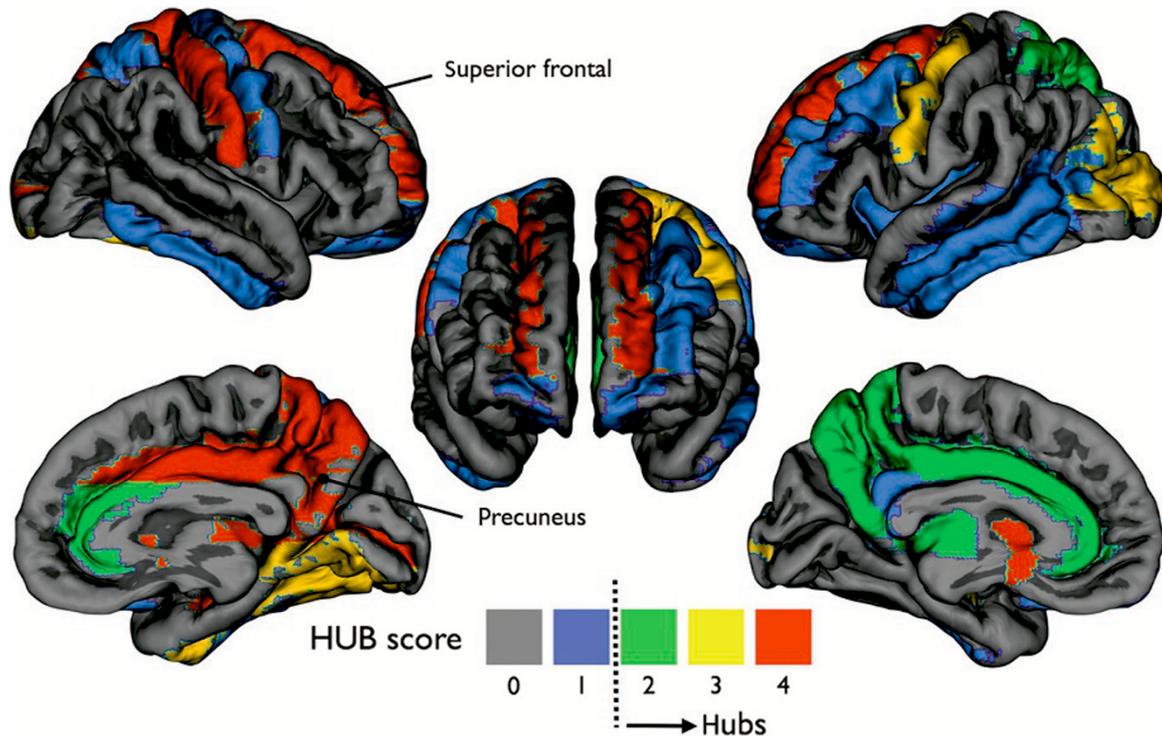
*Adapté de* (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015)

L'analogie du degré dans des réseaux pondérés est la somme des poids des connexions d'un nœud (*strength*). Dans un réseau sans directionalité, le *strength* d'un nœud, noté  $s$ , est la somme de tous les poids  $w$  des connexions de ce nœud  $i$  avec tous les autres  $j = 1 \dots N-1$  nœuds :

$$s_i = \sum_{j \neq i} w_{ij}$$

Dans un réseau pondéré et avec directionalité, on peut calculer similairement un *strength* entrant (*in-strength*) et sortant (*out-strength*).

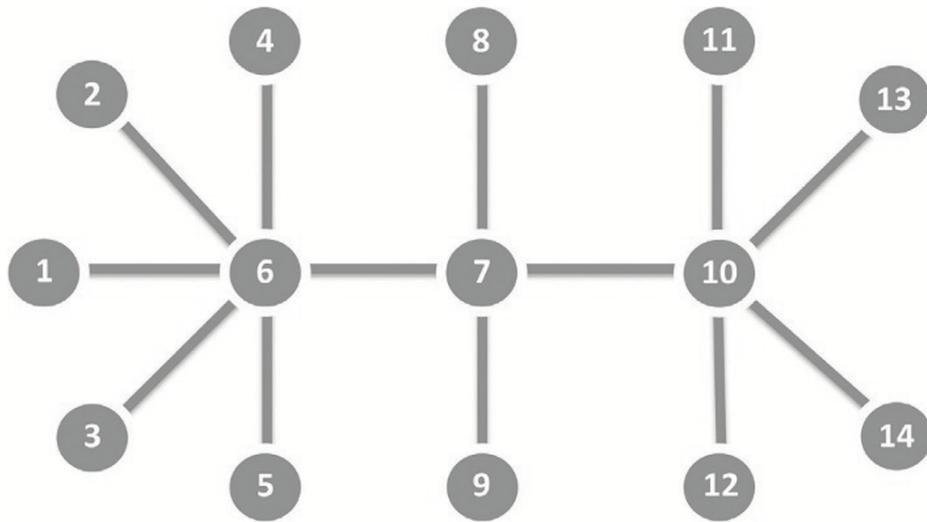
Dans beaucoup de réseaux réels, la distribution des degrés des nœuds n'est pas homogène, c'est à dire qu'un petit nombre de nœuds possède un grand nombre de connexions. Ils représentent des nœuds carrefours (*hubs*) qui facilitent l'intégration dans le réseau (**Figure 18**). C'est le cas pour les réseaux cérébraux, où il existe quelques nœuds hyper-connectés. Les nœuds qui jouent le rôle de carrefour (*hubs*) sont un moyen efficace de maintenir l'intégration à longue distance entre les modules cérébraux. Ils sont néanmoins plus coûteux en énergie et plus vulnérables aux attaques (Liang *et al.*, 2013; Tomasi *et al.*, 2013). Ainsi, ils sont souvent affectés prioritairement dans les pathologies neurologiques dont l'épilepsie (Liao *et al.*, 2010; Crossley *et al.*, 2014; Jin *et al.*, 2015). Cette propriété suggère que certains nœuds exercent une influence particulière sur le réseau. L'analyse du degré et/ou du *strength* ne donnant qu'un reflet incomplet de cette influence. Ainsi, d'autres mesures ont été développées pour estimer celle-ci : il s'agit des mesures de centralité. Elles cherchent à évaluer la capacité d'un nœud à influencer les autres éléments d'un réseau. On peut utiliser de nombreuses mesures de centralité (**Figure 19**) : *degree*, *betweenness*, *closeness*, *eigenvector*, *PageRank*, ou une combinaison de plusieurs de ces mesures. Nous ne décrivons ci-après que la *betweenness centrality*, car c'est une des mesures les plus utilisées notamment dans le domaine de l'épileptologie et celle sur laquelle nous nous appuyerons dans notre travail expérimental.



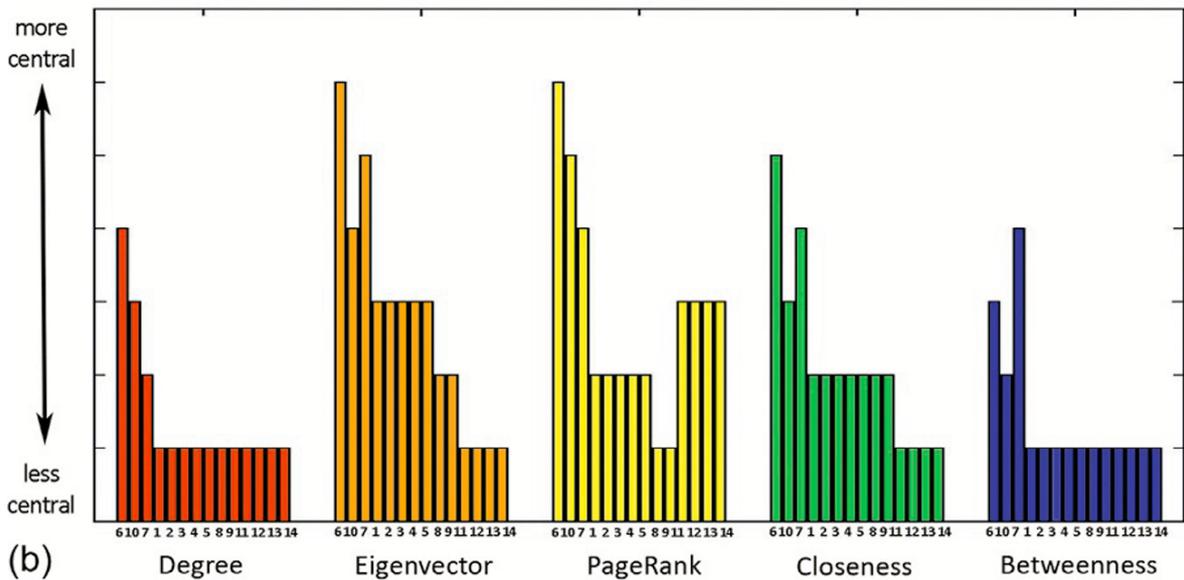
**Figure 18 : Exemple de potentiels nœuds carrefours (*hubs*) d'un réseau de connectivité structurale du cerveau humain.**

Ici chaque région cérébrale s'est vue assigner un score de *hub* composite entre 1 et 4, basé sur différentes mesures de centralité. Plus ce score est haut plus la région est importante en termes d'intégration.

*Adapté de* (van den Heuvel and Hulshoff Pol, 2010)



(a)



(b)

**Figure 19 : Mesures de centralité dans la théorie des graphes.**

- A) Un nœud central a trois caractéristiques principales de la centralité : il possède un degré maximal (est connecté avec tous les autres nœuds) une *betweenness* maximale (tous les chemins les plus courts entre les autres nœuds passent par lui) et une *closeness* maximale (il est situé à une distance topologique minimale des autres nœuds)
- B) Différences entre les résultats obtenus selon les mesures de centralité utilisées pour l'analyse d'un réseau binaire sans directionnalité.

*Adapté de* (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015)

La *betweenness centrality* (centralité intermédiaire en français) mesure la proportion des liens entre toutes les paires de nœuds d'un réseau qui passent par un nœud index. Elle reflète donc à quel point un nœud est situé entre les autres paires de nœuds du réseau. Conceptuellement, si l'information dans un réseau passe par le plus court chemin, alors les nœuds par où passent beaucoup de plus courts chemins vont contrôler fortement le transfert de l'information dans le réseau. La *betweenness centrality*  $C_B$  d'un nœud  $i$  est calculée ainsi :

$$C_B(i) = \frac{1}{(N-1)(N-2)} \sum_{h \neq i, h \neq j, j \neq i} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}}$$

où  $\rho_{hj}(i)$  est le nombre de plus courts chemins entre  $h$  et  $j$  qui passent par  $i$ ,  $\rho_{hj}$  est le nombre total de plus courts chemins entre  $h$  et  $j$ , et  $(N-1)(N-2)$  est le nombre de connexions entre deux nœuds en excluant le nœud  $i$  (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015).

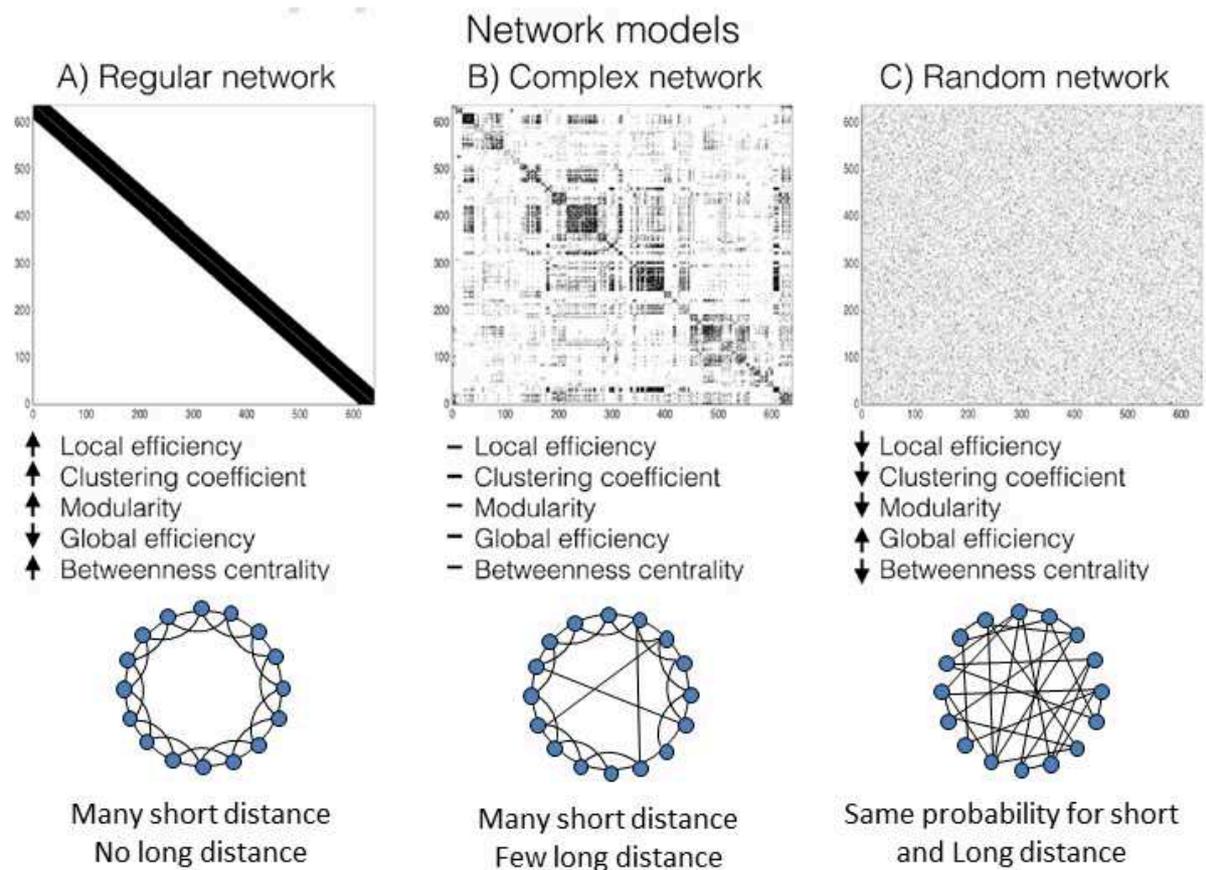
Enfin grâce à la théorie des graphes, il est possible de déterminer l'organisation globale d'un réseau. J'en parlerai ci-après succinctement, ces notions sont essentielles pour comprendre la topologie physiologique du réseau cérébral humain. Le coefficient de regroupement (*clustering coefficient*) est la probabilité que deux nœuds, directement connectés à un troisième, soient également directement connectés entre eux. Il donne donc un indice de l'intégration du réseau. La longueur de chemin (*path length*) mesure la distance topologique entre deux nœuds (nombre minimum requis de connexions pour relier deux nœuds d'un réseau). Un *path length* moyen bas résulte donc en une intégration plus rapide et efficace dans un réseau. L'efficacité est simplement la réciproque de la moyenne harmonique des *path lengths*, elle peut être calculée à l'échelle du réseau = efficacité globale, ou à l'échelle d'un nœud = efficacité locale. Elle reflète le degré d'intégration. Enfin la modularité est la propriété d'un réseau de se grouper en modules. Un module est un sous-ensemble d'un réseau dont les nœuds ont la propriété d'être plus fortement connectés entre eux qu'avec les autres nœuds du réseau extérieurs au module. Il peut exister une organisation hiérarchique de ces modules, c'est à dire des sous-modules au cœur de modules, reprenant une organisation fractale (« poupées russes »). Ainsi la propriété d'un réseau à pouvoir être décomposé en modules fortement interconnectés peut être évaluée par un index de

modularité qui est une mesure simple quantifiant la différence entre la connectivité intra-module et un modèle « null » correspondant.

En conclusion, la combinaison des techniques de mesure de connectivité avec les analyses théoriques des graphes a été particulièrement fertile et a permis de démontrer 3 propriétés fondamentales du cerveau humain :

- Son organisation se fait selon un modèle « petit monde » (*small world*) (Watts and Strogatz, 1998), intermédiaire entre un modèle « régulier » (*regular*) (haut coefficient de regroupement local) et un modèle « aléatoire » (*random*) (**Figure 20** et **Figure 21**) (Achard and Bullmore, 2007; Sporns, 2014);
- La distribution de sa connectivité est non aléatoire mais « échelle-libre » (*scale-free*) (Barabási and Albert, 1999), c'est à dire avec une probabilité de connexions additionnelles proportionnelle aux connexions existantes. Il apparait donc un sous-ensemble de nœuds hyper-connectés « carrefour » (*hubs*) contrastant avec une majorité de nœuds faiblement connectés. Ces nœuds carrefour sont préférentiellement connectés entre eux et donnent naissance au « riche club » (*rich club*) (van den Heuvel and Sporns, 2013);
- Son organisation suit une structure hiérarchique avec des « modules » qui sont des sous-réseaux de nœuds préférentiellement connectés entre eux plutôt qu'avec les nœuds en dehors du module.

Ces propriétés de la topologie du cerveau humain permettent un juste équilibre de l'efficacité de la connectivité à l'échelle locale et globale. Cet équilibre explique deux caractéristiques essentielles du fonctionnement cérébral : l'intégration et la ségrégation. Il existe de fait l'association d'un fonctionnement localisé dans certaines aires spécifiques pour assurer certaines fonctions primaires (cortex primaire visuel, auditif, sensitif, etc.) et d'un fonctionnement en réseau de plusieurs aires pour assurer des processus plus complexes (par exemple les tâches langage).

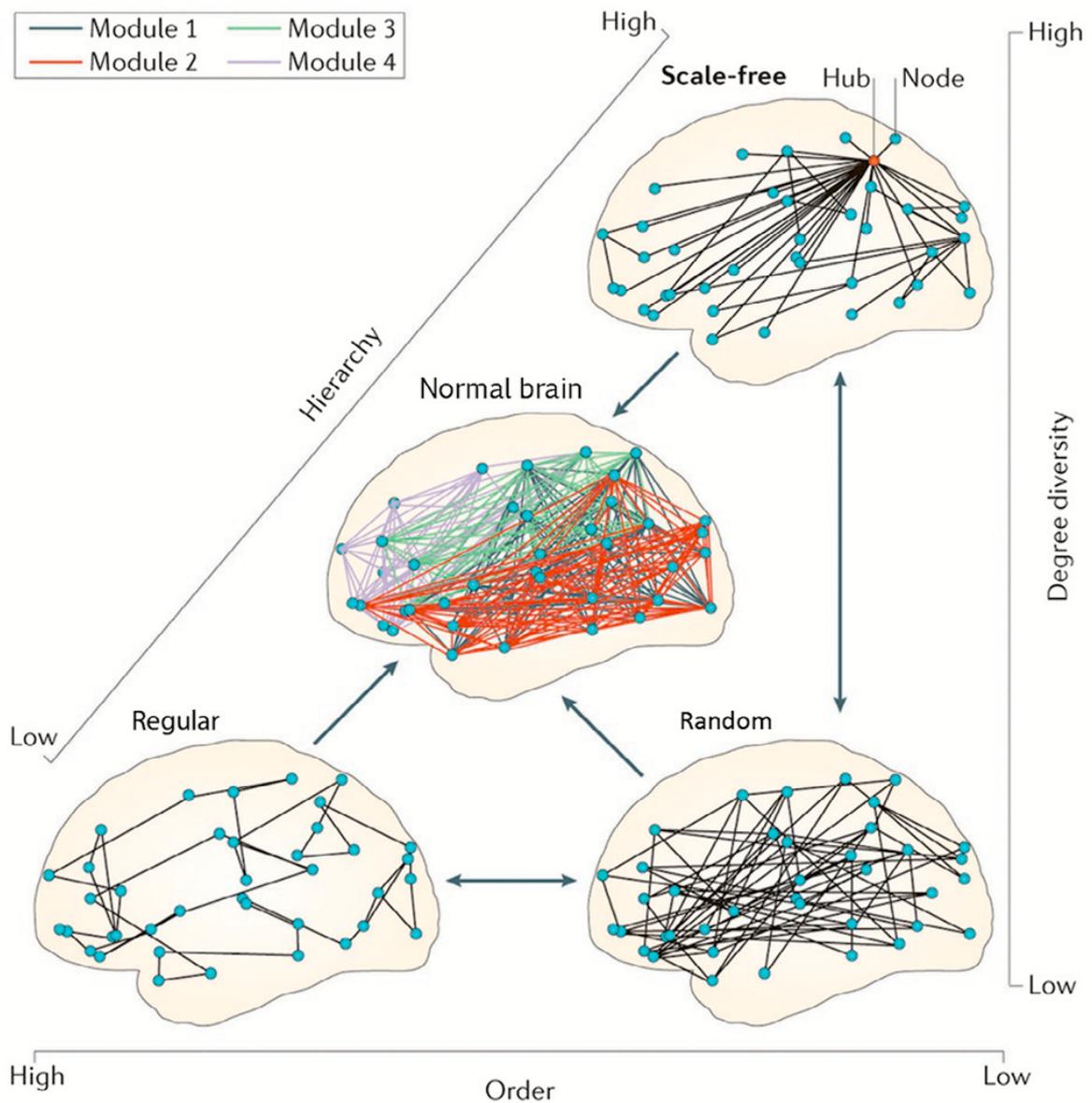


**Figure 20 : Les principaux types d'organisation topologique des réseaux.**

En haut : réseaux représentés sous forme de matrices de connectivité (les axes représentent les nœuds, les cellules représentent les connexions et leurs intensités. *Adapté de (Pedersen et al., 2015)*)

Au milieu : description des paramètres de topologie de ces réseaux.

En bas : réseaux représentés sous forme de graphes avec les nœuds indiqués sous forme de cercles bleus et les connexions sous forme de traits noirs. *Adapté de (Watts and Strogatz, 1998)*



**Figure 21 : Les 3 dimensions de l'organisation topologique globale des réseaux cérébraux.**

L'organisation physiologique des réseaux du cerveau humain est un intermédiaire entre trois extrêmes : « régulier » (haut coefficient de regroupement), « aléatoire » (chemin de longueur courte), et « échelle libre » (présence de *hubs*). Le cerveau humain est composé d'un peu de ces trois caractéristiques, et est donc hiérarchique et modulaire.

*Adapté de* (Stam, 2014)

## CHAPITRE 3 – LES RESEAUX DES EPILEPSIES FOCALES PHARMACORESISTANTES

Maintenant, le champ de la connectivité cérébrale introduit, je ferai quelques rappels concernant les épilepsies focales pharmacorésistantes, le bilan pré-chirurgical et je détaillerai les données concernant les malformations du développement cortical car elles feront l'objet de notre travail. Je m'attacherai aussi à expliciter les réseaux impliqués par ces épilepsies à la lumière des études en SEEG.

### Les épilepsies focales pharmacorésistantes

*« L'histoire de l'épilepsie peut être résumée en : 4000 ans d'ignorance, de superstition, et de stigmatisation, suivis de 100 ans de connaissance, de superstition et de stigmatisation. »*

Kale

L'épilepsie est une pathologie neurologique chronique se manifestant par la répétition de crises spontanées qui sont l'expression clinique d'une décharge électrique paroxystique hyper-synchrone de populations neuronales hyperexcitables. Elle est définie par la ligue internationale contre l'épilepsie comme « une maladie cérébrale caractérisée par une prédisposition à générer des crises d'épilepsies, et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de ce trouble » (Fisher *et al.*, 2014). Avec une prévalence estimée à environ 6,38 pour 1 000 personnes et une incidence annuelle de 61,44 pour 100 000 personnes-année (Fiest *et al.*, 2016), il s'agit d'une affection neurologique très fréquente (la deuxième la plus fréquente après la migraine). On estime qu'environ 65 millions de personnes dans le monde vivent avec une épilepsie (Ngugi *et al.*, 2010). L'épilepsie est associée à une surmortalité non négligeable (multiplication entre 1,4 et 3,6 par rapport à la population générale) par divers mécanismes (mort subite dans l'épilepsie, état de mal épileptique, blessures, noyade, suicide, etc.) (Thurman *et al.*, 2016). Elle est également associée à des comorbidités notables (cognitives, psychiatriques, effets secondaires des antiépileptiques, déficits neurologiques, etc.). Les patients épileptiques ont également une scolarité et une insertion socio-professionnelle inférieure à la population générale. Très

prosaïquement et comme il est d'usage de l'évaluer dans nos sociétés capitalistes, le coût sociétal induit par l'épilepsie est lui-aussi très élevé (ex : plus de 14 000 euros de coûts direct et indirect par an pour un patient au Danemark (Jennum *et al.*, 2011)). Mais avant tout, la stigmatisation des patients épileptiques reste toujours aussi élevée de nos jours, comme l'exprime élégamment Kale : « l'histoire de l'épilepsie peut-être résumé en : 4000 ans d'ignorance, de superstition, et de stigmatisation, suivis de 100 ans de connaissance, de superstition et de stigmatisation » (Kale, 1997).

Environ 60% des patients ont une épilepsie avec crises focales (Hauser *et al.*, 1991), c'est à dire caractérisée par des crises dont les premières manifestations électro-cliniques (motrices, sensibles, sensorielles ou psychiques) témoignent de l'implication d'un réseau cérébral localisé (plus ou moins étendu). Environ 30% de ces patients présentent toujours des crises malgré un traitement pharmacologique antiépileptique bien conduit (Kwan and Brodie, 2000). La résistance au traitement antiépileptique est définie par l'échec (absence de liberté de crise) de deux traitements appropriés (selon le syndrome épileptique), bien tolérés et utilisés à posologie suffisante (deux monothérapies successives ou une bithérapie) (Kwan *et al.*, 2010). Dans ces cas, le meilleur traitement possible est la chirurgie de l'épilepsie qui reste la seule option potentiellement curative (Wiebe *et al.*, 2001; De Tisi *et al.*, 2011). Deux études randomisées contrôlées ont démontré la supériorité d'une chirurgie de résection comparativement au traitement médical dans les épilepsies du lobe temporal (Wiebe *et al.*, 2001; Engel, 2012). Une revue Cochrane récente montre que chez 16 000 patients opérés 65% avaient une évolution favorable (Leyden *et al.*, 2015; West *et al.*, 2015). Logiquement, les recommandations internationales conseillent de référer rapidement les patients atteints d'une épilepsie pharmaco résistante pour une évaluation chirurgicale (Kwan *et al.*, 2010; Ryvlin *et al.*, 2014). Actuellement 30,5% des patients référés pour un bilan pré-chirurgical le sont pour une tumeur bénigne (haute proportion de tumeurs neurodéveloppementales) ou une dysplasie corticale focale, ce qui dépasse le nombre des patients avec sclérose hippocampique (Cloppenborg *et al.*, 2016).

Il s'agit de la population que nous allons étudier car elle représente une grande proportion des patients explorés actuellement en vue d'une chirurgie de l'épilepsie. Ce sont souvent de cas complexes chez lesquels une intervention chirurgicale standardisée (de type lobectomie temporale antérieure) n'est pas possible et qui nécessitent donc un geste chirurgical guidé finement par l'expertise clinico-électrophysiologique.

## Le bilan pré-chirurgical des épilepsies focales pharmacorésistantes

Chez ces patients présentant une épilepsie focale pharmacorésistante, l'objectif du traitement chirurgical est l'exérèse complète de la zone épileptogène (zone d'organisation des décharges critiques). Cette résection suppose toutefois que :

- La preuve ait été faite de l'origine univoque des crises,
- La localisation corticale des décharges critiques ait été précisément identifiée,
- La résection envisagée ne créera aucun déficit neurologique ou cognitif invalidant pour le patient.

Ce rapport bénéfice/risque de l'intervention est donc précisément évalué au cours d'un bilan pré-chirurgical qui doit permettre d'identifier le plus précisément possible la zone épileptogène (Bartolomei, Guye, *et al.*, 2002) et les zones hautement fonctionnelles qu'il faudra épargner lors de l'intervention. Les explorations se déroulent en deux phases (**Figure 22**).

Une première phase d'investigation, qualifiée de « phase I », non-invasive qui comprend des explorations cliniques, neuropsychologiques, électrophysiologiques, morphologiques, métaboliques et fonctionnelles :

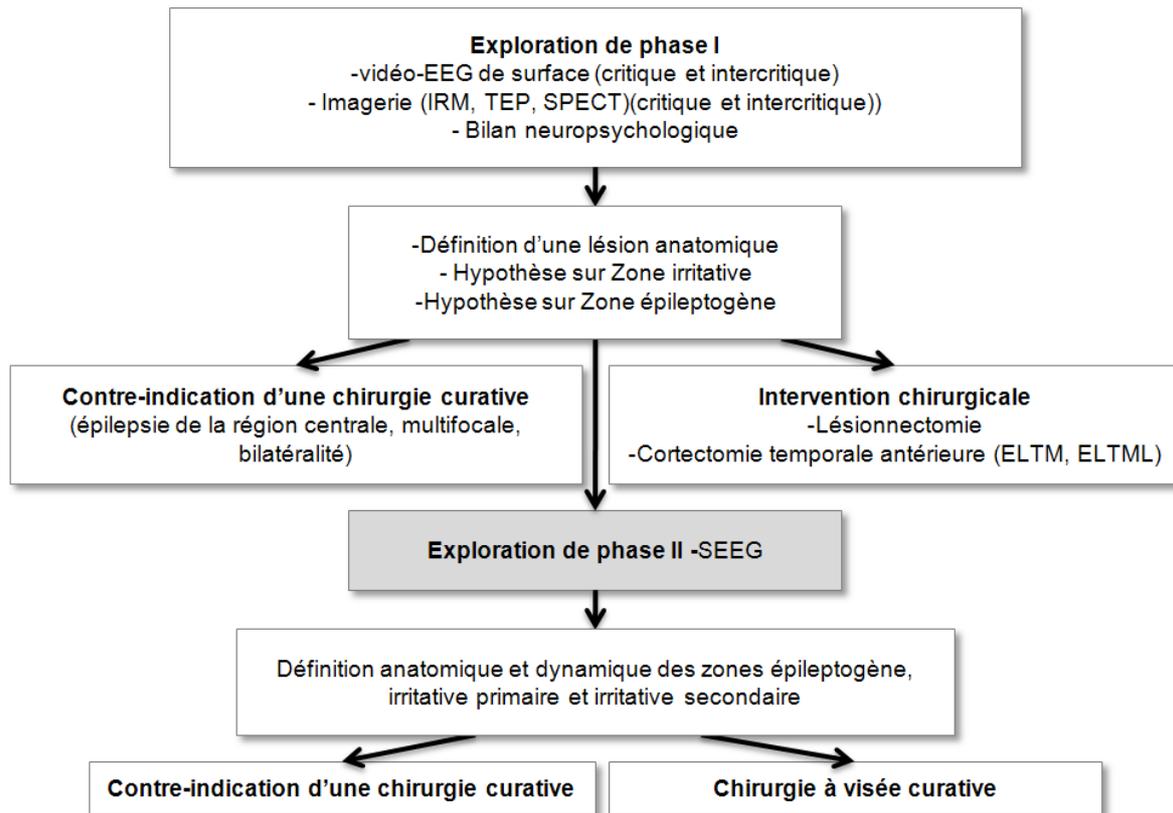
- L'approche clinique permet un recueil de l'histoire de la maladie et de la sémiologie des crises, auprès du patient et de ses proches.
- Le bilan neuropsychologique recherche des déficits spécifiques pouvant orienter vers une localisation de la zone épileptogène.
- L'exploration électrophysiologique par enregistrements vidéo-EEG de surface représente le point essentiel de la phase I. Ces enregistrements permettent de corréler l'observation clinique des crises à l'étude de l'EEG critique. L'analyse dynamique de la sémiologie électro-clinique oriente sur l'origine et la propagation des crises. Les pointes enregistrées sur l'EEG inter-critique contribuent par ailleurs à délimiter la zone irritative. Ces observations par EEG peuvent être affinées par la Magnétoencéphalographie (MEG) et/ou par l'EEG haute-résolution.
- L'exploration morphologique par IRM permet d'une part la détection d'anomalies structurales épileptogènes (sclérose hippocampique, dysplasie ...), et d'autre part une

étude précise de l'anatomie du patient, indispensable à la phase II et à l'acte chirurgical.

- L'exploration métabolique la plus couramment utilisée est la TEP. Elle est employée essentiellement en période inter-critique, et recherche les zones d'hypométabolisme qui orientent vers la zone épileptogène et ses réseaux de propagation (Verger *et al.*, 2017).
- L'approche en imagerie fonctionnelle est effectuée si nécessaire pour dresser une cartographie fonctionnelle (ex : évaluer la dominance hémisphérique pour le langage pour les patients avec épilepsies gauches et/ou les patients gauchers).

Ces explorations permettent de déterminer la latéralisation, puis de délimiter le plus précisément possible les zones épileptogènes et de propagation. Dans les épilepsies méso-temporales lésionnelles, les explorations de phase I sont, dans la majorité des cas, suffisantes. Une seconde phase d'investigation, qualifiée de « phase II », invasive est indiquée lorsque la sémiologie anatomo-électro-clinique est atypique, notamment en cas de doute sur la localisation exacte de la zone épileptogène ou sur sa co-localisation avec des zones fonctionnelles (Bartolomei, Guye, *et al.*, 2002). L'exploration de phase II consiste en l'implantation d'électrodes intracérébrales. Elles permettent l'enregistrement des activités électriques anormales, en période critique et inter-critique. Ces électrodes sont également utilisées pour la stimulation électrique directe. Cette technique permet :

- La cartographie fonctionnelle des structures explorées (en complément de l'IRMf),
- Le complément de la cartographie épileptogène par le déclenchement des crises par la stimulation. Le recueil des données en SEEG se fait de façon concomitante à l'enregistrement vidéo continu. Cette approche permet de confronter les signes cliniques aux activités électriques.



**Figure 22 : Déroulement du bilan pré-chirurgical d'une épilepsie partielle.**

*Adapté de (Bartolomei, Guye, et al., 2002)*

### Le modèle des malformations du développement cortical

Les malformations du développement cortical (MCD) représentent une étiologie importante d'épilepsie focale chronique chez l'humain (Barkovich *et al.*, 2005, 2012; Guerrini and Dobyns, 2014). Les patients présentant ces malformations, souffrent le plus souvent d'épilepsie pharmacorésistante et sont donc fréquemment référés pour un bilan pré-chirurgical (Wolf and Wiestler, 1993; Honavar *et al.*, 1999; Pasquier *et al.*, 2002; Guerrini and Dobyns, 2014). Ces malformations du développement cortical comprennent notamment les dysplasies corticales focales (FCD) et les tumeurs neurodéveloppementales (NDT). La chirurgie de l'épilepsie est un traitement efficace pour aboutir à l'absence de crise chez ces patients. Ainsi entre 65% et 80% de ces patients, atteints respectivement de dysplasies corticales focales et de tumeurs neurodéveloppementales, sont libres de crise (Classe Engel I) à un an post-chirurgie, et la plupart d'entre eux le resteront à plus long terme (Fauser *et al.*, 2015). Dans

l'évaluation pré-chirurgicale des patients présentant des malformations du développement cortical, la stéréo-électro-encéphalographie (SEEG) est le plus souvent nécessaire pour définir précisément la zone épileptogène (ZE) et pour délimiter de manière optimale la zone à réséquer (Chassoux *et al.*, 2000; Francione *et al.*, 2003; Aubert *et al.*, 2009; Dorfmüller *et al.*, 2014). De précédentes études ont bien montré le caractère intrinsèquement épileptogène des malformations du développement cortical (Aubert *et al.*, 2009). Notre étude portera sur cette population de patients. Je détaillerai donc rapidement leurs caractéristiques principales dans cette section.

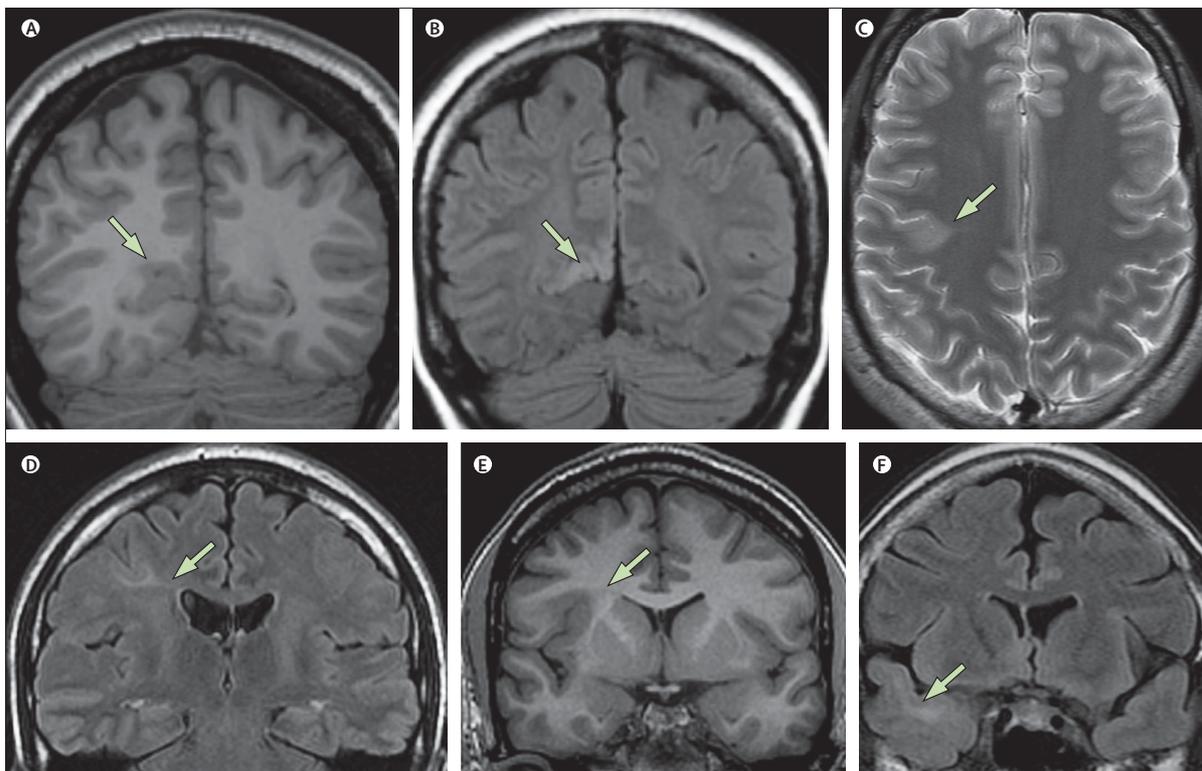
Les dysplasies corticales focales atteignent 20 à 25 % des patients présentant une épilepsie focale (Kuzniecky *et al.*, 1993; Tassi *et al.*, 2002). La Ligue Internationale Contre l'Épilepsie (ILAE) a récemment publié une classification histologique des dysplasies corticales focales (Blümcke *et al.*, 2011) les subdivisant en trois types (I, II et III) et neuf sous-types (Ia, Ib, Ic, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc et IIId) selon : leurs caractéristiques architecturales, la présence de neurones dysmorphiques ectopiques et l'existence ou non d'une lésion associée (par exemple : sclérose hippocampique ; **Figure 23**).

<b>Table 1. The three-tiered ILAE classification system of focal cortical dysplasia (FCD) distinguishes isolated forms (FCD Types I and II) from those associated with another principal lesion (FCD Type III).</b>				
FCD Type I (isolated)	Focal cortical dysplasia with abnormal radial cortical lamination (FCD Type Ia)	Focal cortical dysplasia with abnormal tangential cortical lamination (FCD Type Ib)	Focal cortical dysplasia with abnormal radial and tangential cortical lamination (FCD Type Ic)	
FCD Type II (isolated)	Focal cortical dysplasia with dysmorphic neurons (FCD Type IIa)		Focal cortical dysplasia with dysmorphic neurons and balloon cells (FCD Type IIb)	
FCD Type III (associated with principal lesion)	Cortical lamination abnormalities in the temporal lobe associated with hippocampal sclerosis (FCD Type IIIa)	Cortical lamination abnormalities adjacent to a glial or glioneuronal tumor (FCD Type IIIb)	Cortical lamination abnormalities adjacent to vascular malformation (FCD Type IIIc)	Cortical lamination abnormalities adjacent to any other lesion acquired during early life, e.g., trauma, ischemic injury, encephalitis (FCD Type IIId)
<small>FCD Type III (not otherwise specified, NOS): if clinically/radiologically suspected principal lesion is not available for microscopic inspection. Please note that the rare association between FCD Types IIa and IIb with hippocampal sclerosis, tumors, or vascular malformations should not be classified as FCD Type III variant.</small>				

**Figure 23 : Classification histologique actuelle des dysplasies corticales focales, proposée par la Ligue Internationale Contre l'Épilepsie en 2011.**  
(Blümcke *et al.*, 2011)

Bien que cette classification ait amélioré l'accord inter-observateurs, certains problèmes restent débattus comme la classification des patients avec une double pathologie ; ou les sous-

types de dysplasie corticale focale de type I (Guerrini et al., 2015). Les dysplasies corticales focales peuvent concerner de larges régions, ou être situées au fond des *sulci*, parfois invisibles en IRM (**Figure 24**). La tomographie par émission de positrons (TEP) est très sensible pour la détection des FCD, notamment dans les cas IRM-négative. Dans les FCD type II elle révèle un foyer intense d'hypométabolisme concordant avec la lésion. A ce jour la corrélation des hypométabolismes avec les réseaux de la zone épileptogène et de propagation reste imparfaitement comprise. La coregistration du PET et de l'IRM est une technique très utile pour l'exploration des FCD type II, identifiant 95% des lésions IRM-négative découvertes en SEEG (Chassoux *et al.*, 2010) d'autant plus que l'avancée des techniques d'imagerie (haut-champs, algorithme de détection automatique basé sur l'épaisseur cortical, le *blurring*, l'intensité du tissu, etc.) permettent de détecter de plus en plus de FCD IRM-négative (Bernasconi *et al.*, 2011; Veersema *et al.*, 2016)



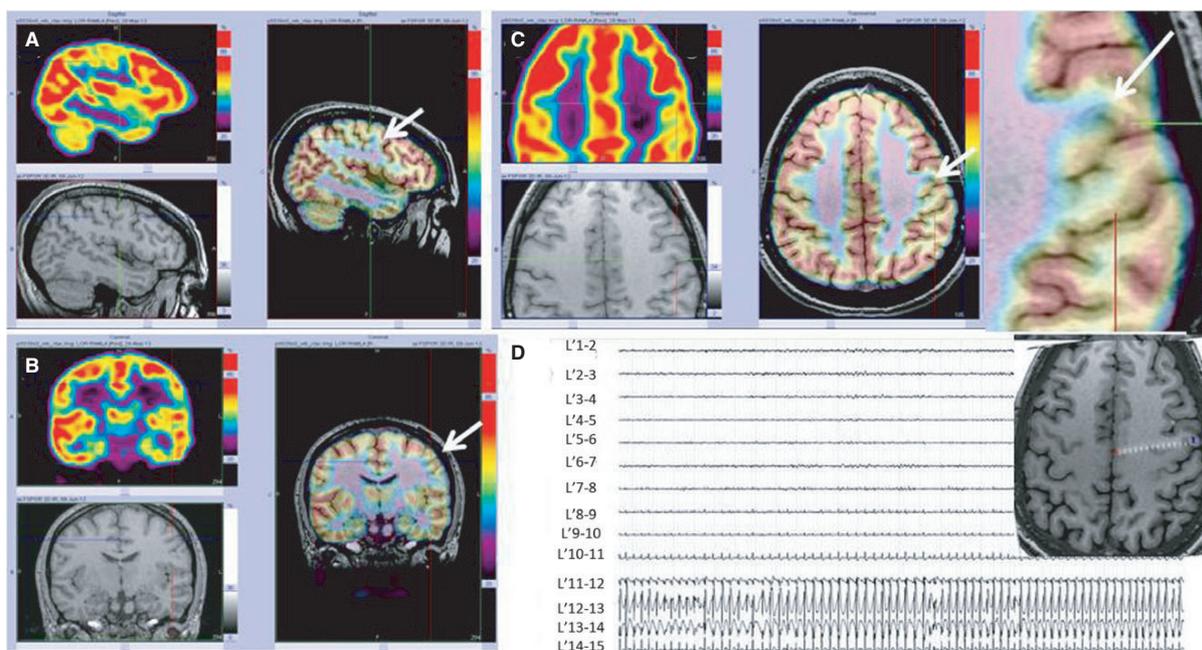
**Figure 24 : Aspect IRM des FCD type II.**

On peut observer en T1 coronal une région d'amincissement cortical (flèche vignette A) avec une hyper-intensité en FLAIR (flèche vignette B). On observe un amincissement cortical et un signe de la « queue de radis » visible en T2 (flèche vignette C) mais mieux visible en FLAIR (flèche vignette D). On peut parfois observer un blurring, dédifférenciation substance blanche/grise en T1 (flèche vignette E). Enfin, une augmentation de signal FLAIR sous-corticale peut être la seule anomalie visible (flèche vignette F).

*Adapté de (Sisodiya et al., 2009)*

Malgré l'apport des techniques d'imagerie, la localisation précise de la zone épileptogène et la détermination de ses rapports avec les aires fonctionnelles sont cruciales pour la chirurgie et nécessitent souvent une exploration invasive par SEEG. En effet, l'exérèse complète de la zone épileptogène est le déterminant principal du pronostic post-chirurgical (Lagarde *et al.*, 2016) et le chevauchement de celle-ci avec une aire fonctionnelle est une cause majeure d'échec (Guerrini *et al.*, 2015). Le problème posé est que, le réseau de la zone épileptogène est souvent plus étendu que la lésion (Aubert *et al.*, 2009) et certaines FCD peuvent avoir une fonctionnalité intrinsèque (FCD à IRM-négative). Toutes ces données doivent naturellement être prises en compte dans la décision chirurgicale, le geste devant être adapté pour chaque patient selon les données d'organisation des réseaux épileptogènes et fonctionnels.

Si les FCD type I n'ont pas de caractéristiques EEG propres, les FCD de type II ont des patterns EEG particuliers à la fois en interictal et durant les crises (**Figure 25**). Le pattern interictal est constitué d'anomalies paroxystiques répétitives subcontinues : pointes, pointes-ondes, poly-pointes ou bouffées d'activité rapide (Chassoux *et al.*, 2000; Tassi *et al.*, 2002, 2012; Francione *et al.*, 2003). Entre ces anomalies l'activité de fond est généralement fortement altérée. Les patterns de début de crises sont aussi particuliers dans les FCD type II avec une surreprésentation des patterns *pre-ictal spiking* et des bouffées de polypointes avant une décharge rapide de bas voltage (Lagarde *et al.*, 2016). Cette épileptogénicité intrinsèque des FCD type II est bien confirmée par leur haute sensibilité à la stimulation en SEEG.



**Figure 25 : Exemple d'une FCD type IIb de la région centrale gauche IRM-négative.**

A, B et C) La coregistration de la TEP et de l'IRM met en évidence un hypo métabolisme focal et une gyration inhabituelle du gyrus central.

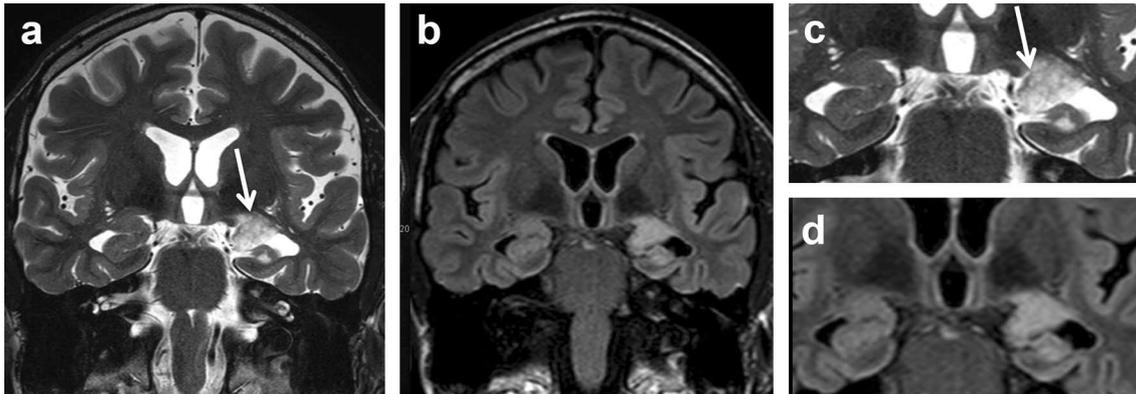
D) L'enregistrement SIEEG inter-ictal confirme dans cette région un pattern de pointes rythmiques continues.

Le patient est libre de crise après une léSIONECTOMIE.

*Adapté de (Guerrini et al., 2015)*

Les tumeurs neurodéveloppementales sont des lésions congénitales et représentent le second type le plus fréquent de malformations du développement cortical. Elles sont essentiellement représentées par les tumeurs neuro-épithéliales dysembryoplasiques (DNET) et les gangliogliomes. On les retrouve dans environ 15 à 30% des épilepsies focales opérées (Daumas-Duport, 1993; Daumas-Duport *et al.*, 1999; Prayson, 2000). Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs du système nerveux central elles sont classées grade 1, « tumeurs neuronales et mixtes neuronales-gliales » (Louis *et al.*, 2016) (Annexe 1). Néanmoins certaines tumeurs neurodéveloppementales restent difficiles à classer, comme les tumeurs avec des patterns « non-spécifiques ». Enfin, les tumeurs neurodéveloppementales sont caractérisées par l'existence de changements cyto-architecturaux dans le cortex adjacent à la lésion qui présentent des similarités avec les

dysplasies corticales focales. Ces épilepsies sont parfois regroupées sous le terme d'épilepsie chronique associée aux tumeurs cérébrales (Blumcke *et al.*, 2014). L'âge de début de l'épilepsie est en moyenne de 16,5 ans et concerne dans une majorité des cas le lobe temporal (souvent portions antérieure, mésiale ou basale ; **Figure 26**). Ces lésions apparaissent probablement pendant le développement cérébral (Blümcke *et al.*, 1999). Elles ont une épileptogénicité intrinsèque mais comme pour les FCD, le réseau de la zone épileptogène n'est souvent pas limité à la lésion (Aubert *et al.*, 2009).



**Figure 26 : Aspect IRM d'une DNET de l'amygdale et la tête de l'hippocampe gauche chez un patient de 36 ans porteur d'une épilepsie temporale pharmacorésistante.**

*Adapté de (Blumcke et al., 2014)*

### La stéréo-électro-encéphalographie (SEEG)

L'enregistrement de l'EEG en intracrânien est né de la nécessité de définir au mieux les régions cérébrales impliquées dans la genèse des crises chez un patient donné. En effet de cette définition dépend la réalisation d'une stratégie chirurgicale optimale permettant au patient d'être libre de crise sans créer de déficit fonctionnel post-opératoire inacceptable.

La méthode de la SEEG a été développée dans les années 1960s par Jean Talairach et Jean Bancaud (Talairach and Bancaud, 1965). Elle consiste à implanter de multiples électrodes intracérébrales via une technique de stéréotaxie pour enregistrer différentes régions du cerveau. Cette technique enregistre de multiples sites distincts et distribués incluant des structures mésiales et sous-corticales habituellement inaccessibles par la technique d'électrocorticographie (ECoG). Les électrodes de SEEG peuvent enregistrer les potentiels de

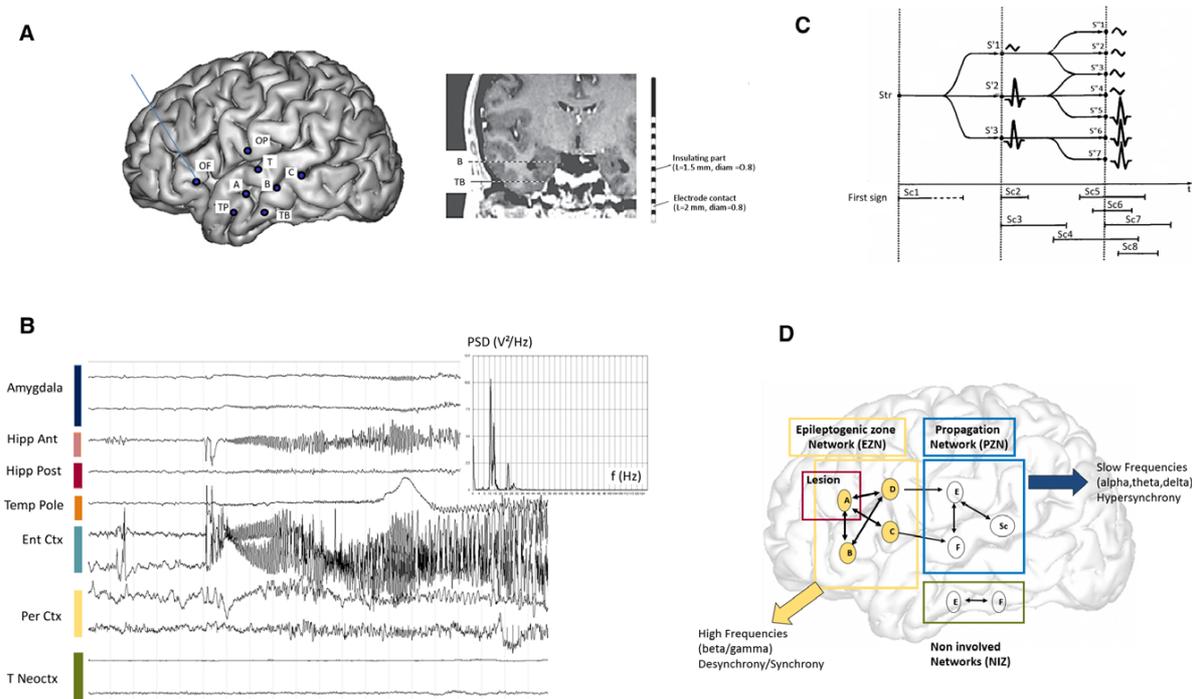
champs locaux c'est à dire l'activité de populations de neurones. Ce potentiel de champs local est dépendant de la géométrie des dendrites et du dipôle dendrite-soma, ainsi ce sont les cellules pyramidales qui sont majoritairement enregistrées. Il est suggéré qu'il reflète les potentiels synaptiques mais aussi les potentiels suivant les pointes somato-dendritiques et les oscillations membranaires voltage-dépendant (Logothetis, 2003). Il a été montré que le potentiel de champs local reflète la moyenne de l'activité dendritosomatique d'une population neuronale synchronisée d'environ 0,5-110 mm<sup>3</sup> (Logothetis, 2003).

La SEEG, après un certain délai de compréhension par la communauté épileptologique internationale, est de plus en plus utilisée actuellement (Mullin *et al.*, 2016). Cela signe également une évolution dans les indications de la chirurgie de l'épilepsie qui concerne de plus en plus des patients atteints d'épilepsies extra-temporales et présentant une IRM-négative (Jehi *et al.*, 2015).

Le placement des électrodes de SEEG repose sur les hypothèses des structures impliquées dans la genèse et la propagation des crises. Ces hypothèses sont faites à l'issue de la phase 1 (non-invasive) du bilan pré-chirurgical. Généralement entre 8 et 18 électrodes sont implantées avec classiquement un diamètre de 0,8 mm, et de multiples contacts de 2 mm de long, espacés entre eux de 1,5 mm. Ainsi l'échantillonnage spatial du réseau des zones épileptogènes et de propagation est le problème principal de la SEEG. Le nombre d'électrodes implantées est nécessairement limité pour chaque patient, ce qui ne permet pas évidemment une analyse globale « cerveau-entier » ; en comparaison avec des techniques comme l'IRM, l'EEG haute-résolution, ou la MEG.

Bancaud et Talairach ont très précocement remarqué que la distribution des anomalies électriques qui découlent de la présence d'une lésion épileptogène ne respecte pas les limites anatomiques. Ainsi les crises peuvent naître de régions distantes de la lésion et distinctes de celle(s) générant un maximum de pointes (Talairach and Bancaud, 1966). La base du concept de zone épileptogène repose sur l'idée qu'un ensemble de régions cérébrales connectées est impliqué dans l'organisation primaire des crises plutôt qu'un foyer limité à une région cérébrale unique. Ce concept issu des observations en SEEG est différent des définitions précédentes qui reposaient sur l'utilisation de techniques d'électrocorticographie. Ainsi, la notion d'un réseau de la zone épileptogène est née de la méthode même de la SEEG, longtemps avant l'aire actuelle de la neuro-imagerie par IRM et des techniques du traitement

du signal. Ce concept a pu voir le jour grâce à l'enregistrement simultané en SEEG, pour la première fois, de multiples structures corticales et sous-corticales, qui étaient impliquées simultanément lors des crises (**Figure 27**).



**Figure 27 : Les réseaux de l'épilepsie démontrés par la SEEG.**

A) Schéma des électrodes utilisées en SEEG (L= longueur, Diam= diamètre) dans un cas d'épilepsie du lobe temporal avec reconstruction de la trajectoire des électrodes TB et B surimposée sur une coupe coronale d'IRM.

B) Enregistrement en SEEG d'une crise du lobe temporal. La crise débute dans différentes régions du lobe temporal avec une décharge rapide dans l'amygdale, l'hippocampe antérieur et postérieur ainsi que le cortex entorhinal. Le spectre de puissance mesuré dans le cortex entorhinal montre une décharge avec une fréquence fondamentale à 15 Hz.

C) Représentation schématique de l'association entre changements de l'activité SEEG et apparition des signes clinique d'après Bancaud et Talairach (Bancaud, 1992). Ceci constitue une des premières représentations du concept de réseau épileptogène. L'apparition des signes cliniques (SC1, SC2, etc.) est associée à une implication dynamique de différentes structures cérébrales (S'1, S'2, etc.).

D) Cette figure illustre le concept des différents réseaux (épileptogènes, de propagation et non-impliqués) dans les épilepsies focales. Les régions sont représentées par des lettres. Il existe une organisation hiérarchique de ces structures en termes d'épileptogénicité. La zone épileptogène inclut les structures capables de générer des crises, notamment des décharges rapides. Ici, A représente une lésion épileptogène au sein du réseau de la zone épileptogène. Le réseau de la zone épileptogène est caractérisé par un pattern synchronie/désynchronie. Un second ensemble de structures moins épileptogènes existe : elles peuvent générer des décharges anormales si elles sont déclenchées par le réseau de la zone épileptogène. Il s'agit du réseau de la zone de propagation. SC représente l'implication possible de structures sous-corticales, comme le thalamus. L'activité de ce réseau est de fréquence moindre et plus synchronie que dans le réseau de la zone épileptogène. D'autres régions ne sont pas impliquées durant les crises et constituent le réseau de la zone non-impliquée.

*Adaptée de (Bartolomei, Lagarde, Wendling, et al., 2017)*

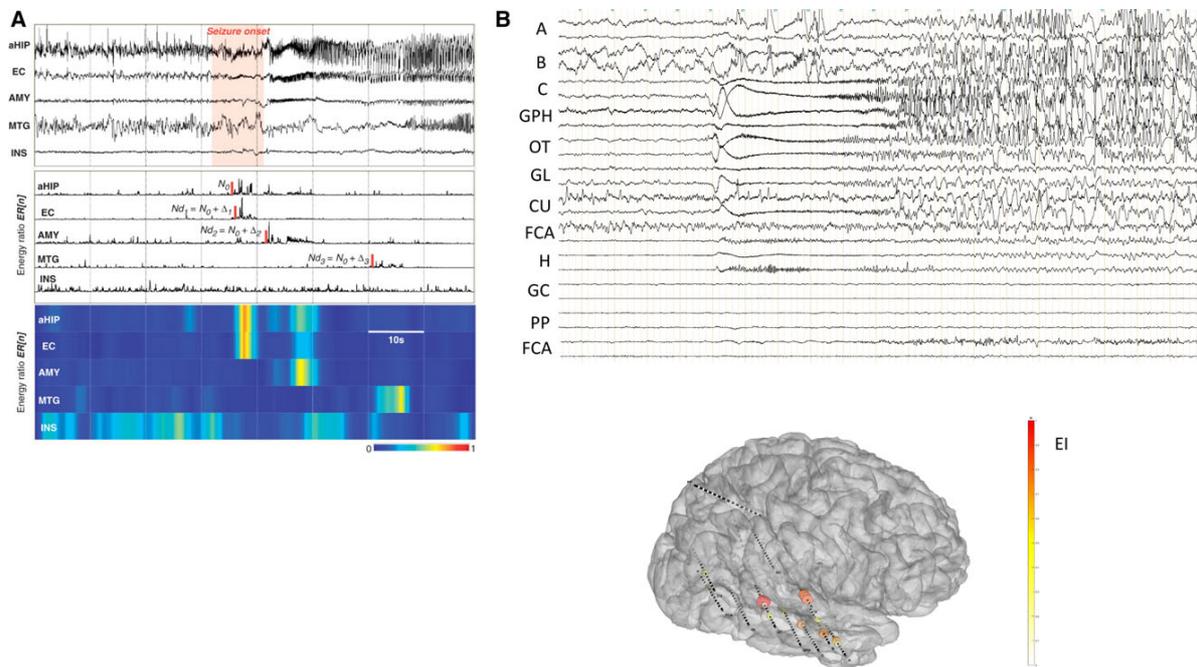
Cette organisation en réseau des activités épileptiques a également été confirmée pour les évènements intercritiques. Dans les sections suivantes nous détaillerons l'organisation en réseau des anomalies épileptiques (crise et inter-critique). Cela est donc bien distinct des modifications des réseaux cérébraux induits par l'épilepsie qui seront détaillés plus loin dans cette introduction et font l'objet de ce travail.

## Les réseaux de l'épilepsie

### Le réseau de la zone épileptogène

Le début des crises d'épilepsie focales est caractérisé par un changement majeur des rythmes cérébraux, généralement l'apparition de décharges rapides (beta à gamma) et la perte de l'activité de fond. Ces débuts de crises impliquent souvent simultanément des régions cérébrales distantes et fonctionnellement distinctes. Il est possible de quantifier ces changements de rythme par des méthodes mathématiques notamment l'index d'épileptogénicité (Bartolomei *et al.*, 2008). Cet index combine des analyses temporelles et spectrales pour évaluer la propension d'une région cérébrale à générer des décharges rapides

précocement (**Figure 28**). D'autres approches existent notamment en se basant sur les oscillations de hautes-fréquences (HFOs) (David *et al.*, 2011).



**Figure 28 : La quantification de la zone de début de crise.**

A) Evaluation de l'index d'épileptogénicité. L'algorithme Page-Hinkley donne une détection au temps  $N_{di}$  (marque rouge) pour chaque structure cérébrale s'il y a génération d'une décharge rapide. La première détection est définie comme le temps de référence  $N_0$  (aHIP dans cet exemple). L'index d'épileptogénicité est défini comme le ratio d'énergie  $ER\{n\}$  divisé par le délai  $\Delta_i$  d'implication de la structure considérée par rapport à  $N_0$ . La carte-couleur montre l'évolution temporelle du ratio d'énergie.

B) Enregistrement d'une crise « occipitale plus » avec représentation 3D de l'index d'épileptogénicité sur le rendu de surface de l'IRM du patient. L'index d'épileptogénicité est calculé sur des canaux bipolaires.

*Adaptée de* (Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017)

Grâce à ces études de quantification, on sait actuellement que deux situations peuvent être observées dans l'organisation de la zone épileptogène :

- la zone épileptogène est limitée à une aire relativement restreinte de cerveau, ce qui correspond à la notion classique de foyer épileptogène (Rosenow and Lüders, 2001).
- une décharge implique simultanément ou très rapidement différentes structures cérébrales au cours de la crise dans de nombreux cas (Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017). La figure 22 illustre ce cas en montrant une crise qui naît simultanément dans 3 structures du lobe temporal avant de se propager dans d'autres régions.

Il existe deux catégories d'arguments justifiant une organisation en réseau de la zone épileptogène.

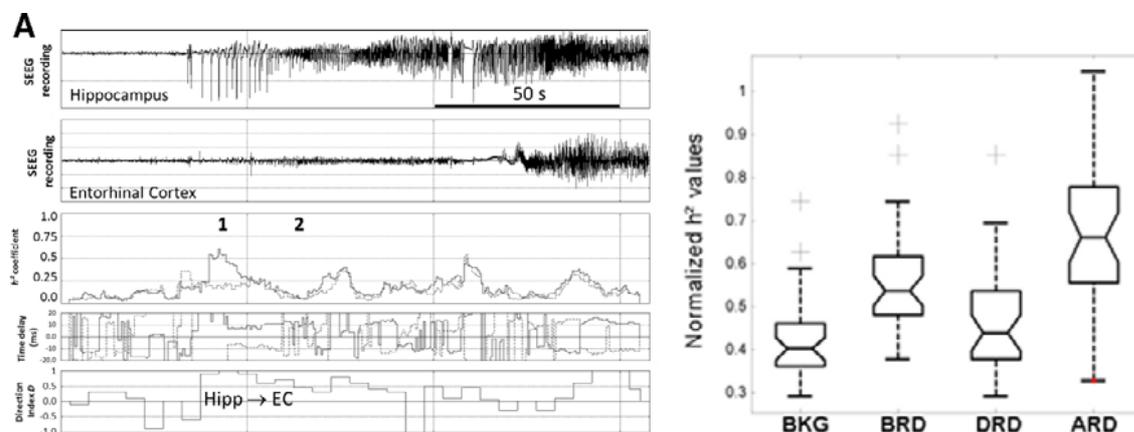
Premièrement, les études utilisant l'index d'épileptogénicité ont montré que les épilepsies focales pharmacorésistantes impliquent généralement au moins 2 structures épileptogènes distinctes. Ainsi on retrouve dans les épilepsies du lobe temporal des épilepsies impliquant un réseau mesio-latéral et « temporal plus (péri-sylvien) », où un grand nombre de structures sont épileptogènes (Bartolomei *et al.*, 2010; Kahane and Bartolomei, 2010). De la même façon, il existe des épilepsies bitemporales (Aubert *et al.*, 2016). Des données similaires ont été retrouvées dans les épilepsies pariétales (Bartolomei *et al.*, 2011), frontales (Bonini *et al.*, 2014), et occipitales (Marchi *et al.*, 2016), où des réseaux étendus et complexes sont souvent présents. Même dans les cas de lésions épileptogènes focales comme les dysplasies corticales focales, 60% des patients ont des structures épileptogènes à distance de la lésion (Aubert *et al.*, 2009). C'est également le cas dans les cavernomes (Sevy *et al.*, 2014). En termes d'épileptogénicité, il est donc conceptualisé une organisation hiérarchique et graduelle de régions impliquées dans la genèse et la propagation des crises d'épilepsie focales (figure 22). Ces éléments sont importants pour le pronostic chirurgical qui est lié au nombre de structures épileptogènes (Bartolomei *et al.*, 2008, 2010). En plus, l'extension du réseau de la zone épileptogène pourrait être corrélée à la durée d'évolution des épilepsies temporales (Bartolomei *et al.*, 2008) et frontales (Bonini *et al.*, 2014), suggérant un processus d'épileptogénèse secondaire chez certains patients.

Deuxièmement, il est connu que les crises d'épilepsie sont associées à des synchronisations anormales de structures distantes (Bartolomei *et al.*, 1999; Guye *et al.*, 2006; Ponten *et al.*, 2007; Arthuis *et al.*, 2009; Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017). Il s'agit d'un processus

dynamique avec une augmentation de synchronie (**Figure 29**) juste avant la crise (Courtens *et al.*, 2016), puis une diminution drastique de la synchronie en début de crise (Wendling *et al.*, 2003), avant une augmentation de la synchronie pendant la phase de propagation (Guye *et al.*, 2006) et de terminaison (Evangelista *et al.*, 2015). Cette dynamique de synchronisation-désynchronisation-resynchronisation a été bien démontrée dans les épilepsies du lobe temporal (Bartolomei *et al.*, 1999, 2001, 2004; Wendling *et al.*, 2001; Bartolomei, Khalil, *et al.*, 2005; Van Mierlo, Carrette, *et al.*, 2013) ainsi que dans les épilepsies des dysplasies corticales focales (Varotto *et al.*, 2012). D'autres études ont montré que les paramètres de topologie du réseau épileptogène calculés grâce à la théorie des graphes sont modifiés juste avant et lors des crises (IN, OUT, Total strength, small-worldness) (Van Mierlo, Carrette, *et al.*, 2013; Courtens *et al.*, 2016; Vecchio *et al.*, 2016).

En conclusion ces études ont montré que :

- La zone épileptogène est en fait un réseau de zones épileptogènes qui s'activent simultanément en début de crise ;
- Les crises d'épilepsies focales génèrent des modifications majeures des réseaux cérébraux (pattern d'hypersynchronisation / désynchronisation).



**Figure 29 : Les changements de connectivité durant les crises d'épilepsie en SEEG.**

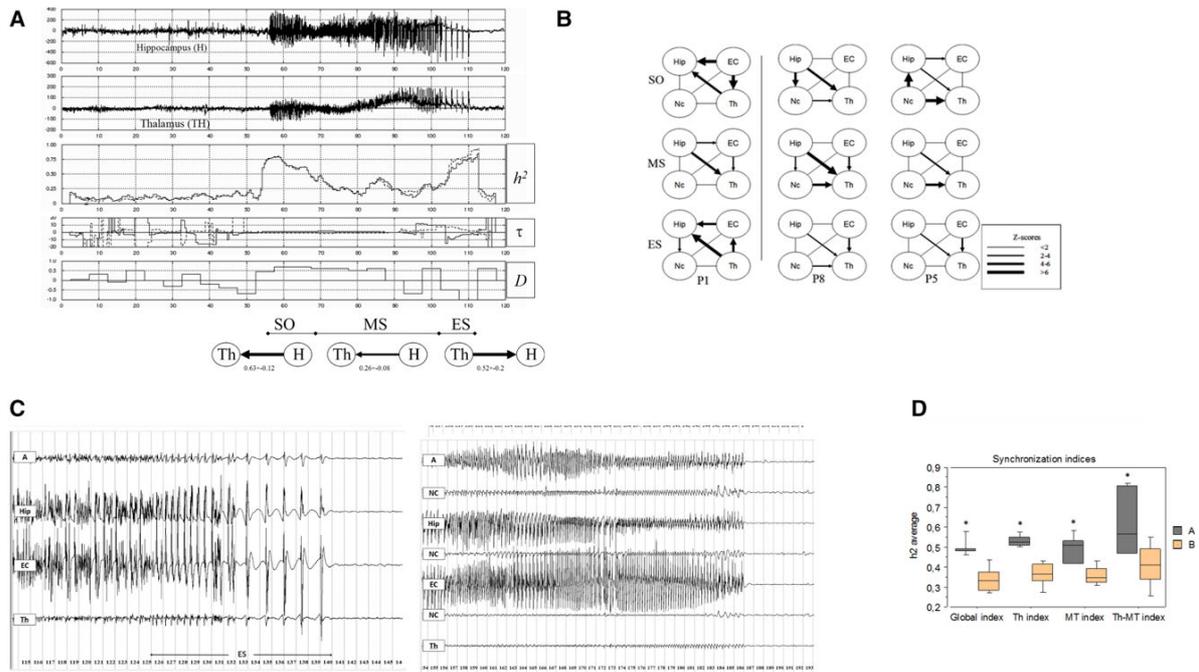
L'analyse de l'évolution de la connectivité fonctionnelle (régression non linéaire  $h^2$ ) lors d'une crise méso-temporale entre cortex entorhinal et hippocampe montre une augmentation de la synchronie durant la phase de *pré-ictal spiking* avec un hippocampe leader (1). Puis la décharge rapide est associée à une désynchronisation entre les structures (2), puis une réascension de la synchronie en fin de crise. Le *boxplot* illustre ce pattern de synchronisation/désynchronisation ictal. Il représente les valeurs de  $h^2$  normalisées selon les périodes de crises méso-temporales : BKG = interictal ; BRD = avant la décharge rapide ; DRD = durant la décharge rapide ; ARD = après la décharge rapide.

Adapté de (Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017)

## Le réseau de la zone de propagation

La propagation des crises d'épilepsie focales est un phénomène complexe qui ne correspond pas juste à la propagation de l'influx nerveux. En effet, les longs délais de propagation parfois observés sont probablement liés à des modifications biologiques plus lentes (Proix *et al.*, 2014, 2017; Jirsa *et al.*, 2017). L'organisation des crises dépend sûrement aussi de la connectivité structurale des régions cérébrales impliquées (Guye *et al.*, 2006; Hutchings *et al.*, 2015; Proix *et al.*, 2017). La propagation des crises est donc déterminée par les changements locaux d'excitabilité ainsi que la connectivité sous-jacente plutôt que par une simple conduction passive.

La propagation des crises d'épilepsies focales est associée à d'importants changements dans la connectivité fonctionnelle cérébrale. La synchronisation anormale entre cortex et thalamus a été bien démontrée dans les modèles animaux (Bertram *et al.*, 2001) et chez l'homme (Guye *et al.*, 2006). Ainsi il existe une augmentation globale de la synchronisation thalamo-corticale avec une augmentation supplémentaire en fin de crise (**Figure 30**). L'intensité de ce couplage est corrélée au pronostic chirurgical (Guye *et al.*, 2006). Par ailleurs, la synchronisation thalamo-corticale est corrélée négativement avec la durée de la crise (Evangelista *et al.*, 2015), suggérant chez certains patients un contrôle du thalamus sur les structures temporales responsables de la terminaison de la crise. Enfin, il a été décrit un changement global de la topologie des réseaux cérébraux avec une tendance à un réseau moins petit monde et plus régulier (Ponten *et al.*, 2007; Schindler *et al.*, 2008).



**Figure 30 : Le réseau de la zone de propagation, exemple du thalamus.**

A) Interactions entre le thalamus (Th) et l'hippocampe (Hip) dans une crise temporelle, utilisant le coefficient de corrélation non-linéaire  $h^2$ . On note : dans un premier temps une augmentation de la corrélation où la directionnalité indique que l'hippocampe est le leader, dans un deuxième temps une diminution de la corrélation sans modification de la directionnalité, dans un troisième temps une nouvelle augmentation de la corrélation en fin de crise avec un changement de directionnalité indiquant que le thalamus est leader.

B) Scenarios d'évolution des corrélations thalamo-corticales et cortico-corticales dans 3 cas d'épilepsies méso-temporales. SO= début de crise ; MS= milieu de crise ; EZ= fin de crise. Seuls les couplages avec une modification significative ( $z\text{-score} > 2$ ) par rapport aux couplages en dehors de la crise sont montrés. La direction du couplage est dépendante sur l'index D du  $h^2$ .

C) Enregistrements SIEG de deux crises mesio-temporales montrant deux patterns distincts de terminaison de crise : pointe-ondes rythmiques (à gauche), abrupt (à droite).

D) Le pattern de pointe-ondes rythmiques est caractérisé par une plus haute synchronisation thalamique que l'autre pattern. Pour ce premier pattern cela signifie un rôle de leader du thalamus.

*Adapté de (Guye et al., 2006; Evangelista et al., 2015).*

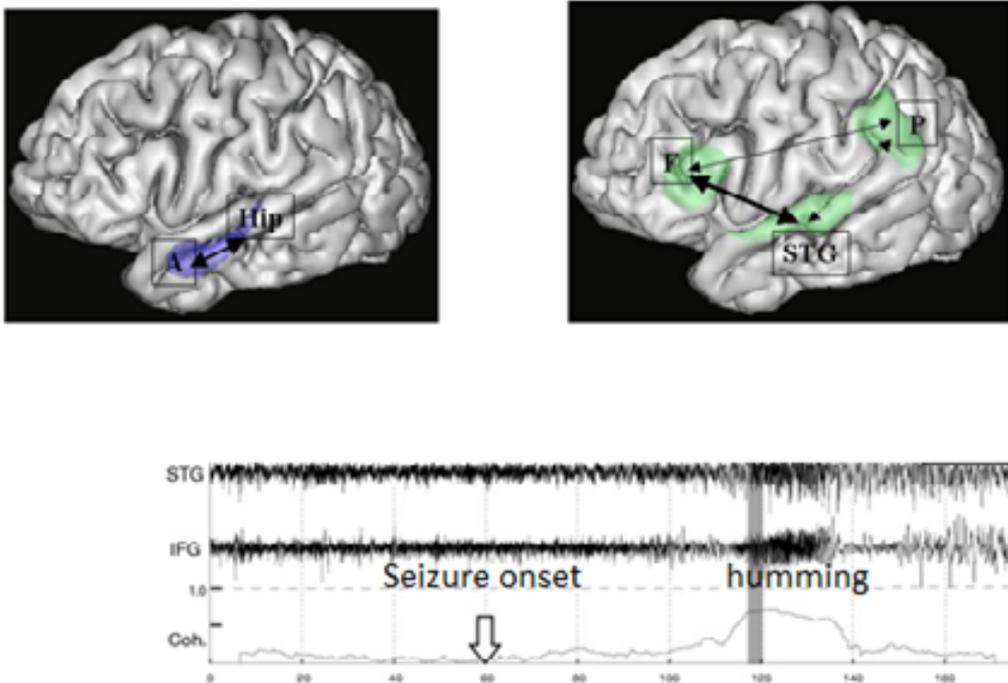
## Le réseau sémiogène

Historiquement les corrélations anatomo-clinico-électriques sont fondamentales dans l'interprétation des SEEG (Bancaud, 1992). Actuellement, l'analyse de la sémiologie à la lumière des modifications de connectivité cérébrale offre de nouvelles possibilités.

Ainsi la sémiologie des crises d'épilepsies peut être liée à l'activation anormale de réseaux physiologiques, ou au contraire à la perturbation de l'activité normale de réseaux physiologiques. Par exemple, l'état de rêve (*dreamy state*, incluant déjà-vu, déjà-vécu, réminiscences) retrouvé dans les crises temporales est lié à des décharges dans les structures méso-temporales. Ainsi on a observé une synchronisation transitoire dans la bande thêta entre les structures méso-temporales et le cortex visuel associatif lors des réminiscences (Barbeau *et al.*, 2005). Lors d'expériences de « déjà-vu » on a constaté une augmentation de la corrélation dans la bande thêta entre le cortex rhinal, l'amygdale et l'hippocampe (Bartolomei *et al.*, 2012). Une autre illustration est le chantonnement critique, parfois observé dans les crises temporales, qui est lié à une augmentation de la synchronie entre gyrus temporal supérieur et cortex préfrontal (Bartolomei, Wendling, *et al.*, 2002) (**Figure 31**). De la même façon, dans la sémiologie à type d'agression, rarement observée dans les crises temporales, on retrouve une hyper synchronisation au sein d'un réseau temporo-frontal (Bartolomei, Lagarde, Lambert, *et al.*, 2017). Ces exemples suggèrent que l'activité critique, en induisant une augmentation anormale de synchronie entre régions du réseau épileptogène, peut induire des activations « pseudo-physiologiques » de réseaux cérébraux sous-tendant certaines fonctions cognitives telles que la mémoire ou la musique.

Au contraire un excès de synchronisation a été suggéré comme un mécanisme contribuant à la perte de conscience lors des crises d'épilepsie focales (Arthuis *et al.*, 2009; Lambert *et al.*, 2012; Bonini *et al.*, 2015). En effet certains modèles postulent l'existence d'un « *global workspace* », c'est à dire un réseau cérébral synchronisant divers modules, qui donne accès au traitement conscient de l'information (Bartolomei and Naccache, 2011). Il a été démontré dans les crises temporales, frontales et pariétales que l'augmentation de la synchronisation longue-distance au cours des crises est corrélée à la perte de conscience lors des crises (courbe non-linéaire suggérant un système bistable).

Enfin, parfois c'est la désynchronisation qui est responsable de la sémiologie comme dans les crises avec comportement de peur où il existe une désynchronisation entre le cortex orbito-frontale et l'amygdale (Bartolomei, Trébuchon, *et al.*, 2005).



**Figure 31 : Le réseau sémiogène, exemple d'une crise avec automatisme de chantonnement.**

La cohérence calculée entre canaux bipolaires de SEEG montre une augmentation significative de synchronie entre gyrus temporal supérieur (STG) et cortex préfrontal latéral inférieur (IFG).

*Adapté de* (Bartolomei, Wendling, *et al.*, 2002)

### Le réseau de la zone irritative (des pointes)

Les anomalies les plus évidentes sont les pointes générées par les structures de la zone épileptogène (qualifiée aussi de zone irritative primaire) mais aussi par des structures à distances correspondant plus ou moins à la zone de propagation (qualifiée de zone irritative secondaire). De fait, il n'existe qu'une concordance limitée entre les structures les plus épileptogènes et celles générant un maximum de pointes (retrouvée dans environ 56% des cas et dans 75% des dysplasies corticales focales) (Bartolomei, Trébuchon, *et al.*, 2016). Ainsi

beaucoup de patients présentent une dissociation notable entre les structures les plus épileptogènes et celles générant le plus de pointes.

Il existe des méthodes pour quantifier la cooccurrence des anomalies inter-critiques (Bourien *et al.*, 2005). Bourien et ses collaborateurs ont montré que chez les patients présentant une épilepsie méso-temporale les pointes sont distribuées dans les structures méso-temporales, mais qu'il existe aussi chez la moitié des patients un réseau de pointes indépendantes dans les structures néocorticales. Une constatation similaire a été faite dans les épilepsies extra-temporales (Badier *et al.*, 2014). L'existence de ces réseaux de pointes a également été mise en évidence en utilisant d'autres approches de localisation de source en EEG haute-résolution et en MEG (Badier *et al.*, 2014; Dubarry *et al.*, 2014; Malinowska *et al.*, 2014; Jmail *et al.*, 2016). Ainsi l'organisation des pointes n'est pas focale mais bien en réseau, et elle est plus ou moins concordante avec le réseau de la zone épileptogène.

De nouveaux marqueurs interictaux, ont été proposés comme plus performants que les pointes : les oscillations de hautes fréquences (*high frequency oscillations*, HFOs) (Urrestarazu *et al.*, 2007; Jacobs *et al.*, 2008, 2010; Crépon *et al.*, 2010; Jiruska *et al.*, 2017; Zijlmans *et al.*, 2017). Cependant, les réseaux impliqués par celles-ci et leur rapport exact avec les réseaux d'organisation des crises restent encore à déterminer.

Il a été aussi rapporté des modifications de la connectivité fonctionnelle en IRM synchrones des paroxysmes interictaux et à distance des zones génératrices d'anomalies (incluant des régions exemptes d'anomalie à l'EEG (Kobayashi *et al.*, 2006)). Il s'agissait d'augmentations ou de diminutions de connectivité (Gotman and Pittau, 2011; Thornton *et al.*, 2011; Murta *et al.*, 2015; van Graan *et al.*, 2015; Centeno *et al.*, 2017; Khoo *et al.*, 2017; Pittau *et al.*, 2017). Les désactivations semblent particulièrement intéresser les régions du réseau de « mode de fonctionnement par défaut » (frontal et pariétal bilatéral, cingulum postérieur, precuneus, noyaux caudés et formation réticulaire) (van Graan *et al.*, 2015). Cela suggère une altération de la connectivité intrinsèque à large échelle par l'activité inter-critique, posant la question de l'implication de tels processus dans les comorbidités de l'épilepsie (cognitives notamment) (Bagshaw and Cavanna, 2011, 2013).

## CHAPITRE 4 – LES MODIFICATIONS DES RESEAUX CEREBRAUX INDUITES PAR L'ÉPILEPSIE

« Comme l'art, la science est une tentative toujours renouvelée d'appréhender, de manière de plus en plus riche, la réalité de l'univers au-delà de ses reflets »

Jean-Claude Ameisen

Après avoir vu dans la section précédente les données en faveur d'une organisation en réseau des activités épileptiques, j'exposerai dans les sections suivantes les données existantes dans la littérature concernant les modifications de réseaux induites par l'épilepsie.

### Connectivité fonctionnelle en IRMf dans l'épilepsie

Les premières études sur la connectivité fonctionnelle en IRM concernant l'épilepsie se sont consacrées à l'épilepsie mesio-temporale (Bettus *et al.*, 2009, 2010). Elles ont étudié la connectivité entre des régions temporales définies anatomiquement (hippocampe, amygdale, pôle temporal, cortex entorhinal) selon qu'elles soient ou non épileptogènes. La connectivité fonctionnelle était diminuée entre les zones épileptogènes en comparaison aux contrôles et le réseau controlatéral avait une connectivité fonctionnelle augmentée, avec une corrélation positive avec les scores mnésiques suggérant un rôle compensateur. D'autres études ont montré une altération des connexions locales entre zone épileptogène et régions voisines (Morgan *et al.*, 2010; Stufflebeam *et al.*, 2011; Weaver *et al.*, 2013) et d'autres une modification de la connectivité des zones épileptogènes avec le thalamus (Chen *et al.*, 2015; He *et al.*, 2015).

A plus large échelle, la connectivité fonctionnelle entre la zone épileptogène et le reste du cerveau est modifiée : diminuée (Doucet *et al.*, 2013), augmentée (Tracy *et al.*, 2014) ou associant augmentation et diminution (Maccotta *et al.*, 2013; Haneef *et al.*, 2014). D'autres études ont aussi suggéré une modification de la connectivité inter-hémisphérique (Morgan *et al.*, 2011). Enfin l'étendue des modifications de connectivité semble liée à la latéralité de la zone épileptogène (Pittau *et al.*, 2012; Doucet *et al.*, 2013; Chiang *et al.*, 2014; Haneef *et al.*, 2014; Tracy *et al.*, 2014).

D'autre part, les études ont prouvés une altération des réseaux intrinsèques de connectivité dans les épilepsies focales. Elles ont confirmé que le réseau « du mode de fonctionnement par défaut » était une cible préférentielle de diminution de connectivité (Widjaja *et al.*, 2013a, 2013b de Campos *et al.*, 2016), mais aussi qu'il existait des altération des réseaux « attentionnel dorsal », « sensitivomoteur », « langage », « sensoriel » et « visuel » (Zhang *et al.*, 2009; Luo *et al.*, 2012; Widjaja *et al.*, 2013; Cao *et al.*, 2014; Dansereau *et al.*, 2014). Des augmentations de connectivité ont aussi été rapportées notamment dans les réseaux « visuel » (Zhang *et al.*, 2009; Cao *et al.*, 2014), « attentionnel dorsal » et « de fonctionnement par défaut » (Luo *et al.*, 2012). De plus il semble que le coté de la zone épileptogène altère différemment la connectivité fonctionnelle au sein de ces réseaux (Frings *et al.*, 2009; Liao *et al.*, 2010; Haneef *et al.*, 2012; James *et al.*, 2013).

Des études en IRMf ont aussi montré un impact de l'épilepsie sur les mesures issues de la théorie des graphes : intégration locale, globale, et inter-modules (Vlooswijk *et al.*, 2011; Vaessen *et al.*, 2013, 2014). Globalement, il existe une tendance à une perte de l'organisation petit monde (*small world*) dans les cerveaux des patients avec épilepsie focale avec tendance à aller vers une organisation soit plus régulière (*regular*) (Boris C Bernhardt *et al.*, 2015), soit plus aléatoire (*random*) (Liao *et al.*, 2010). Il a été suggéré une diminution des différences dans les paramètres de centralité des nœuds connus comme *hubs* et non-*hubs* chez les patients avec épilepsie (Song *et al.*, 2015). Il a également été montré que les paramètres des nœuds des patients épileptiques sont altérés inversement par rapport aux sujets contrôles. C'est à dire qu'il y a une homogénéisation des *hubs* par perte des différences entre nœuds *hubs* et non-*hubs* (Ridley *et al.*, 2015). Cela suggère une vulnérabilité particulière des structures *hubs* dans l'épilepsie focale pharmacorésistante. Wirsich et collaborateurs ont suggéré une augmentation globale des connexions aléatoires dans une analyse cerveau-entier chez des patients avec épilepsie temporale droite mais particulièrement parmi les nœuds appartenant au « *rich club* » (Wirsich *et al.*, 2016).

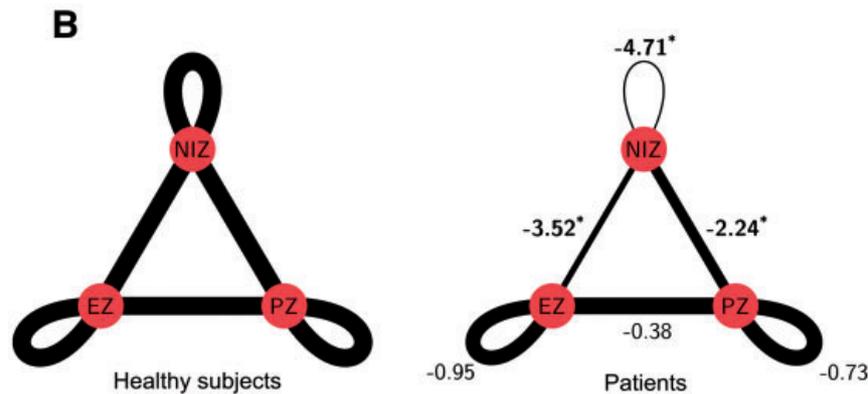
## Relation connectivité en IRMf et en SEEG

Seulement quelques études ont analysé la connectivité selon plusieurs modalités à la fois : électrophysiologique et IRM. Elles ont montré des résultats complémentaires : concordant ou discordant. Ainsi Bettus et collaborateurs ont comparé la connectivité fonctionnelle extraite d'enregistrements SEEG avec celle issue d'IRMf (Bettus *et al.*, 2011). Cette étude rapporte une concordance multimodale dans la directionalité de la connectivité : la zone épileptogène (ZE) influence la zone non impliquée (NIZ) ; dans la diminution de connectivité fonctionnelle entre la ZE et la NIZ (bande delta SEEG) et dans la NIZ en IRMf. Néanmoins il existe une discordance multimodale avec une augmentation de connectivité fonctionnelle dans la bande beta en SEEG dans la ZE et la ZI2 (zone irritative secondaire) alors que le BOLD était diminué dans la ZI2. Une seule étude récente s'est intéressée à la comparaison entre les connectivités fonctionnelles enregistrées simultanément en IRMf et en SEEG. Elle démontre qu'il existe une bonne corrélation intermodalités dans les zones non-épileptiques mais que celle-ci est altérée dans les zones épileptiques (Ridley *et al.*, 2017).

## Connectivité structurelle en IRM dans l'épilepsie

Les études en connectivité structurelles chez les patients présentant une épilepsie temporale ont montré des altérations dépassant largement le réseau de la zone épileptogène (Bonilha *et al.*, 2012; Bernhardt *et al.*, 2013; Besson *et al.*, 2014). Ces altérations touchent notamment les structures impliquées dans les réseaux large-échelle de connectivité intrinsèque : *default mode*, *salience* et *fronto-pariétal* (Besson *et al.*, 2017). Des études ont aussi suggéré une valeur prédictive de ces altérations de connectivité structurelle pour le pronostic post-chirurgical (Bonilha *et al.*, 2013; Munsell *et al.*, 2015; Keller *et al.*, 2016). Une étude récente a démontré que la connectivité structurelle était relativement préservée dans les réseaux de la zone épileptogène et de la zone de propagation et qu'elle était diminuée dans le réseau de la zone non-impliquée (Besson *et al.*, 2017). Ces constatations suggèrent que la relative préservation de la connectivité structurelle dans les zones épileptiques représente en fait une augmentation pathologique de la connectivité de ces régions au dépend de celle des autres régions cérébrales. Globalement les données de connectivité structurelle en IRM montrent qu'il existe un pattern complexe d'augmentation et de diminution de connectivité (**Figure 32**), et que :

- les régions impliquées dans la genèse et la propagation des crises (ex : thalamus dans les épilepsies temporales) ont une augmentation de connectivité structurelle (Bonilha *et al.*, 2012; Dinkelacker *et al.*, 2015; Besson *et al.*, 2017);
- les régions à distance ont une diminution de connectivité structurelle (Besson *et al.*, 2014, 2017).



**Figure 32 : Résultat des modifications de connectivité structurelle en IRM.**

\* connexions avec diminution significative chez les patients par rapport aux sujets sains.

On notera que les connexions dans les réseaux épileptiques (EZ et PZ) sont épargnées.

Adapté de (Besson *et al.*, 2017)

### Relation structure-fonction en IRM

On sait qu'il existe physiologiquement une relation étroite entre connectivités fonctionnelle et structurelle (Honey *et al.*, 2007; Goñi *et al.*, 2014). Dans l'épilepsie il semble qu'il existe une augmentation de ce lien entre connectivités structurelle et fonctionnelle, représentant une perte du répertoire dynamique des zones épileptiques (Wirsich *et al.*, 2016). D'autres auteurs ont également trouvé des modifications du couplage connectivités structurelle et fonctionnelle avec un impact de la latéralité de la zone épileptogène (Voets *et al.*, 2012). Il est clair que la relation connectivités structurelle et fonctionnelle n'est pas directe comme l'atteste la robustesse de la connectivité fonctionnelle à un changement de volume d'un nœud important comme l'hippocampe (Morgan *et al.*, 2011). Inversement une absence de différence entre patients et sujets contrôles en termes de mesure d'atrophie ne signifie pas absence de différence en termes de connectivité fonctionnelle (Doucet *et al.*, 2016).

## Connectivité fonctionnelle en EEG & MEG

Les données de connectivité fonctionnelle interictale dans l'épilepsie issues d'enregistrements électrophysiologiques non-invasifs montrent une altération de la connectivité fonctionnelle à l'échelle régionale et globale (Jeong *et al.*, 2011; Englot *et al.*, 2015).

Ainsi il a été démontré en MEG une augmentation de connectivité fonctionnelle entre les structures du réseau de la zone épileptogène (Wu *et al.*, 2014; Englot *et al.*, 2015; Nissen, van Klink, *et al.*, 2016) associée à une diminution de la connectivité fonctionnelle entre ces structures et les autres régions cérébrales non-impliquées (Englot *et al.*, 2015; Nissen, van Klink, *et al.*, 2016). Des modifications de la topologie du réseau ont également été mises en évidence en MEG (Chavez *et al.*, 2010; Horstmann *et al.*, 2010), notamment une augmentation de la *betweenness* centralité dans le réseau de la zone épileptogène (Nissen, Stam, *et al.*, 2016).

En EEG de scalp, il a été montré une diminution de l'influence en terme de connexions sortantes du mode de fonctionnement par défaut et une augmentation des connexions entrantes dans l'hippocampe épileptique chez des patients avec épilepsies temporales (Coito *et al.*, 2016). De plus, les zones leader en terme de connectivité fonctionnelle durant les anomalies paroxystiques sont situées dans le lobe temporal épileptique (Coito *et al.*, 2015). Enfin les topologies globale et locale du réseau sont altérées dans l'hémisphère ipsilatéral à la zone épileptogène (Vecchio *et al.*, 2014).

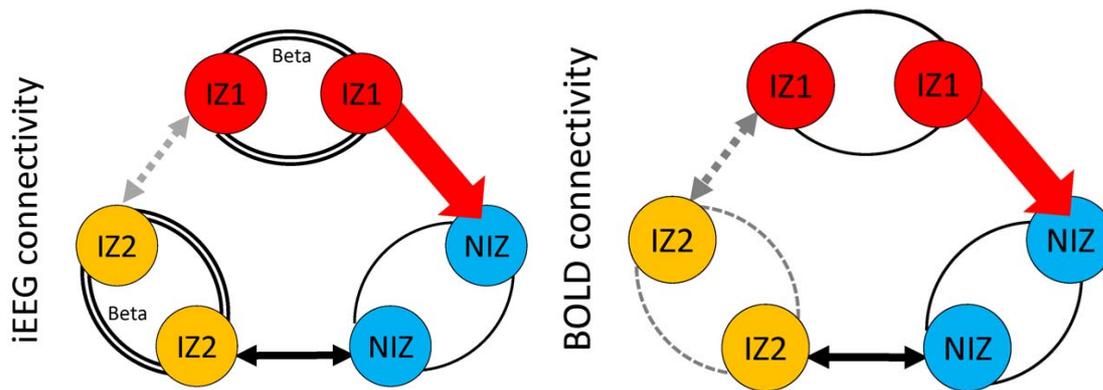
## Connectivité fonctionnelle en EEG intracrânien

Malgré les limites inhérentes à la technique, une majorité d'études a étudié la connectivité fonctionnelle interictale dans l'épilepsie en utilisant des données d'électrocorticographie. Les premières études ont émis l'hypothèse de régions avec augmentation de cohérence chez les patients présentant des épilepsies temporales (Towle *et al.*, 1998) et une plus grande interdépendance entre les structures appartenant à la zone épileptogène qu'entre les structures de la zone non-impliquée dans les crises (Arnhold *et al.*, 1999; Dauwels *et al.*, 2009). Une autre étude utilisant un algorithme de cohérence de phase a suggéré qu'une élévation de la synchronie locale pourrait être un marqueur d'épileptogénicité (Schevon *et al.*, 2007) et qu'il existait une corrélation entre la résection complète des zones d'hypersynchronie et le

pronostic post-chirurgical. Une autre étude a confirmé ces résultats dans un groupe de patients avec épilepsie temporo-latérale (Ortega *et al.*, 2008). Néanmoins une seule étude a pu comparer des patients épileptiques avec des patients sans épilepsie en ECoG. Cette étude a démontré que la zone épileptogène est fonctionnellement déconnectée des structures adjacentes (Warren *et al.*, 2010). Van Dellen et collaborateurs ont investigué l'effet de la durée d'évolution de l'épilepsie sur la connectivité fonctionnelle du néocortex temporal montrant une diminution de la connectivité et une configuration de plus en plus aléatoire (*random*) du réseau avec l'allongement de la durée d'évolution de l'épilepsie (van Dellen *et al.*, 2009). Une autre étude a également mis en évidence un changement dans le *betweenness* centralité des structures épileptiques en périodes ictale et interictale (Wilke *et al.*, 2011).

Les études présentées ci-dessus montrent bien une modification de la connectivité fonctionnelle interictale en électrocorticographie. Néanmoins cette technique d'enregistrement a ses limites (échantillonnage spatial limité et excluant les structures mésoiales corticales et sous-corticales), aussi les études en SEEG complètent ces données.

Une première étude a mis en évidence une augmentation locale de synchronie entre les structures de la zone épileptogène dans les épilepsies mesio-temporales (Mormann *et al.*, 2000). Une seconde étude a montré une déconnection des structures mesio-temporales de la zone épileptogène de leur homologue controlatéral (Van Diessen *et al.*, 2013). Une autre étude a comparé la connectivité des structures mesio-temporales selon leur implication ou non dans l'épilepsie (patients avec épilepsies méso-temporales comparés à des patients avec épilepsies extra-temporales). Elle montre un renforcement de la connectivité dans la zone épileptogène (Bettus *et al.*, 2008). Ces résultats ont ensuite été confirmés dans un autre groupe avec épilepsies temporales (Bettus *et al.*, 2011). De plus, en utilisant un paramètre de directionalité, Bettus et collaborateurs ont mis en évidence que la zone épileptogène joue un rôle de leader sur les autres structures cérébrales (**Figure 33**, (Bettus *et al.*, 2011)).



**Figure 33 : Schémas récapitulatif des modifications de connectivité fonctionnelle avec directionnalité, en SEEG et IRMf.**

Les cercles représentant les régions d'intérêt (IZ1 : zone irritative primaire, IZ2 zone irritative secondaire, NIZ : zone non-impliquée).

Les lignes doubles représentent une augmentation de connectivité, les lignes grises et pointillées représentent une diminution de connectivité, les flèches représentent la directionnalité. La présence d'une double flèche représente une absence de directionnalité significative.

*Adapté de (Bettus et al., 2011)*

Ces résultats sont similaires à ceux obtenus sur des modèles animaux de *kindling* où une augmentation de cohérence entre les régions temporales et frontales a lieu durant l'épileptogénèse (Blumenfeld *et al.*, 2007). Ainsi l'augmentation de la synchronie interictale semble être une propriété du réseau de la zone épileptogène. L'utilisation d'analyses issues de la théorie des graphes a permis de montrer une configuration plus régulière (*regular*) des structures temporelles lorsqu'elles sont dans la zone épileptogène (Bartolomei *et al.*, 2013). Des résultats similaires ayant été retrouvés dans des modèles animaux (Otte *et al.*, 2012). Une seule étude s'est intéressée spécifiquement aux dysplasies corticales focales et au rôle de la lésion épileptogène en elle-même (Varotto *et al.*, 2012). Elle a démontré une augmentation des connexions sortantes entre 30-80Hz dans la dysplasie en comparaison avec les autres structures de la zone épileptogène. En utilisant des mesures de centralité issues de la théorie des graphes, elle a montré aussi une augmentation de la *betweenness* centralité dans la lésion. Enfin une dernière étude en SEEG a démontré une corrélation entre modification de la connectivité fonctionnelle et pronostic post-lobectomie temporale antérieure (Antony *et al.*, 2013).

## CHAPITRE 5 - PROBLEMATIQUE & OBJECTIF DE NOTRE TRAVAIL

« *Ce n'est pas une fois la recherche achevée que nous éprouvons la joie, mais pendant la recherche elle-même.* »

Epicure

Comme nous venons de le voir dans les sections précédentes, les épilepsies focales sont véritablement des maladies de réseaux (organisation en réseaux des zones épileptiques, et modification des réseaux par l'épilepsie). Il paraissait donc logique de nous intéresser à la connectivité fonctionnelle, mesurée en SEEG, durant la période entre les crises chez les patients présentant une épilepsie focale pharmacorésistante associée à une malformation du développement cortical.

Mais quel est l'intérêt, la place, de notre travail au vu de la littérature existante ? Pour répondre à cette question, j'aborderai trois aspects méthodologiques :

- Pourquoi étudier la connectivité fonctionnelle en SEEG ?
- Pourquoi étudier les patients présentant des malformations du développement cortical ?
- Pourquoi étudier la période interictale ?

Premièrement, la majorité de la littérature dans ce domaine se concentre actuellement sur des approches « cerveau-entier » en IRMf (Bernhardt *et al.*, 2013). Quel est l'intérêt de la SEEG face à l'IRMf ? Les enregistrements électrophysiologiques intracrâniens (SEEG), bien qu'invasifs, sont un reflet direct de l'activité des populations neuronales, contrairement à l'IRMf. En cela, ces deux méthodes sont tout à fait complémentaires car elles estiment probablement des processus différents ; et ce d'autant plus que la corrélation entre connectivité fonctionnelle extraite en IRMf et en SEEG est loin d'être élevée (même lors d'enregistrements simultanés (Ridley *et al.*, 2017)). Un autre intérêt de la SEEG est de pouvoir cibler l'analyse de connectivité sur les réseaux spécifiques de l'épilepsie (zone épileptogène, zone de propagation et réseau non-impliqué). Elle permet d'être au plus proche de la pratique

clinique et de mieux comprendre les processus physiopathologiques sous-jacents à une telle organisation. Pour ces raisons nous avons choisi d'étudier la connectivité fonctionnelle en SEEG en comparant la connectivité dans les sous-réseaux identifiés par l'analyse de l'activité ictale. En ce sens, ce travail fait écho aux résultats récents de Besson et collaborateurs en IRM de diffusion (Besson *et al.*, 2017) et à ceux antérieurs en SEEG de Bettus et collaborateurs (Bettus *et al.*, 2008, 2011). Les données de connectivité estimées à partir d'enregistrements électrophysiologiques intracrâniens restent relativement limitées et ont préférentiellement utilisé l'électrocorticographie. Quel est l'intérêt de la SEEG face à l'électrocorticographie ? Cette dernière a un échantillonnage spatial plus local (limitant par exemple les possibilités d'explorations bilatérales ou de structures très distantes). De plus elle échantillonne essentiellement le néocortex, rendant difficile l'analyse des structures corticales profondes/mésiales (ex : insula, precuneus, cingulum, etc.) mais aussi des structures sous-corticales comme le thalamus, alors même qu'elles sont souvent des régions carrefours (*hubs*) au sein du cerveau humain. Enfin, elle est fondamentalement un reflet plus indirect des activités neuronales sous-jacentes (plus grand nombre de structures / interfaces à traverser). Par rapport à l'électrocorticographie, la SEEG reste donc une méthode de choix pour analyser la connectivité fonctionnelle dans l'épilepsie.

Deuxièmement, la majorité des études de connectivité en SEEG s'est intéressée aux épilepsies temporales (Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017). Ce type d'épilepsie est loin d'être un modèle reflétant toutes les épilepsies focales pharmacorésistantes, d'autant plus que ce type d'épilepsie est de moins en moins fréquent dans la pratique de la chirurgie de l'épilepsie. Par ailleurs, les épilepsies temporales sont le plus souvent des situations cliniques relativement simples (en dehors des questions des rapports avec les aires fonctionnelles ou de suspicion d'épilepsie temporale « plus », évidemment). *A contrario*, les malformations du développement cortical (incluant dysplasies corticales focales et tumeurs neurodéveloppementales alias « épilepsies chroniques associées aux tumeurs bénignes ») sont aujourd'hui la première cause de recours à la chirurgie de l'épilepsie (Cloppenborg *et al.*, 2016). Elles représentent le plus souvent des cas complexes en pratique clinique car l'IRM peut ne pas déceler de lésion, la zone épileptogène est fréquemment extra-temporale, et elle a souvent une organisation complexe en réseau. De fait, il est rare de pouvoir réaliser des chirurgies standardisées (telle la lobectomie temporale antérieure pour les scléroses

hippocampiques) et il est crucial de réaliser une évaluation pré-chirurgicale minutieuse. De plus, les malformations du développement cortical constituent un modèle homogène du fait de deux caractéristiques : ce sont des lésions intrinsèquement épileptogènes, et des lésions congénitales c'est à dire qu'elles apparaissent avec le développement cérébral. Ainsi il est donc tout à fait important d'étudier les modifications de connectivité induites par ce type d'épilepsies en SEEG, d'autant plus que les données existantes dans la littérature sont limitées à un article sur les FCD de type II (Varotto *et al.*, 2012)

Troisièmement, la majorité des études de connectivité en SEEG s'est intéressée à la période des crises (Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017). Néanmoins les crises ne sont que « la partie émergée de l'iceberg ». La période interictale correspond à la majorité de la vie des patients épileptiques, et les modifications du fonctionnement cérébral lors de cette période sous-tendent probablement les nombreuses comorbidités associées à l'épilepsie, notamment cognitives et psychiatriques. Certaines études suggèrent donc que la compréhension des modifications de connectivité interictale permettrait d'expliquer certaines comorbidités cognitives (Bettus *et al.*, 2009; Doucet *et al.*, 2013). D'un point de vue pratique, la possibilité d'identifier correctement les zones épileptiques à réséquer par la chirurgie uniquement à partir des périodes interictales est un vieux rêve d'épileptologue et permettrait de simplifier le bilan pré-chirurgical. Certaines études ont ainsi suggéré que les modifications de connectivité interictale pourraient aider à localiser les zones à réséquer (Van Mierlo, Papadopoulou, *et al.*, 2013; Nissen, Stam, *et al.*, 2016). Sur un plan physiopathologique, la question de savoir comment l'épilepsie impacte durablement la connectivité cérébrale est essentielle d'autant plus que l'organisation spatio-temporelle des crises est probablement liée à ces modifications durables de connectivité. Enfin, les études en IRM et en EEG/MEG concernant essentiellement la période interictale, la comparaison avec ces données nécessite donc une étude en SEEG sur une période similaire. Pour toutes ces raisons, l'analyse de la période interictale est particulièrement intéressante dans notre étude.

Cette mise en contexte achevée, je soulignerai que notre méthodologie avait pour objectif de faire le lien entre activités ictales et modifications de connectivité interictale. En effet, en basant nos analyses de connectivité issues de périodes interictales, sur des réseaux définis

lors de l'activité ictale, nous cherchons à mettre en évidence les modifications de connectivité en dehors des crises qui sous-tendent l'activité cérébrale durant les crises.

## CHAPITRE 6 - ARTICLE SCIENTIFIQUE

« *La chance ne sourit qu'aux esprits bien préparés* »

Pasteur

### **Connectivité fonctionnelle interictale en SEEG dans les épilepsies focales pharmaco résistantes : le modèle des malformations du développement cortical**

**Auteurs :** Stanislas Lagarde<sup>1,2</sup>, Nicolas Roehri<sup>2</sup>, Isabelle Lambert<sup>1,2</sup>, Agnès Trebuchon<sup>1,2</sup>, Aileen McGonigal<sup>1,2</sup>, Romain Carron<sup>2,3</sup>, Didier Scavarda<sup>4</sup>, Mathieu Milh<sup>5</sup>, Francesca Pizzo<sup>2</sup>, Bruno Colombet<sup>2</sup>, Bernard Giusiano<sup>2</sup>, Samuel Medina-Villalon<sup>2</sup>, Maxime Guye<sup>1,6</sup>, Christian-G Benar<sup>\*2</sup>, Fabrice Bartolomei<sup>\*1,2</sup>

\*: ces auteurs ont participé également au travail

#### **Affiliations:**

1. APHM, Hôpital Timone, Service de Neurophysiologie Clinique, Marseille, France
2. Aix Marseille Université, Inserm, INS, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille, France
3. APHM, Hôpital Timone, Service de Neurochirurgie Stéréotaxique et Fonctionnelle, Marseille, France
4. APHM, Hôpital Timone, Service de Neurochirurgie Pédiatrique, Marseille, France
5. APHM, Hôpital Timone, Service de Neurologie Pédiatrique, Marseille, France
6. Aix Marseille Université, Centre de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, Marseille, France

**Mots-clés :** Epilepsie focale, malformation du développement cortical, SEEG, Connectivité Fonctionnelle, Réseau, Théorie des graphes

**Abréviations :** SEEG= stéréo-électroencéphalographie ; FC = connectivité fonctionnelle ; SC = connectivité structurelle ; EZ = réseau de la zone épileptogène ; PZ = réseau de la zone de propagation ; NIZ= réseau de la zone non-impliquée ; AUC = aire sous la courbe

## INTRODUCTION

Le cerveau humain est un réseau complexe composé de milliards de neurones interconnectés. Il est organisé sur de multiples échelles spatiales et interagit sur de multiples échelles temporelles (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015). Les analyses de la connectivité cérébrale couplées aux principes de la théorie des graphes ont logiquement attiré beaucoup d'attention dans la recherche en neurosciences, menant à des avancées importantes dans la compréhension de l'organisation du réseau du cerveau humain (Bullmore and Sporns, 2009; Stam, 2014). Récemment ces approches ont été appliquées avec succès à l'étude des pathologies neurologiques telles que l'épilepsie (Stam, 2014).

L'épilepsie est une pathologie neurologique fréquente et invalidante, elle affecte environ 1% de la population (Fiest *et al.*, 2016). La résistance aux traitements antiépileptiques est un problème majeur et touche environ un tiers des patients, lesquels peuvent bénéficier alors d'une chirurgie si leur épilepsie est focale (Ryvlin *et al.*, 2014). Contrairement aux idées reçues, les épilepsies focales sont des pathologies de réseaux au regard de l'organisation spatiale des cortex épileptiques, du mode de propagation des crises d'épilepsie, et de l'altération des réseaux cérébraux (Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017). Si de nombreuses études ont montré des modifications de synchronie cérébrale lors des crises d'épilepsie, la connectivité cérébrale est aussi altérée entre les crises. Ces études ont utilisé les connectivités structurelle (CS) ou fonctionnelle (CF); en imagerie par résonance magnétique (IRM) ou en enregistrements électrophysiologiques (électroencéphalographie (EEG) de surface ou intracrânien (iEEG), magnétoencéphalographie (MEG)); et implémenté parfois les analyses de la théorie des graphes (Bernhardt *et al.*, 2013; Coito *et al.*, 2015; Englot *et al.*, 2015; Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017; Besson *et al.*, 2017). Ainsi même les épilepsies focales sont associées à des modifications de connectivité à grande-échelle durant les périodes interictales, ce qui pourrait expliquer certaines comorbidités de l'épilepsie comme les troubles cognitifs. De plus, la conceptualisation du cerveau épileptique comme un réseau pathologique peut aider à identifier la distribution anatomique des processus épileptiques et à estimer les chances de succès d'une chirurgie. Par exemple, un modèle de cerveau-virtuel personnalisé et basé sur la CS du patient a démontré une bonne prédiction de la propagation des crises corrélant avec le pronostic postchirurgical (Proix *et al.*, 2017).

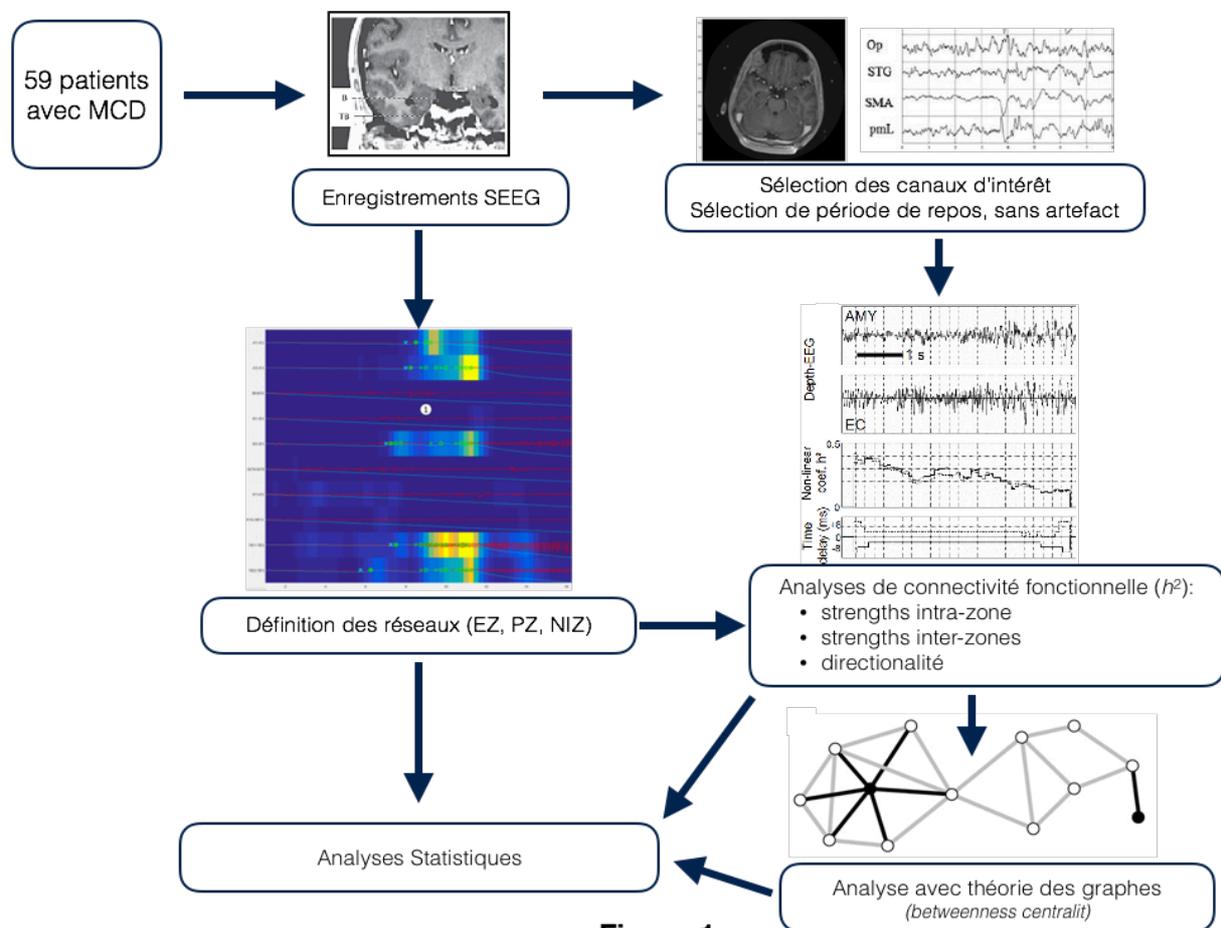
Malgré de multiples études sur le sujet, l'organisation en réseau de l'épilepsie reste incomplètement comprise (Richardson, 2012; Bernhardt *et al.*, 2013; Duncan *et al.*, 2016; Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017). Une large majorité de la littérature s'intéresse à la connectivité extraite par IRM (Bernhardt *et al.*, 2013; Duncan *et al.*, 2016), bien que la relation entre IRM fonctionnelle et données électrophysiologiques reste mal comprise, particulièrement à cause du peu d'études qui ont comparé directement ces deux modalités (Bénar *et al.*, 2006; Bettus *et al.*, 2011; Ridley *et al.*, 2017). Au contraire, les études ayant utilisé des enregistrements électrophysiologiques pour calculer la CF restent plus rares. De plus, ces études sont majoritairement limitées aux épilepsies du lobe temporal, avec un nombre limité de patients ; et lorsqu'elles sont en iEEG basées essentiellement sur l'électrocorticographie (ECoG). Cependant, les épilepsies extra-temporales sont très prévalentes et représentent des cas plus complexes en chirurgie de l'épilepsie. La stéréo-électroencéphalographie (SEEG) est particulièrement adaptée pour étudier la CF de par son échantillonnage spatial relativement large incluant les structures mésiales comme par exemple le thalamus ou l'insula (au contraire de l'ECoG). La SEEG est un enregistrement intracrânien direct évitant les problèmes méthodologiques des analyses de connectivité de source, contrairement à la MEG ou l'EEG qui nécessitent de résoudre le problème inverse et sont sensibles au biais de conduction (Schoffelen and Gross, 2009). De plus, il est clair que les données SEEG et IRMf ne sont pas fortement corrélées (Bettus *et al.*, 2011; Ridley *et al.*, 2017). Malgré ce clair intérêt de la SEEG, les données de CF extraites en SEEG de grande cohorte de patients avec un large échantillonnage extra-temporal restent rares. Cette étude vise à combler ce manque et à corrélérer les données de CF avec le pronostic postchirurgical.

Dans ce but, nous avons analysé une cohorte de 59 patients consécutifs présentant des malformations du développement cortical (MCD) explorés en SEEG. Il existe trois raisons pour choisir ce « modèle » d'épilepsie focale : les malformations du développement cortical sont une étiologie fréquente d'épilepsie pharmacorésistante (Guerrini *et al.*, 2015; Cloppenborg *et al.*, 2016) ; ce sont des lésions intrinsèquement épileptogènes (Aubert *et al.*, 2009; Guerrini *et al.*, 2015) ; elles peuvent être observées dans des localisations variées du cerveau (conduisant à un échantillonnage spatiale large dans notre série). En se basant sur les enregistrements SEEG, nous avons défini 3 réseaux d'intérêts : le réseau de la zone épileptogène (EZ), le réseau de la zone de propagation (PZ) et le réseau de la zone non-impliquée (NIZ). Puis, nous avons calculé la connectivité fonctionnelle à partir des signaux SEEG sans filtrage et dans différentes

sous-bandes de fréquence. Nous avons utilisé une méthode de corrélation non-linéaire pour calculer une CF avec directionalité (Pijn and da Silva, 1993; Wendling *et al.*, 2010). Enfin, nous avons posé cinq questions : 1) existe-t-il une différence de CF intra-zone selon la zone ? 2) existe-t-il un pattern particulier de CF entre les zones ? 3) existe-t-il une différence de mesure de centralité selon le réseau ? 4) certains réseaux sont-ils *leader* par rapport à d'autre en terme de directionalité ? 5) existe-t-il une association entre CF et variables cliniques, en particulier le pronostic post-chirurgical ?

## METHODES

La **figure 1** résume les méthodes que nous avons utilisées.



**Figure 1**

### Sélection des patients

Parmi tous les patients (enfants et adultes) qui ont bénéficié d'une SEEG dans notre service entre 2000 et 2016, nous avons revu les données de 75 patients consécutifs avec une FCD ou

une NDT prouvée histologiquement. Un expert en neuropathologie a revu les données histologiques et établit un diagnostic en accord avec les classifications de la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) (Blümcke *et al.*, 2011) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Louis *et al.*, 2016) selon le protocole d'une étude antérieure (Lagarde *et al.*, 2016). Nous avons inclus dans cette étude les patients avec une FCD isolée type I ou II ; ou avec une NDT. Nous avons exclu 16 patients : un chez qui aucune crise spontanée n'a été enregistrée durant la SEEG, et 15 ne remplissant pas les critères de qualité de période interictale (voir ci-dessous). Ainsi, 59 patients ont été analysés. Le conseil de l'institut français de la santé (IRB15226) a approuvé l'étude et les consentements des patients ont été obtenus. Tous les patients ont eu une évaluation détaillée incluant historique médical, examen neurologique, tests cognitifs, IRM et TEP cérébrale. Dans cette étude, tous les patients ont nécessité des enregistrements invasifs après la phase non invasive du bilan pré-chirurgical. L'enregistrement SEEG a été réalisé durant un monitoring vidéo-SEEG longue durée faisant partie de la prise en charge clinique habituelle du patient. La SEEG était indiquée quand la zone épileptogène suspectée était plus étendue que la lésion visible en IRM, et/ou impliquait des structures extra-temporales, et/ou une bilatéralité était suspectée, et/ou l'implication d'une aire fonctionnelle était suspectée (Jayakar *et al.*, 2016). Le placement des électrodes a été défini individuellement pour chaque patient en se basant sur les explorations non invasives et les hypothèses concernant la localisation de la zone épileptogène.

### Enregistrements SEEG

Les enregistrements SEEG ont été réalisés au cours de vidéo-SEEG longue durée dans l'objectif d'enregistrer les crises d'épilepsie habituelles du patient, avec un sevrage plus ou moins complet du traitement antiépileptique. Les explorations SEEG ont été réalisées en utilisant des électrodes intracérébrales avec de multiples contacts (Dixi Medical (France) ou Alcis (France), 10–15 contacts de 2 mm de longueur, 0.8 mm de diamètre, et espacées de 1.5 mm; pour détails voir (Bartolomei *et al.*, 2008)). Les signaux ont été enregistrés sur un système Natus avec 256 canaux. Ils ont été échantillonnés à 256, 512 ou 1024 Hz selon l'année d'enregistrement et enregistrés sur un disque dur (16 bits/échantillon) sans utiliser de filtre digital. Il existait 2 filtres matériels dans la procédure d'acquisition : un filtre passe-haut

(fréquence de coupure égale à 0,16 Hz à - 3 dB) et un filtre passe-bas anti-aliasing (fréquence de coupure égale à 97 Hz à 256 Hz, 170 Hz à 512 Hz, ou 340 Hz à 1024 Hz).

Le pronostic chirurgical a été évalué régulièrement durant le suivi et codé en accord avec le score d'Engel (Engel, 1993). Pour l'analyse nous avons utilisé le score de la dernière consultation de suivi disponible.

### Définition des zones

En se basant sur la période ictale, nous avons identifié les contacts de SEEG comme appartenant soit au réseau de la zone épileptogène (EZ), soit au réseau de la zone de propagation (PZ), soit au réseau de la zone non-impliquée (NIZ) ; similairement aux études et modèles précédents (Bartolomei *et al.*, 2017; Besson *et al.*, 2017). La zone épileptogène était définie comme toutes les aires cérébrales avec un index d'épileptogénicité (EI) supérieur ou égal à 0,3, en accord avec les études antérieures (Bartolomei *et al.*, 2008; Marchi *et al.*, 2016). En résumé, l'index d'épileptogénicité quantifie la zone épileptogène en se basant sur deux propriétés importantes des enregistrements SEEG durant la période de transition de l'activité pré-ictale à ictale : (i) la redistribution de l'énergie du signal depuis les basses fréquences (delta, thêta, alpha) vers des fréquences plus élevées (beta, gamma) ; (ii) le délai d'apparition de ces hautes fréquences dans la structure donnée par rapport à la première structure impliquée dans une « décharge rapide » (pour des détails méthodologiques voir (Bartolomei *et al.*, 2008; Marchi *et al.*, 2016)). La zone de propagation a été définie par analyse visuelle comme les aires cérébrales avec un index d'épileptogénicité strictement inférieur à 0,3 mais avec une décharge soutenue lors de la crise (décharges rapides avec délai de propagation, ou précoces mais de plus basse fréquence), en accord avec les études antérieures (Proix *et al.*, 2017). La zone non-impliquée a été définie comme toutes les autres structures cérébrales échantillonnées.

### Analyses de connectivité fonctionnelle

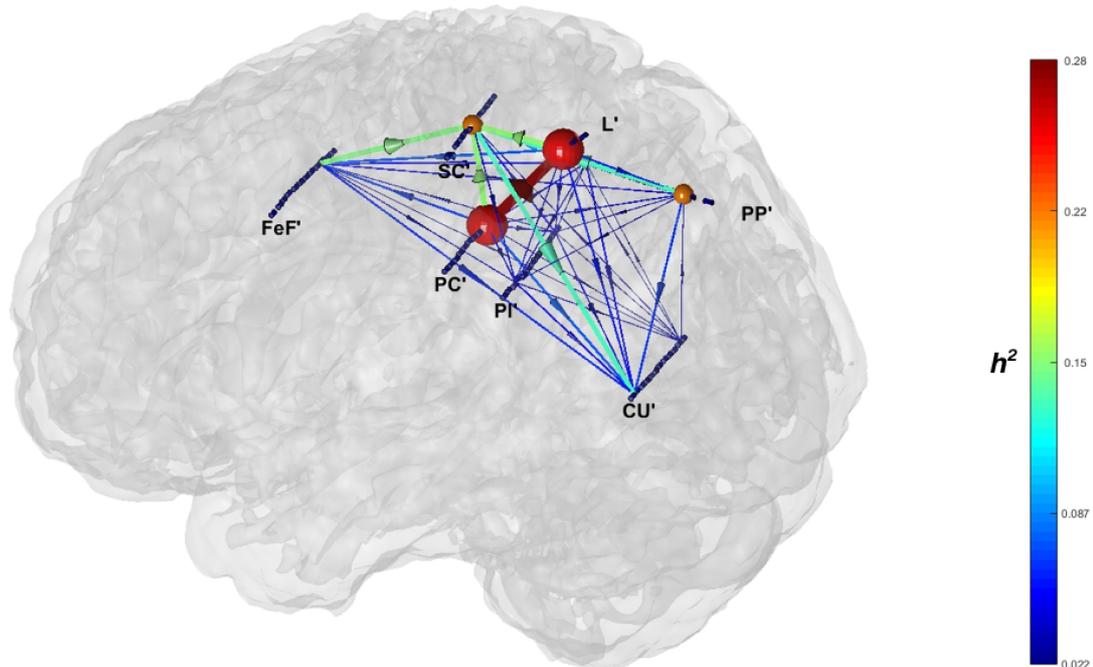
Premièrement, nous avons sélectionné des canaux SEEG qui échantillonnaient des structures cérébrales distinctes. Pour cela, nous avons *coregistré* l'IRM pré-implantation avec la TDM avec électrodes et défini visuellement les aires anatomiques (en utilisant l'atlas de (Mai *et al.*,

2015)). Pour limiter l'influence d'une référence commune non complètement inactive et les biais dus aux effets de volume de conduction, nous avons préféré un montage avec canaux bipolaires (obtenus par la soustraction des signaux monopolaires enregistrés entre deux contacts adjacents dans une même structure cérébrale) (Bettus *et al.*, 2008; Van Mierlo, Papadopoulou, *et al.*, 2013).

Les enregistrements SEEG analysés correspondaient à des périodes où les patients étaient au repos et éveillés (15 minutes, yeux fermés, repos, entre 7h et 12h30 le matin). Nous avons sélectionné des périodes interictales suffisamment distantes d'une crise : au moins 2h après ou avant. En plus, les enregistrements ont été choisis au moins 2 jours après l'implantation des électrodes pour limiter un effet résiduel possible de l'anesthésie générale (Bettus *et al.*, 2008). Nous avons visuellement inspecté et sélectionné des périodes libres d'artefacts en utilisant le logiciel AnyWave (Colombet *et al.*, 2015) (disponible ici: <http://meg.univ-amu.fr/wiki/AnyWave>).

Nous avons estimé la connectivité fonctionnelle entre structures en se basant sur la régression non-linéaire  $h^2$  (Pijn and da Silva, 1993; Wendling *et al.*, 2001). Le couplage statistique a été calculé entre signaux, sans artefacts, par paires sur toutes les périodes de 15 minutes de repos. Cette méthode a pour but de quantifier la relation (l'association) entre 2 signaux SEEG enregistrés dans deux populations neuronales, sans prérequis sur la nature linéaire ou non-linéaire de leur relation (Wendling *et al.*, 2001). Cette technique est particulièrement utile dans l'analyse des signaux EEG/SEEG (revue dans (Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017)). Dans une fenêtre glissante, une régression linéaire pièce par pièce est réalisée entre chaque paires de signaux. Le  $h^2$  est le coefficient de détermination, qui mesure la qualité d'ajustement de la régression (équivalent au  $r^2$  utilisé dans les régressions linéaires). Le  $h^2$  est compris entre 0 (absence de corrélation) et 1 (corrélation maximale), il est asymétrique. Pour chaque pas, la fenêtre de temps est décalée pour déterminer le délai maximisant le  $h^2$ . Ce délai peut être utilisé pour estimer le délai entre deux signaux (pour des détails méthodologiques, voir (Wendling *et al.*, 2001)). Dans le but d'optimiser l'estimation de la CF (Wang *et al.*, 2014), nous avons utilisé les paramètres suivants : 8s de fenêtre glissante, pas de 4s et délai maximum de 0,1 s. Nous avons calculé le  $h^2$  en utilisant le logiciel open-source AnyWave (Colombet *et al.*, 2015). Dans cette étude, les valeurs de  $h^2$  ont été calculées sur les signaux large-bande (non filtrés ; donnant une estimation globale de l'interdépendance non-linéaire et utilisés pour les tests statistiques). A visée exploratoire, nous avons aussi calculé

des valeurs de  $h^2$  sur les signaux filtrés dans les sous-bandes EEG classiques : delta (0.5–3.4 Hz), thêta (3.4–7.4 Hz), alpha (7.4– 12.4 Hz), beta (12.4–24 Hz), et gamma (24–80 Hz) (Bettus *et al.*, 2008). Pour cela, nous avons utilisé un filtre de bande Butterworth de quatrième ordre (Colombet *et al.*, 2015). La **figure 2** donne un exemple de graphe de CF obtenu chez un patient.



**Figure 2 : Exemple de résultats de connectivité chez un patient avec une FCD.**

Représentation 3D des électrodes de SIEEG chez un patient avec une FCD post-centrale gauche (explorée par l'électrode L'). Les sphères rouges larges représentent les structures intra-EZ et les sphères plus petites et oranges représentent les structures intra-PZ, les autres contacts appartiennent à NIZ. Les lignes colorées représentant la CF entre deux structures. Les flèches représentent la directionnalité des connexions.

Notez les valeurs de CF plus élevées intra-EZ (L'et PC') et intermédiaires intra-PZ ou entre EZ et PZ.

Pour obtenir une matrice de CF pondérée, nous avons calculé les valeurs médianes à travers toutes les fenêtres temporelles pour une paire de nœuds donnée (qui seront référés comme « nœud x » et « nœud y » ci-dessous). Comme le  $h^2$  est asymétrique ( $h^2_{x \rightarrow y} \neq h^2_{y \rightarrow x}$ ), nous avons retenu la plus grande valeur médiane pour une direction ( $x \rightarrow y$  or  $y \rightarrow x$ ).

Puis nous avons calculé la médiane des poids des connexions reliant les nœuds d'une même zone, ce qui donne une CF intra-zone (EZ, PZ et NIZ CF) ; et des connexions reliant deux zones : inter-zone CF (EZ-PZ, EZ-NIZ et PZ-NIZ CF).

Nous avons aussi calculé la médiane de la centralité intermédiaire de tous les nœuds à l'intérieur de chaque zone (médiane de la centralité intermédiaire de EZ, PZ et NIZ), et la directionnalité des liens entre deux zone (direction entre EZ-PZ, EZ-NIZ, PZ-NIZ).

La centralité intermédiaire ( $C_B$ ) est la proportion de chemins les plus courts entre toutes les paires de nœuds dans un réseau qui passent par un nœud donné. Ainsi la betweenness centralité d'un nœud  $i$  est :

$$C_B(i) = \frac{1}{(N-1)(N-2)} \sum_{h \neq i, h \neq j, j \neq i} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}}$$

où  $\rho_{hj}(i)$  est le nombre de plus courts chemins entre  $h$  et  $j$  qui passent par  $i$ ,  $\rho_{hj}$  étant le nombre total de plus courts chemins entre  $h$  et  $j$ , et  $(N-1)(N-2)$  le nombre de paires qui n'inclut pas le nœud  $i$  (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015). Pour le calcul de la centralité intermédiaire nous avons utilisé notre matrice symétrique de  $h^2$ . Dans le but de diminuer l'impact du choix d'un seuil arbitraire, nous avons varié systématiquement le seuil utilisé 1000 fois entre 0 et le  $h^2$  médian maximum (individuel pour chaque patient) et représenté graphiquement les valeurs de centralité intermédiaire obtenues selon les seuils utilisés. Puis nous avons calculé l'aire sous la courbe de ce graphique (Fornito, Zalesky and Bullmore, 2015).

Nous avons aussi utilisé la directionnalité de couplage entre deux zones en utilisant le délai donné par le calcul du  $h^2$ . A partir de notre matrice de  $h^2$  symétrique, nous avons réalisé un test du signe sur les délais à travers toutes les fenêtres temporelles dans le but de ne retenir que les liens avec un délai de couplage significatif (seuil de significativité =  $p < 0,05$ ). Puis nous avons défini, seulement sur les liens avec un test du signe significatif, la directionnalité comme le pourcentage des liens entre deux zones allant dans une direction (ex : EZ vers PZ) moins le pourcentage des liens allant dans la direction opposée (ex : PZ vers EZ).

## Analyses statistiques

Du fait que nos données ne suivaient pas une distribution normale et qu'il existait une grande variabilité inter-patients, nous avons utilisé des tests non paramétriques et appariés. Pour

comparer la force de couplage et la centralité intermédiaire, nous avons utilisé le test de Friedman. Pour tester la directionalité, nous avons utilisé le test des rangs signés et appariés de Wilcoxon comparant le résultat directionalité à une médiane hypothétique de 0 (absence de directionalité significative). Pour tester les associations avec les variables cliniques, nous avons utilisé des tests de corrélation de Pearson bi-variés (pour les variables quantitatives comme la durée d'évolution de l'épilepsie, l'âge de début et l'âge lors de la SEEG), les tests de Mann-Whitney U pour deux échantillons indépendants et de Kruskal-Wallis pour plusieurs échantillons indépendants (pour les données qualitatives comme le pronostic postchirurgical, le type histologique, le genre, l'existence d'une lésion à l'IRM). Pour le pronostic postchirurgical nous avons comparé les mesures de CF entre patients libres de crise et les autres, non libres de crise. Dès que possible, nous avons reporté les résultats des tests statistiques sur les données en large-bande. Les résultats en sous-bandes de fréquence sont reportés seulement en cas de variation significative des données de CF en fonction des bandes de fréquences (sinon voir matériel supplémentaire). Nous avons utilisé pour les comparaisons multiples un ajustement de la significativité pour le test de Friedman et une correction de Bonferroni pour les autres tests. Les tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) pour Mac, version 22.

## RESULTATS

### Population

59 patients (23 femmes et 36 hommes) ont été analysés dans cette étude, leurs données cliniques sont résumées dans le Tableau 1. L'âge moyen de début de l'épilepsie était de 7 ans (entre 0-30 ans), l'âge moyen au moment de la SEEG était de 24 ans (entre 2,75 et 56 ans) et la durée moyenne de l'épilepsie avant SEEG était de 16,9 ans (entre 1 et 56 ans). Les diagnostics histologiques étaient : 14 FCD I, 31 FCD II et 14 NDT. 51 patients avaient une lésion visible à l'IRM (20 dans le lobe frontal, 20 dans le lobe temporal, 7 dans le lobe pariétal, 3 dans le lobe occipital et 1 avec une lésion étendue fronto-insulo-parieto-occipitale) et 8 avaient une IRM considérée comme « négative ». La zone épileptogène était localisée dans l'hémisphère droit chez 33 patients (55,9%). Le pronostic post-chirurgical était : 34 patients Engel I (57,6%),

10 Engel II (16,9%), 4 Engel III (6,8%) et 11 Engel IV (18,6%). La durée médiane de suivi était de 4 ans après la chirurgie (entre 3 mois et 15 ans).

Un total de 76 aires cérébrales distinctes a été échantillonné avec une médiane de 13,2 par patients (entre 6 et 25). Tous les lobes ont été échantillonnés incluant le frontal (302, 38,9%), le temporal (256, 33%), le pariétal (126, 16,2%), l'occipital (48, 6,2%), l'insula (37, 4,8%) ; et aussi le thalamus (7, 0,9%). Plus de détails concernant l'échantillonnage spatial sont disponibles dans le *matériel supplémentaire*.

**Tableau 1 : Résumé des caractéristiques cliniques des patients**

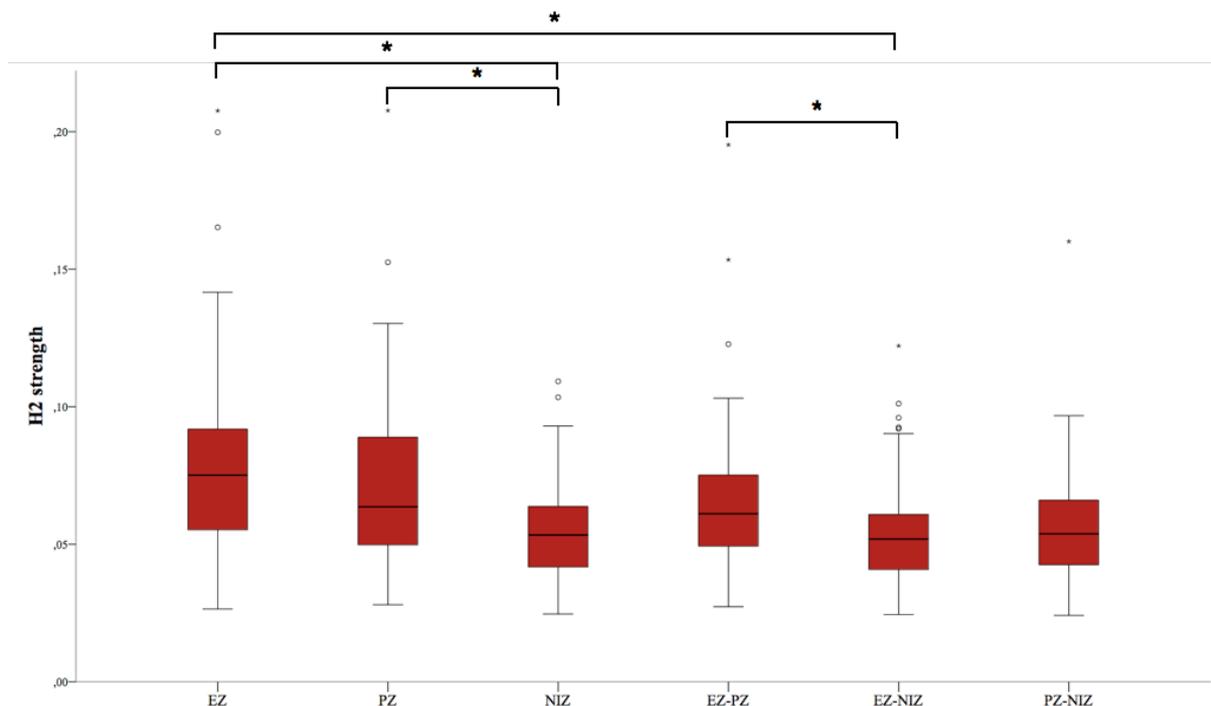
<b>Caractéristiques cliniques des patients</b>		
<b>Genre (F/M)</b>		23/36
<b>Présence d'une lésion visible à l'IRM</b>		51 (86,4%)
<b>Age moyen au début de l'épilepsie (années, min-max)</b>		7 (0-30)
<b>Age moyen à la SEEG (années, min-max)</b>		24 (2,75-56)
<b>Durée d'évolution moyenne de l'épilepsie (années, min-max)</b>		16,9 (1-56)
<b>Localisation de la lésion</b>	<b>Frontale</b>	20
	<b>Temporale</b>	20
	<b>Pariétale</b>	7
	<b>Occipitale</b>	3
	<b>Hémisphérique</b>	1
<b>Latéralisation de la zone épileptogène (D/G)</b>		33/26
<b>Type Histologique</b>	<b>FCD I</b>	14
	<b>FCD II</b>	31
	<b>NDT</b>	14
<b>Classe Engel</b>	<b>I</b>	34 (57,6%)
	<b>II</b>	10 (16,9%)
	<b>III</b>	4 (6,8%)
	<b>IV</b>	11 (18,6%)
<b>Durée médiane de suivi post-opératoire (années, min-max)</b>		4 (0,25-15)

## Force de couplage

Tout d'abord, nous avons trouvé une différence significative dans la CF intra-zone ( $p < 0,001$ , test de Friedman) avec une diminution progressive de la CF médiane intra-zone depuis EZ et PZ, puis NIZ (**figure 3**). La CF intra-EZ était significativement plus haute que celle intra-NIZ ( $p < 0,001$ , test de Friedman ajusté pour comparaisons multiples). La CF intra-PZ était aussi significativement plus haute que celle intra-NIZ ( $p = 0,012$ , test de Friedman ajusté pour comparaisons multiples). Il n'y avait pas de différence significative entre les CF intra-EZ et intra-PZ ( $p \approx 1$ , test de Friedman ajusté pour comparaisons multiples).

Deuxièmement, nous avons trouvé que les structures appartenant à EZ avaient une CF plus élevée entre elles qu'avec celle de NIZ ( $p < 0,001$ , test de Friedman ajusté pour comparaisons multiples) ; et avec celle de PZ qu'avec celle de NIZ ( $p = 0,015$ , test de Friedman ajusté pour comparaisons multiples) (**figure 3**). Les autres comparaisons n'étaient pas statistiquement significatives (**table supplémentaire 2**).

De plus, la variabilité inter-patient était élevée. L'analyse en sous-bandes de fréquence montrait une diminution progressive de la force de couplage avec l'augmentation en fréquence, et une variation similaire dans toutes les sous-bandes (**figures supplémentaires 1**).



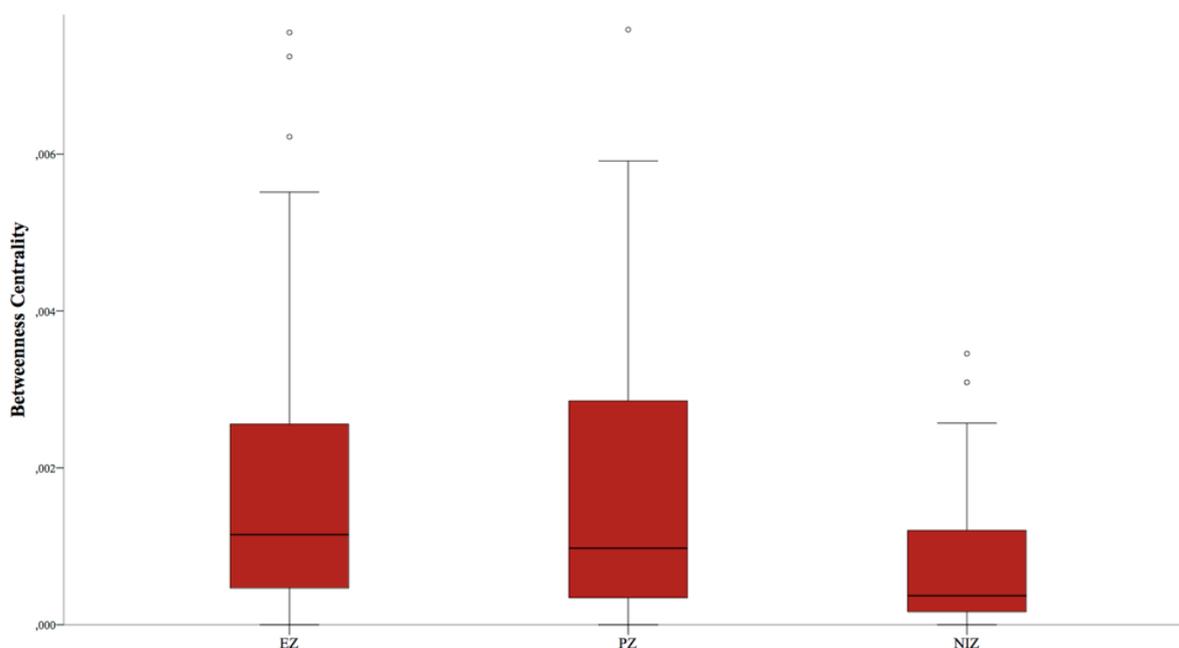
**Figure 3 : Graphique montrant les  $h^2$  médians intra- et inter-zones calculés en large-bande.**

EZ= réseau de la zone épileptogène ; PZ = réseau de la zone de propagation ; NIZ= réseau de la zone non impliquée ; EZ-PZ= connexions entre structures de EZ et PZ ; EZ-NIZ= connexions entre structures de EZ et NIZ ; PZ-NIZ= connexions entre structures de PZ et NIZ.

\*=  $p < 0,05$ , test de Friedman ajusté pour comparaisons multiples.

### Centralité

La centralité intermédiaire variait globalement selon les zones avec une tendance à des valeurs plus élevées pour EZ et PZ que pour NIZ ( $p=0,043$ , test de Friedman, **figure 4**). Néanmoins après ajustement pour comparaisons multiples, il n'y avait pas de différence significative entre EZ et PZ, ou entre PZ et NIZ ( $p \approx 1$  et  $p=0057$  respectivement, tests de Friedman ajustés pour comparaisons multiples). Similairement à la CF, il existait une grande variabilité inter-patients et une diminution de la betweenness centralité avec l'augmentation en fréquence pour l'analyse en sous-bandes. De plus, PZ avait la plus haute centralité intermédiaire dans les bandes de fréquences basses (delta et thêta) alors que EZ avait la plus haute betweenness centralité dans les bandes de fréquences hautes (alpha, beta, gamma, voir **figure supplémentaire 2**).



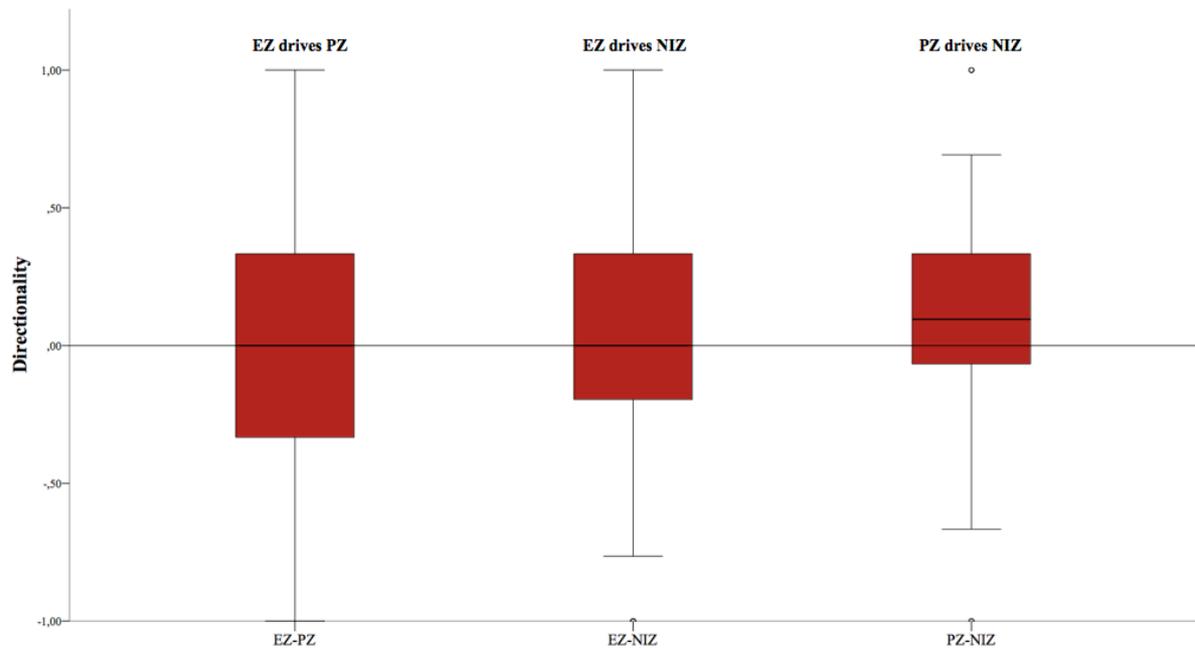
**Figure 4 : Graphique montrant la betweenness centralité selon les zones calculée en large-bande.**

Les valeurs sont l'aire sous la courbe de la betweenness centralité calculées pour 1000 seuils variés systématiquement entre 0 et le  $h^2$  maximum de la matrice du patient, normalisé par la betweenness centralité maximale théorique.

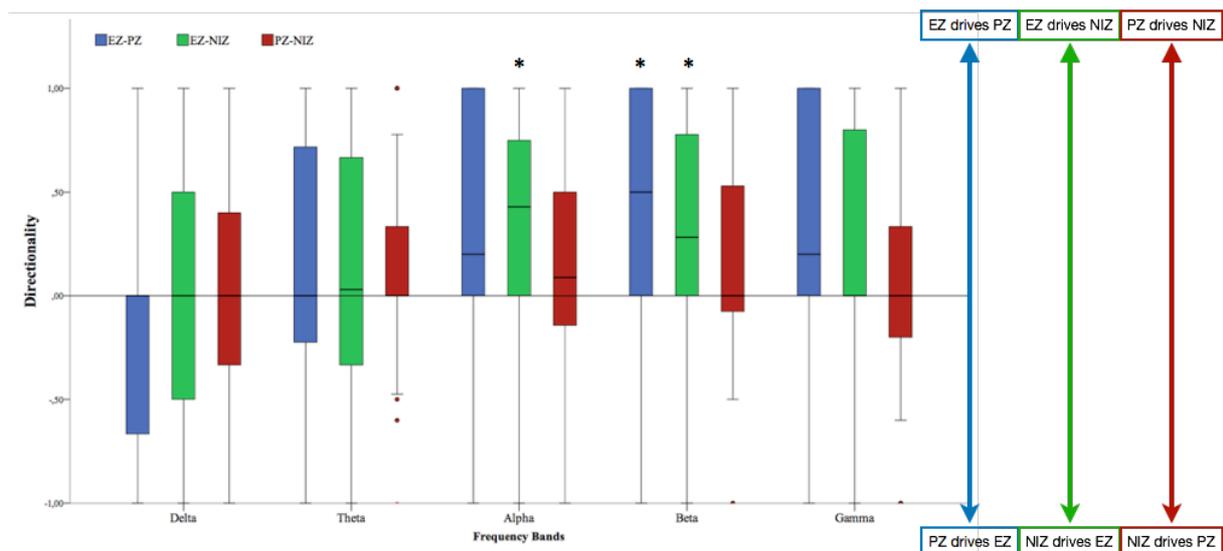
EZ= réseau de la zone épileptogène ; PZ = réseau de la zone de propagation ; NIZ= réseau de la zone non impliquée.

### Directionalité

Après test statistique, il n'y avait aucune directionnalité significative en large-bande (**figure 5A**, voir **tableau supplémentaire 3** pour des résultats statistiques détaillés). Notamment, la directionnalité variait fortement selon la bande de fréquence considérée (**figure 5B**). Ainsi, nous avons trouvé que EZ était leader de NIZ dans les sous-bandes alpha et beta ( $p=0,001$  et  $p < 0,001$  respectivement, test des rangs signés de Wilcoxon appariés avec correction de Bonferroni pour comparaisons multiples), et que EZ était leader de PZ uniquement dans la sous-bande beta ( $p=0,001$ , test des rangs signés de Wilcoxon appariés avec correction de Bonferroni pour comparaisons multiples). Toutes les autres directionnalités et autres sous-bandes n'étaient pas statistiquement significatives (**tableau supplémentaire 2**).



**Figure 5A**



**Figure 5B**

**Figure 5A : Graphique montrant les directionalités des connexions entre zones, calculées en large-bande.**

**Figure 5B : Graphique montrant les directionalités des connexions entre zones, calculées dans les sous-bandes.**

EZ= réseau de la zone épileptogène ; PZ = réseau de la zone de propagation ; NIZ= réseau de la zone non impliquée.

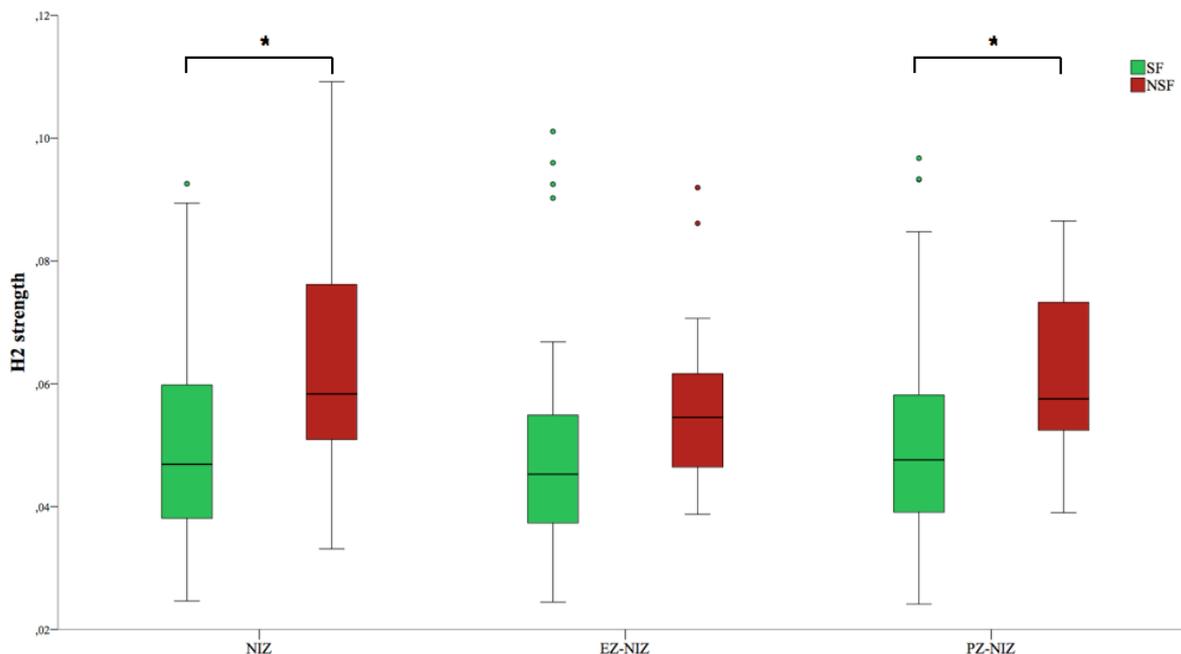
\*: significatif après correction de Bonferroni pour tests multiples ( $p < 0,002$ ).

### Association/Corrélation avec les variables cliniques

Il y avait une différence entre la CF intra-PZ selon le type histologique ( $p=0,016$ , test de Kruskal-Wallis) avec une CF plus élevée pour les FCD de type I (**figure supplémentaire 3**). Nous n'avons pas trouvé de corrélation ou d'association significative avec l'âge de début de l'épilepsie, l'âge lors de la SEEG, la durée d'évolution de l'épilepsie, le genre ou l'existence d'une lésion IRM ; et les mesures de connectivité fonctionnelle (CF intra-zone, inter-zones, centralité intermédiaire et directionnalité ; **tableaux supplémentaires 4 et 5**).

### Association avec le pronostic post-chirurgical

Il y avait une différence entre les patients libres de crise et les patients non libres de crise concernant la CF intra-NIZ et la CF entre NIZ-PZ, plus haute chez les non libres de crise ( $p=0,006$ , Mann-Whitney U test pour deux échantillons indépendants avec correction de Bonferroni pour comparaisons multiples, **figure 6A**). Il n'y avait pas de différence pour les autres CF selon le pronostic post-chirurgical (**figure supplémentaire 4 et tableau supplémentaire 6**).

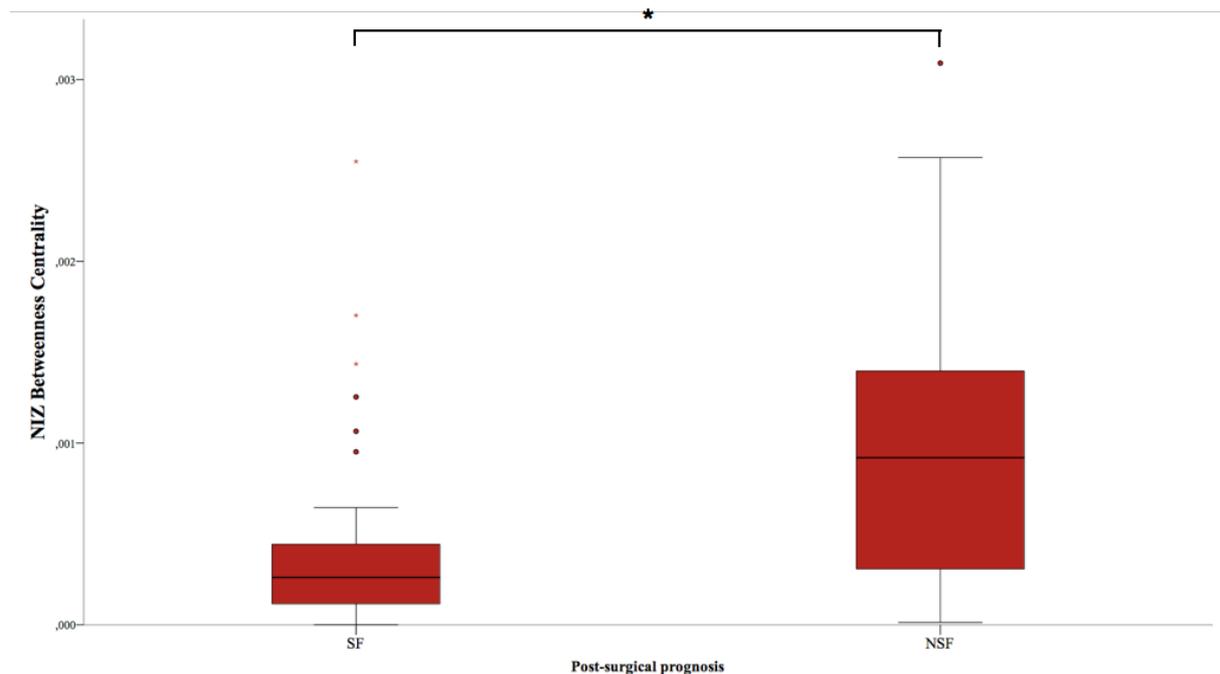


**Figure 6A : Graphique montrant le  $h^2$  intra- et avec-NIZ selon le pronostic post-chirurgical, calculés en large-bande.**

NSF= non libre de crise ; SF = libre de crise.

\* significatif après test de Mann-Whitney et correction de Bonferroni.

Il y avait une différence significative pour la centralité intermédiaire de NIZ selon le pronostic post-chirurgical, plus haute chez les patients non-libres de crise ( $p=0,003$ , Mann-Whitney U test pour deux échantillons indépendants avec correction de Bonferroni pour comparaisons multiples, figure 6B), sans différence significative pour EZ et PZ ( $p=0,324$  et  $p=0,662$  respectivement, Mann-Whitney U test pour deux échantillons indépendants avec correction de Bonferroni pour comparaisons multiples, *figure supplémentaire 5*).



**Figure 6B : Graphique montrant la betweenness centralité de NIZ selon le pronostic post-chirurgical, calculée en large-bande.**

NSF= non libre de crise ; SF = libre de crise.

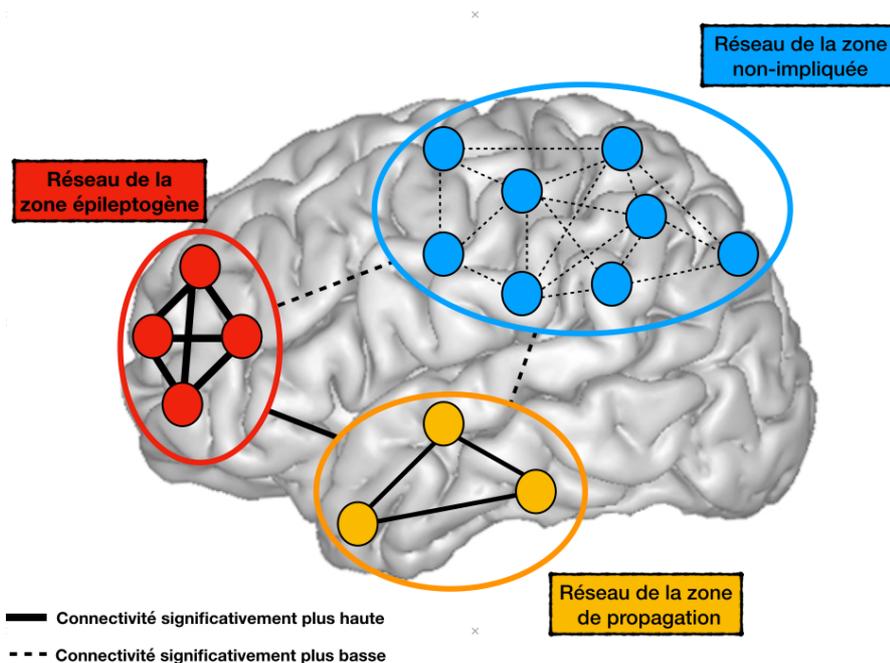
\* significatif après test de Mann-Whitney et correction de Bonferroni.

## DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons utilisé des enregistrements SEEG pour réaliser des analyses de connectivité large-échelle en période interictale chez des patients avec MCD. Nous nous sommes concentrés sur les MCD car elles sont des causes majeures d'épilepsies focales pharmacorésistantes. Notre étude confirme que la CF diffère selon les zones étudiées (épileptogène, propagation ou non impliquée). Le **figure 7** résume nos résultats significatifs, qui indiquent que :

- La connectivité fonctionnelle est plus élevée à l'intérieur de EZ et PZ par rapport à NIZ
- Les structures de EZ ont un couplage préférentiel d'abord entre elles et ensuite avec celles de PZ.

De plus nous avons trouvé que le pronostic postchirurgical est associé aux valeurs de CF de NIZ (CF intra-NIZ, et entre NIZ-PZ, centralité intermédiaire de NIZ).



### Figure 7 : Résumé de nos résultats en large-bande

Les lignes entre les petits cercles représentent le poids du  $h^2$  entre structures d'un même réseau. Les lignes entre les grands cercles de couleur représentent le poids du  $h^2$  des connexions liant les structures de deux réseaux. Les lignes pleines représentent une connectivité significativement plus haute, et les lignes pointillées une connectivité significativement plus faible.

Concernant le  $h^2$  médian intra-zone : EZ et PZ ont connectivité significativement plus haute que NIZ.

Concernant le  $h^2$  médian inter-zones : EZ et PZ ont une connectivité significativement plus haute entre eux qu'avec NIZ.

L'absence de flèche aux extrémités des lignes montre l'absence de significativité de la directionnalité en large-bande.

### Les zones épileptogène et de propagation ont une connectivité fonctionnelle augmentée

Il est maintenant reconnu que les épilepsies « focales » impliquent souvent des réseaux d'échelle variable incluant de multiples régions cérébrales (Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017). De plus, il existe de nombreuses évidences selon lesquelles la connectivité fonctionnelle est aussi altérée durant la période interictale. La majorité des études utilisant des ECoG ont trouvé des zones d'augmentation locale de synchronie entre les structures des zones épileptogène / de début de crise (Arnhold *et al.*, 1999; Schevon *et al.*, 2007; Dauwels *et al.*, 2009), suggérant que l'augmentation à courte distance de la connectivité fonctionnelle pourrait être un marqueur des cortex épileptogènes. De plus, les structures épileptogènes sont fonctionnellement isolées des structures cérébrales adjacentes (Warren *et al.*, 2010). Néanmoins ces études exploraient des régions spatialement relativement limitées et donc s'intéressaient aux aspects très locaux de la connectivité fonctionnelle. Au contraire, la SEEG permet un échantillonnage plus large-échelle incluant le fond des sillons (siège préférentiel des FCD) ainsi que les structures de matière grise profondes comme le cortex insulaire et le thalamus (connus pour leur importance en tant que hubs dans les réseaux cérébraux (Bartolomei *et al.*, 1999; Nieuwenhuys, 2012; Gonzalez-Martinez *et al.*, 2013; Nakajima and Halassa, 2017)). Peu d'études sur peu de patients ont confirmé en SEEG que les structures temporales ont une connectivité fonctionnelle interictale augmentée si elles sont impliquées dans la genèse des crises (Bettus *et al.*, 2008, 2011). Dans le cas particulier des MCD, une seule étude utilisant la SEEG a confirmé que les FCD type II ont une connectivité fonctionnelle interictale plus élevée (plus haut *out-degree* dans la bande de fréquence 30-80Hz) que les autres structures, même celles impliquées dans les crises (Varotto *et al.*, 2012). De manière importante, nos données soulignent que la connectivité fonctionnelle n'est pas augmentée

uniquement dans la zone épileptogène mais aussi dans la zone de propagation, par rapport à la zone non-impliquée (aucune différence dans la force de couplage intra-EZ et intra-PZ). En résumé, les structures des zones épileptogènes et de propagation ont une connectivité fonctionnelle augmentée à courte-distance (études en ECoG) et/ou à longue-distance (notre étude en SEEG avec un échantillonnage spatial large).

Nos résultats sont concordant avec les données de modèles animaux de *kindling* chez le rat (Blumenfeld *et al.*, 2007), et de réseau de neurones corticaux où une plus grande connectivité entre neurones sans altération de leur excitabilité suffisait à conférer un état épileptogène (Traub *et al.*, 2001). Le substrat physiopathologique de telles altérations de la connectivité fonctionnelle pourrait être des altérations synaptiques comme celles observées dans les processus d'épileptogénèse secondaire (Khalilov *et al.*, 2003). De plus, cette configuration particulière des réseaux pourrait faciliter la genèse des crises d'épilepsie et leur propagation précoce (Wendling *et al.*, 2010; Proix *et al.*, 2014), car il existe un renforcement du couplage durant la période pré-ictale (Bartolomei *et al.*, 2004; Courtens *et al.*, 2016). Donc, le renforcement de la connectivité fonctionnelle durant la période interictale dans les zones épileptogène et de propagation pourrait être à la fois une conséquence (*kindling*) et une cause de la récurrence des crises d'épilepsie.

#### Les structures de la zone épileptogène ont un couplage préférentiel d'abord entre elles, ensuite avec celles de la zone de propagation

Plusieurs études n'ont pas permis de montrer de différence significative dans le couplage entre la zone épileptogène et d'autres zones dans les épilepsies temporales (Bettus *et al.*, 2011) ou associées au FCD de type II (Varotto *et al.*, 2012). Une étude, comparant des patients épileptiques et non épileptiques, a montré que les structures au sein de la zone de départ des crises étaient fonctionnellement déconnectées des structures voisines (Warren *et al.* 2010). Notre travail va plus loin en montrant que les structures de la zone épileptogène ont un pattern unique de connectivité avec un couplage plus haut entre-elles qu'avec les structures extérieures à la zone épileptogène.

D'un autre côté, nous avons trouvé aussi que la zone épileptogène a un couplage préférentiel avec la zone de propagation. Cela est particulièrement intéressant en sachant combien un tel couplage est crucial pour la propagation des crises (Proix *et al.*, 2014). En effet, des études

récentes de modèle de réseaux cérébraux ont montré que la propagation des crises dépend cruciallement de ce couplage. Une exemple clair et pratique est la bonne prédiction de la propagation des crises en utilisant les modèles personnalisés de cerveau se basant sur la connectivité structurelle (Proix *et al.*, 2017). Cela a aussi été suggéré dans d'autres études, où la connectivité cérébrale, estimée après des potentiels évoqués cortico-corticaux, différait selon l'épileptogénicité des structures (Buser and Bancaud, 1983) et le délai de propagation des crises (Lega *et al.*, 2015).

### Directionnalité

Si la connectivité fonctionnelle estime si deux structures cérébrales communiquent ou non, la directionnalité essaie d'estimer la direction de cette communication. Nous avons analysé la directionnalité en se basant sur l'asymétrie de la force de couplage et le délai maximisant le couplage de l'analyse du  $h^2$ .

Les études antérieures ont montré une forte influence de la zone épileptogène sur la zone non-impliquée dans les épilepsies du lobe temporel à la fois en SEEG et en IRMf (Bettus *et al.*, 2011). De plus, dans les FCD type II, la lésion a aussi un rôle de leader (*out-degree* élevé) envers les autres zones (Varotto *et al.*, 2012). Dans cette étude nous n'avons pas trouvé de directionnalité significative en large-band (et pour les basses fréquences), mais nous avons montré que la zone épileptogène est leader envers les zones non-impliquée et de propagation dans les bandes de fréquences plus élevées (alpha et beta). Cela est concordant avec l'étude antérieure sur les FCD type II où le maximum de changement dans la *out-density* était trouvé dans les hautes fréquences (Varotto *et al.*, 2012). De plus, Courtens et collaborateurs ont montré aussi que le *out-degree* durant la période pré-ictale dans la bande de fréquence 15-40Hz était un bon marqueur de l'épileptogénicité de la structure (Courtens *et al.*, 2016).

### Centralité Intermédiaire

Dans le domaine de l'épilepsie, plusieurs études ont utilisé les analyses de la théorie des graphes, à partir de connectivité extraite de données IRM mais aussi d'EEG intracrâniens. Par exemple, Wilke et collaborateurs en utilisant des enregistrements ECoG d'épilepsies néocorticales ont montré que les aires avec une centralité intermédiaire élevée corrélaient

bien avec la zone de départ des crises (Wilke *et al.*, 2011). Dans les FCD type II, les nœuds avec la plus haute centralité intermédiaire dans la bande de fréquence gamma étaient localisés dans la lésion (Varotto *et al.*, 2012). La topologie globale des réseaux a aussi été étudiée, montrant que le lobe temporal avait une configuration plus *régulière* (*coefficient de regroupement* et *longueur de chemin* plus élevés) s'il était impliqué dans les crises que s'il ne l'était pas (les patients avec épilepsie extra-temporale) (Bartolomei *et al.*, 2013). Nos résultats suggèrent un changement modéré de la centralité intermédiaire avec des valeurs plus élevées dans les zones épileptogène et de propagation par rapport à la zone non-impliquée. Ces résultats sont similaires à une étude récente utilisant une analyse cerveau-entier estimant les connectivités structurelle et fonctionnelle à partir d'IRM de diffusion et fonctionnelle qui a montré que les FCD ne créaient que des changements limités des métriques de la théorie des graphes (Hong *et al.*, 2017).

### Comparaison avec les données IRM

Il y a deux aspects dans la comparaison de nos résultats (tout comme les autres études de la connectivité fonctionnelle extraite d'enregistrements électrophysiologiques) avec les données des études IRM : 1) la relation avec les études en connectivité structurelle, 2) la relation avec les études en connectivité fonctionnelle extraite de l'IRMf.

Les analyses de connectivité structurelle couplées aux analyses des réseaux avec la théorie des graphes dans les épilepsies du lobe temporal ont montré une distribution large des altérations de connectivité dépassant clairement les régions générant les crises (Bonilha *et al.*, 2012; Bernhardt *et al.*, 2013; Besson *et al.*, 2014). Une étude récente a aussi trouvé qu'une altération de connectivité structurelle au sein de réseaux spécifiques à large-échelle comme le réseau « default-mode », *salience* et fronto-pariétal (Besson *et al.*, 2017). D'autres études ont suggéré une valeur prédictive de ces altérations de connectivité structurelle dans le pronostic post-chirurgical (Bonilha *et al.*, 2013; Munsell *et al.*, 2015; Keller *et al.*, 2016). Très récemment, notre groupe s'est intéressé au lien entre altération de la connectivité structurelle selon les réseaux cérébraux impliqués durant les crises définies par la SEEG. Nous avons trouvé que la connectivité structurelle était préservée dans les zones épileptiques (zones épileptogène et de propagation) et diminuée dans les autres (Besson *et al.* 2017). De manière intéressante, un chevauchement uniquement modéré a été trouvé entre les régions de diminution de connectivité structurelle et les zones de début de crise, de propagation en

SEEG, suggérant la nature non spécifique de l'altération des fibres de matière blanche. Ces résultats renforcent la notion d'une « désintégration » étendue et marquée dans l'épilepsie, impliquant prioritairement les hubs centraux de systèmes multimodaux large-échelle. Pris en compte avec l'altération large-échelle de régions cérébrales éloignées de la genèse des crises, cela suggère qu'une connectivité normale au sein des régions épileptiques pourrait représenter en fait une hyperconnectivité pathologique aux dépens de la connectivité avec le reste du cerveau (Besson *et al.*, 2017). Donc, on peut résumer les données de connectivité structurelle en IRM par deux caractéristiques principales : 1) les zones impliquées dans la genèse des crises et leur propagation (exemple du thalamus dans les épilepsies du lobe temporal) ont une augmentation de connectivité structurelle (de même en utilisant les analyses issues de la théorie des graphes) (Bonilha *et al.*, 2012; Dinkelacker *et al.*, 2015, Besson *et al.*, 2017) ; 2) les régions à distance ont en plus une diminution de leur connectivité structurelle (Besson *et al.*, 2014, Besson *et al.*, 2017). Ce pattern d'*hyperconnectivité* entre régions épileptiques combiné avec une *hypoconnectivité* étendue des autres régions est tout à fait concordant avec nos résultats et ceux d'autres études en connectivité fonctionnelle extraite d'enregistrements électrophysiologiques (Bettus *et al.*, 2008, 2011; Englot *et al.*, 2015). Ces similarités confirment qu'il existe une relation étroite entre connectivités structurelle et fonctionnelle, déjà connue en conditions physiologiques (Honey *et al.*, 2007; Goñi *et al.*, 2014); et avec l'augmentation de la corrélation connectivités structurelle-fonctionnelle connue dans l'épilepsie (Wirsich *et al.*, 2016).

La concordance entre connectivité fonctionnelle extraite des données d'IRMf et d'enregistrements électrophysiologiques est plus incertaine : si certaines études confirment une altération similaire des réseaux à large-échelle, d'autres ont trouvé des altérations opposées de connectivité fonctionnelle dans les zones épileptiques. D'un côté, plusieurs études ont trouvé des patterns variables et complexes d'augmentation et diminution de connectivité fonctionnelle à large-échelle, affectant des réseaux important comme les réseaux « *default-mode* » (Pittau *et al.*, 2012; Voets *et al.*, 2012; Wirsich *et al.*, 2016) et *salience* (de Campos *et al.*, 2016). De plus les paramètres nodaux des patients épileptiques sont altérés dans la proportion inverse des sujets contrôles, conduisant à une homogénéisation des hubs par aplatissement des différences entre régions *hubs* et non-*hubs* (Ridley *et al.*, 2015). Ces résultats suggèrent une vulnérabilité spécifique des hubs dans l'épilepsie (Ridley *et al.*, 2015). D'un autre coté la connectivité fonctionnelle en IRMf est diminuée dans le lobe temporal

épileptique (Waites *et al.*, 2006; Bettus *et al.*, 2009). De plus, les mêmes patients explorés par SEEG et IRMf (à des temps différents) ont une augmentation de connectivité fonctionnelle entre structures épileptiques en SEEG et une diminution de celle-ci en signal BOLD (Bettus *et al.*, 2011). Une étude récente confirme cette discordance dans des enregistrements simultanés IRMf et SEEG, démontrant que la corrélation intermodalité existe dans les zones épileptiques mais est altérée dans les zones non épileptiques (Ridley *et al.*, 2017). Pour expliquer cette discordance, il est possible que les altérations physiopathologiques dans l'épilepsie affectent le couplage neurovasculaire (responsable de la corrélation entre signal BOLD et activité neuronale) (Logothetis *et al.*, 2001; Schwartz, 2007). L'origine de ce découplage neurovasculaire pourrait être une altération de la barrière hémato-méningée (Marchi *et al.*, 2012), ou une altération des processus micro-gliaux (Seifert *et al.*, 2010; Vanzetta *et al.*, 2010; Blanchard *et al.*, 2016), ou une implication différente des processus inhibiteurs (Saillet *et al.*, 2016). Une autre hypothèse est que l'EEG et l'IRMf captent des phénomènes différents (électriques *versus* hémodynamiques) qui ont lieu à des échelles temporelles différentes (0,5 à 100 Hz pour l'EEG intracrânien *versus* en dessous d'1 Hz pour l'IRMf) (Nunez and Silberstein, 2000).

Ainsi, si l'augmentation de la connectivité en EEG pourrait être due à un renforcement pathologique des liens entre structures hyperexcitables, la diminution de connectivité en IRMf pourrait être plus reliée à des altérations métaboliques de la perfusion (Bettus *et al.*, 2009). Cette opinion suggère que les deux modalités apportent des informations complémentaires plutôt qu'une réelle discordance.

### [L'extension de l'augmentation de la connectivité fonctionnelle est associée à un pronostic post-chirurgical défavorable](#)

Certaines études ont suggéré une relation entre la résection complète des régions avec une haute synchronie locale et le pronostic post-chirurgical (Schevon *et al.*, 2007; Antony *et al.*, 2013). Nos résultats montrent une tendance similaire avec une connectivité fonctionnelle plus élevée au sein la zone non-impliquée et entre celle-ci et les autres zones chez les patients avec un pronostic post-chirurgical défavorable. Cela pourrait être un reflet d'une extension plus diffuse du processus épileptique dont l'identification serait incomplète en se basant uniquement sur l'activité critique. De plus, plusieurs études récentes ont montré que les

données de connectivité permettent d'affiner la prédiction du pronostic post-chirurgical (Bonilha *et al.*, 2013; Baker *et al.*, 2015; Munsell *et al.*, 2015; Keller *et al.*, 2016; He *et al.*, 2017; Proix *et al.*, 2017), notamment en utilisant des modèles computationnels (Proix *et al.*, 2017). Ces résultats démontrent que les limites des réseaux épileptogènes dans le cerveau ne sont pas si aisées à déterminer. Ainsi, une organisation hiérarchique avec une diminution graduelle de l'épileptogénicité des structures depuis les plus épileptogènes (le réseau de la zone épileptogène) vers les moins épileptogènes (le réseau de la zone non-impliquée) a été proposée (Bartolomei *et al.*, 2008; Bartolomei, Lagarde, Wendling, *et al.*, 2017). Ce modèle est donc bien différent de la vision classique de coupure nette entre ces zones dans les épilepsies focales et est pleinement justifié par les approches de modélisation montrant que l'épileptogénicité est une caractéristique complexe dépendante de l'excitabilité et de la connectivité (Proix *et al.*, 2014). Avec cette connaissance, des études récentes de modèles de réseaux cérébraux basés sur l'épileptogénicité des structures et la connectivité ont montré de bonnes performances pour simuler l'évolution spatio-temporelle des crises dans un « cerveau-virtuel » (Jirsa *et al.*, 2017; Proix *et al.*, 2017).

### Aspects méthodologiques et limitations

Nous avons utilisé des enregistrements SEEG car c'est une technique qui permet d'échantillonner des régions cérébrales distantes incluant des structures mésiales (ex : thalamus, cortex cingulaire et insulaire qui sont souvent impliqués dans l'épilepsie et considérés comme des hubs dans les études de connectivité fonctionnelle de repos) mieux que l'ECOG. De plus, la SEEG permet l'enregistrement intracrânien direct des signaux électrophysiologiques évitant les biais potentiels liés à la connectivité basée sur reconstruction de sources comme en MEG et en EEG (Malinowska *et al.*, 2014; Coito *et al.*, 2015, 2016). Comme exposé précédemment, la connectivité fonctionnelle en IRMf reflète mal la connectivité fonctionnelle en SEEG. Dans notre étude, le placement et l'échantillonnage spatial des électrodes de SEEG étaient motivés par les nécessités cliniques, permettant d'échantillonner de multiples régions cérébrales différentes entre tous les patients mais conduisant à une certaine hétérogénéité entre patients. Pour limiter ce biais, nous avons procédé à des tests statistiques appariés avec comparaison des mesures de connectivité fonctionnelle selon les zones spécifiquement pour chaque patient.

Les changements de connectivité fonctionnelle en périodes interictale et ictale sont assez différents, reflétant deux états distincts. Nous avons choisi d'analyser la période interictale car elle reflète les changements à long terme de connectivité fonctionnelle causés par l'épilepsie, jouant probablement un rôle dans certaines comorbidités de l'épilepsie. Il s'agit aussi de la période la plus étudiée via les méthodes non invasives, ce qui permet une comparaison avec les données en IRM, EEG et MEG. De plus, si la connectivité fonctionnelle interictale pouvait aider la décision chirurgicale cela simplifierait grandement le bilan pré-chirurgical.

Durant les dernières décennies, de nombreuses méthodes ont été développées pour estimer la connectivité fonctionnelle, qu'elles soient linéaires ou non linéaires. Bien que les résultats puissent varier d'une méthode à l'autre, les études comparatives ont montré que les résultats étaient qualitativement similaires (Ansari-Asl et al., 2006) et que la plupart des méthodes reconstruisaient correctement les connectivités simulées (Wang et al., 2014).

Dans cette étude, nous avons utilisé le calcul du  $h^2$  qui a démontré de bonnes performances dans l'estimation de la connectivité fonctionnelle à partir de signaux d'EEG intracrâniens (Wang et al., 2014; Wendling et al., 2009) et a prouvé une bonne efficacité dans de nombreux articles sur l'épilepsie (Bartolomei et al., 2017). Avantageusement cette méthode ne nécessite aucun prérequis sur la nature linéaire ou non-linéaire de la relation entre signaux (Lopes da Silva et al., 1989). De plus, nous avons choisi les paramètres de nos analyses en accord avec les recommandations d'une étude les ayant testé systématiquement (Wang et al., 2014).

La théorie des graphes est un outil puissant pour analyser la complexité des réseaux cérébraux (Fornito et al., 2016). Dans notre étude, elle nous a permis de mettre en évidence des caractéristiques générale et abstraite, potentiellement plus robustes au regard de la variabilité individuelle et dans l'échantillonnage spatial. Certaines mesures de graphes nécessitent l'application d'un seuil dans le but de souligner certaines propriétés topologiques clés du réseau (Fornito et al., 2016), c'est le cas de la centralité intermédiaire dans notre étude. Pour éviter un choix arbitraire de ce seuil, nous avons utilisé des variations répétées systématiques des seuils et réalisé une analyse de l'aire sous la courbe à travers ces seuils (Fornito et al., 2016). Une autre remarque concerne l'absence de mesures de la topologie globale du réseau (comme la *small-worldness* ou les efficacités) dans notre étude. Cela est dû à deux facteurs : l'échantillonnage spatial limité (inférieur à 25 structures) et à la variabilité

des structures échantillonnées entre les patients empêchant la comparaison de réseaux identiques, impliqués ou non dans les zones épileptogène et de propagation. Finalement, nous avons analysé la directionalité uniquement pour les connexions avec un délai significativement différent de zéro ce qui exclut les connexions à *zero-lag* (test des signes dans notre méthode). C'est un point important car le comportement des réseaux cérébraux (systèmes à large échelle oscillatoires couplés) est déterminé crucialement à la fois par la force de connexion et par les délais de transmission de signal (Petkoski *et al.*, 2016).

## REMERCIEMENTS

Nous remercions les Pr Henry Dufour, Pr Jean Regis and Pr Jean-Claude Peragut pour les interventions chirurgicales chez certains des patients de cette étude.

Nous remercions les Pr Patrick Chauvel, Pr Martine Gavaret, Dr Lisa Vaugier, Dr Sandrine Aubert, Dr Géraldine Daquin, Dr Costanza Dalvit, Dr Nathalie Villeneuve, Dr Anne Lépine, Dr Francesca Bonini pour la prise en charge clinique de certains des patients de cette étude.

Nous remercions le Pr Dominique Figarella-Branger pour l'analyse des données histologiques.

## FINANCEMENT

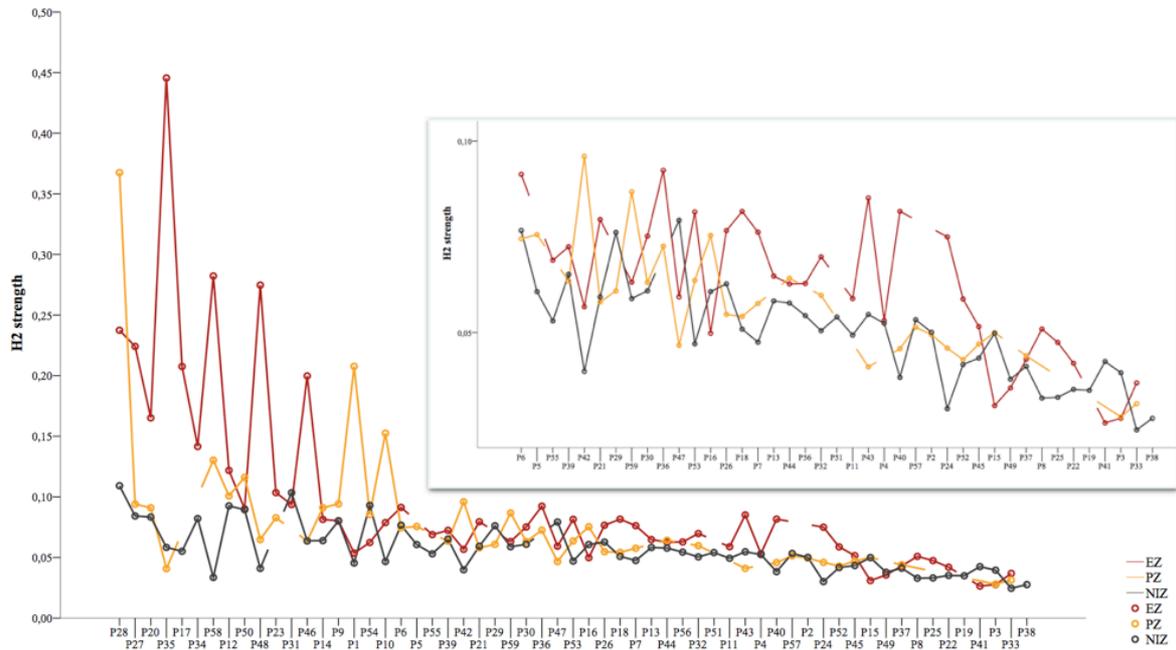
Ce travail a été réalisé au sein de la FHU EPINEXT avec le soutien du projet A\*MIDEX (ANR-11-IDEX-0001-02) financé par "Investissements d'Avenir" programme du gouvernement français par l'Agence Nationale française de Recherche (ANR). Une partie de ce travail a été financé par l'association de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et la Direction Générale de l'Offre de Santé (DGOS) sous la subvention "VIBRATIONS" ANR-13-PRTS-0011-01.

**Tableau Supplémentaire 1 : Résumé des régions échantillonnées.**

Région Anatomique	Nombre de canaux SEEG les enregistrant
Temporo-latérale	105
Préfrontale - Dorsolatérale	96
Temporo-mésiale	86
Operculo-frontale	50
Temporo-basale	44
Cortex Prémoteur	39
Pariétale latérale	37
Insula	37
Préfrontale-mésiale	36
Orbito-frontale	36
Cingulum Antérieur	35
Précuneus	28
Occipitale-mésiale	28
Pôle Temporal	21
Cingulum Postérieur	21
Carrefour Postérieur	24
Occipitale latérale	20
Post-centrale	16
Précentrale	10
Thalamus	7
<b>Total</b>	<b>776</b>

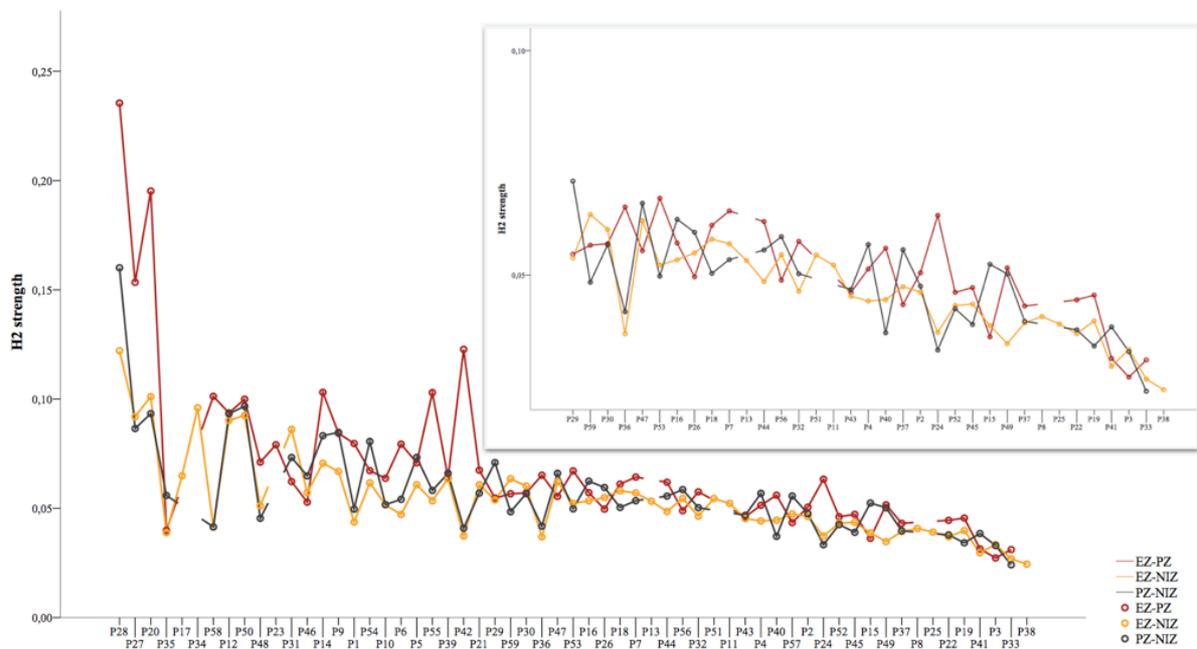
**Figure Supplémentaire 1A : Connectivité fonctionnelle intra-zone détaillée individuellement par patient, calcul en large-bande.**

Les données sont rangées par ordre décroissant.



**Figure Supplémentaire 1B : Connectivité fonctionnelle inter-zones détaillée individuellement par patient, calcul en large-bande.**

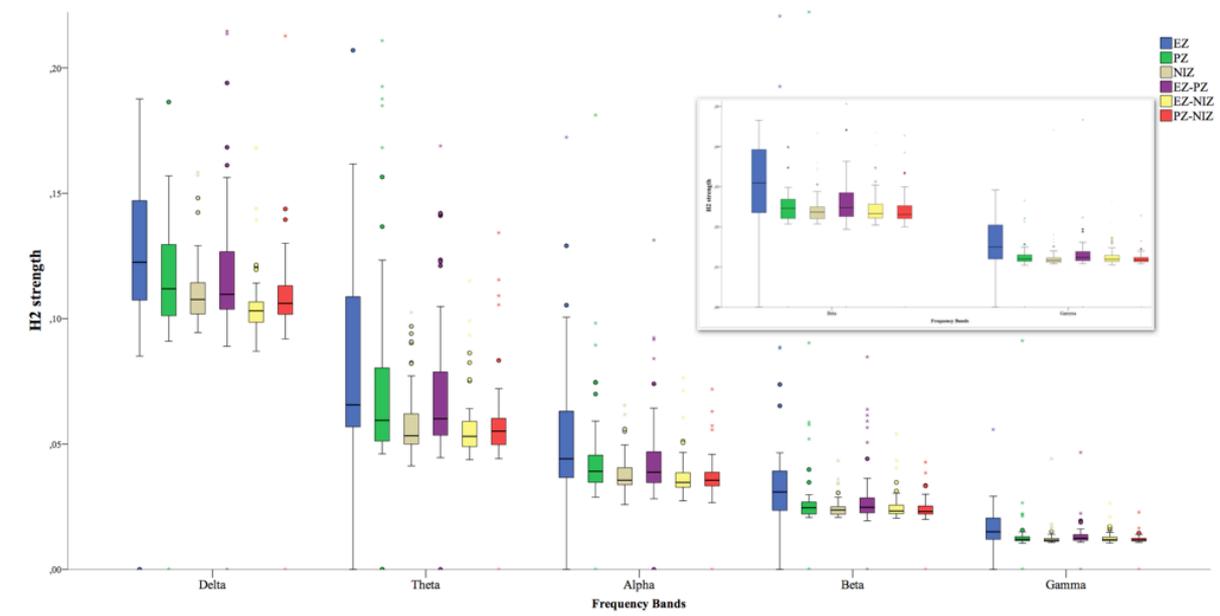
Les données sont rangées par ordre décroissant.



### Figure Supplémentaire 1C : Connectivité fonctionnelle intra et inter-zones détaillée par sous-bandes de fréquence.

Noter la diminution des valeurs de connectivité fonctionnelle avec l'augmentation en fréquence.

La différence entre connectivité fonctionnelle en fonction de la zone est similaire dans toutes les sous-bandes de fréquence. Les données sont rangées par ordre décroissant.



## Table Supplémentaire 2 : Connectivité fonctionnelle.

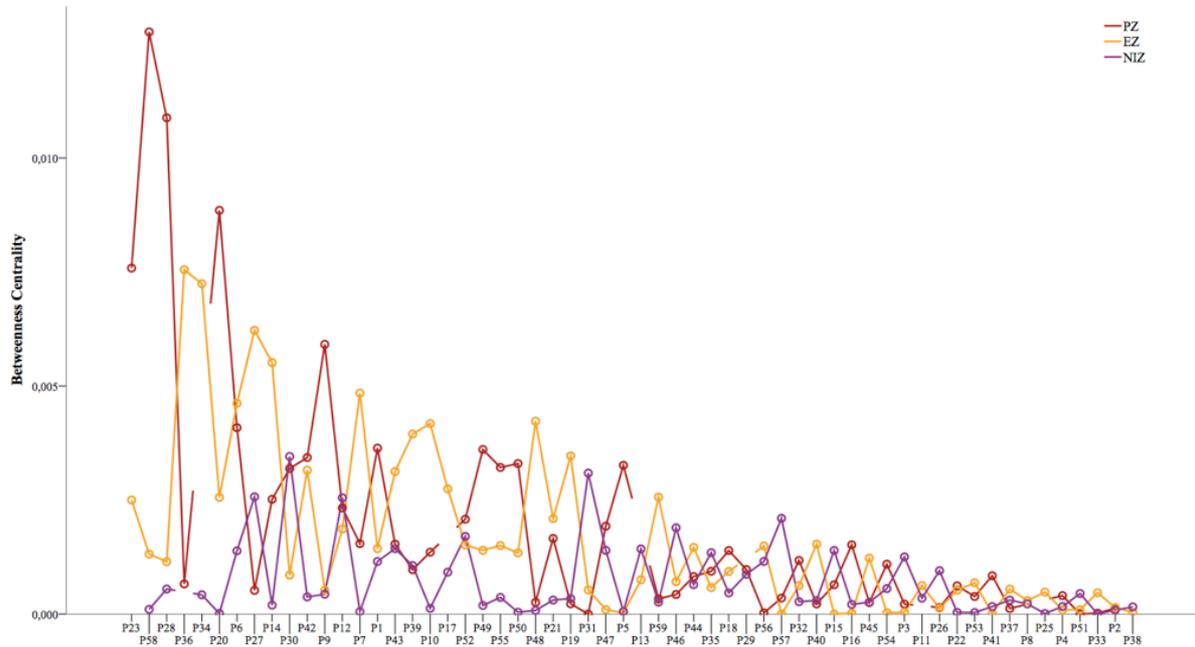
Test de Friedman test ajusté pour comparaisons multiples.

\* résultats significatifs ( $p < 0,05$ ).

Comparaison	Significativité ajustée (p)
Intra-NIZ <i>versus</i> Inter EZ-NIZ	1
Intra-NIZ <i>versus</i> Inter EZ-PZ	0,078
Intra NIZ <i>versus</i> Inter PZ-NIZ	1
Intra PZ <i>versus</i> Inter PZ-EZ	1
Intra PZ <i>versus</i> Inter EZ-NIZ	0,002*
Intra PZ <i>versus</i> Inter PZ-NIZ	0,052
Intra EZ <i>versus</i> Inter PZ-NIZ	< 0,001*
Intra EZ <i>versus</i> Inter EZ-PZ	0,519
Inter PZ-EZ <i>versus</i> Inter PZ-NIZ	0,273
Inter EZ-NIZ <i>versus</i> Inter PZ-NIZ	1
Inter NIZ-EZ <i>versus</i> Inter NIZ-PZ	1

**Figure supplémentaire 2A : Graphique montrant la centralité intermédiaire selon la zone et détaillée individuellement par patients, calcul en large-bande (aire sous la courbe pour 1000 seuils variés systématiquement entre 0 et  $h^2$  maximum du patient, normalisée par le maximum de connexions possibles).**

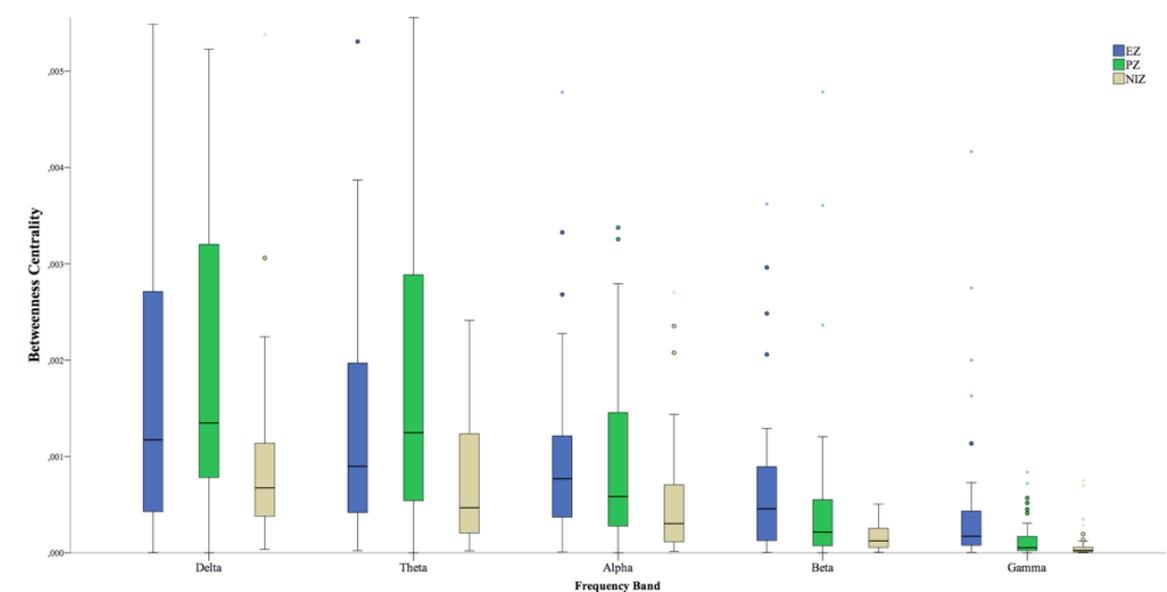
Les données sont rangées par ordre décroissant.



**Figure Supplémentaire 2B : Graphique montrant le betweenness centralité selon la zone et les sous-bandes de fréquence (aire sous la courbe pour 1000 seuils variés systématiquement entre 0 et  $h^2$  maximum du patient, normalisée par le maximum de connexions possibles).**

Les données sont rangées par ordre décroissant.

Noter la betweenness centralité plus élevée dans la zone de propagation pour les basses fréquences (delta, thêta) et plus élevée dans la zone épileptogène pour les fréquences plus hautes (alpha, beta, gamma).



**Table Supplémentaire 3 : Tests Statistiques concernant la directionnalité en sous-bandes de fréquence.**

\*  $p < 0,002$  significatif après correction de Bonferroni (pour conserver une p-value globale  $p < 0,05$ ).

<b>Comparaison</b>	<b>Significativité</b>
<b>Alpha EZ-PZ</b>	$p = 0,004$
<b>Alpha EZ-NIZ</b>	$p = 0,001^*$
<b>Alpha PZ-NIZ</b>	$p = 0,027$
<b>Beta EZ-PZ</b>	$p = 0,001^*$
<b>Beta EZ-NIZ</b>	$p < 0,001^*$
<b>Beta PZ-NIZ</b>	$p = 0,031$
<b>Sans filtre EZ-PZ</b>	$p = 0,382$
<b>Sans filtre EZ-NIZ</b>	$p = 0,918$
<b>Sans filtre PZ-NIZ</b>	$p = 0,499$
<b>Delta EZ-PZ</b>	$p = 0,09$
<b>Delta EZ-NIZ</b>	$p = 0,42$
<b>Delta PZ-NIZ</b>	$p = 0,621$
<b>Gamma EZ-PZ</b>	$p = 0,05$
<b>Gamma EZ-NIZ</b>	$p = 0,42$
<b>Gamma PZ-NIZ</b>	$p = 0,42$
<b>Theta EZ-PZ</b>	$p = 0,063$
<b>Theta EZ-NIZ</b>	$p = 0,477$
<b>Theta PZ-NIZ</b>	$p = 0,036$

**Table Supplémentaire 4 : Test de corrélation de Pearson bivariée.**

Aucune significativité après correction de Bonferroni.

	<b>Age de début</b>	<b>Durée d'évolution</b>	<b>Age à la SEEG</b>
<b>FC intra EZ</b>	R= 0,03 p=0,83	R= - 0,11 p=0,42	R= -0,087 p=0,54
<b>FC intra PZ</b>	R= 0,17 p=0,27	R= -0,19 p=0,17	R= 0,27 p=0,08
<b>FC intra NIZ</b>	R= 0,07 p=0,62	R= -0,19 p=0,17	R= -0,15 p=0,32
<b>FC inter EZ-PZ</b>	R= 0,11 p=0,44	R= -0,06 p=0,69	R= -0,02 p=0,99
<b>FC inter EZ-NIZ</b>	R= 0,06 p=0,65	R= -0,15 p=0,27	R= -0,09 p=0,46
<b>FC inter PZ-NIZ</b>	R= 0,39 p=0,79	R= -0,18 p=0,21	R= -0,14 p=0,35
<b>Directionnalité entre EZ-PZ</b>	R= -0,11 p=0,44	R= -0,08 p=0,57	R= -0,12 p=0,4
<b>Directionnalité entre EZ-NIZ</b>	R= 0,05 p=0,7	R= -0,17 p=0,21	R= -0,12 p=0,38
<b>Directionnalité entre PZ-NIZ</b>	R= 0,17 p=0,23	R= -0,12 p=0,39	R= -0,02 p=0,87
<b>Centralité intermédiaire EZ</b>	R= -0,07 p=0,61	R= 0,264 p=0,047	R= 0,19 p=0,15
<b>Centralité intermédiaire PZ</b>	R= -0,01 p=0,95	R= -0,02 p=0,9	R= -0,02 p=0,88
<b>Centralité intermédiaire NIZ</b>	R= -0,12 p=0,39	R= 0,272 p=0,043	R= 0,287 p=0,032

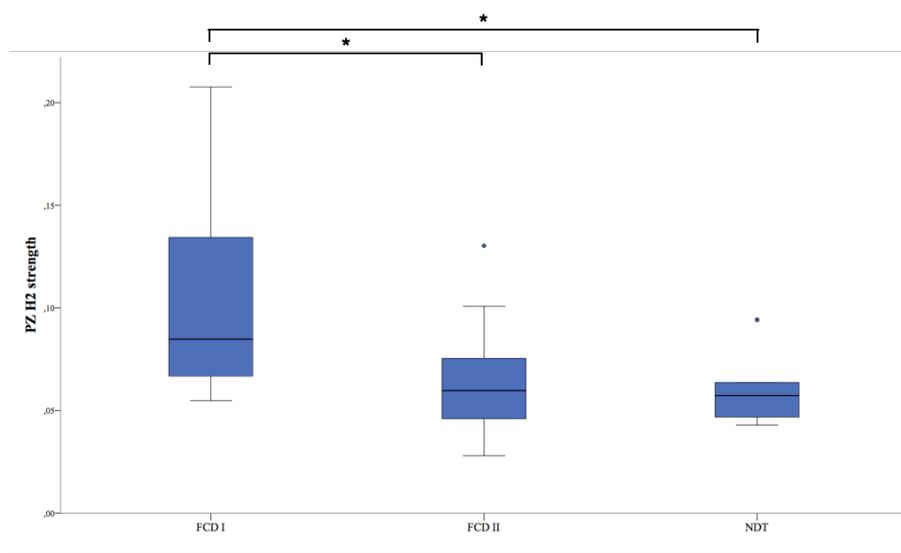
**Table Supplémentaire 5 : Test de Kruskal-Wallis pour les associations avec les variables cliniques.**

\* significatif après correction de Bonferroni (pour conserver une p-value globale  $p < 0,05$ ).

	<b>Histologie</b>	<b>Genre</b>	<b>Lésion IRM</b>
<b>FC intra EZ</b>	p=0,313	p=0,14	p=0,329
<b>FC intra PZ</b>	p=0,016*	p=0,23	p=0,664
<b>FC intra NIZ</b>	p=0,321	p=0,08	p=0,087
<b>FC inter EZ-PZ</b>	p=0,066	p=0,44	p=0,718
<b>FC inter EZ-NIZ</b>	p=0,377	p=0,07	p=0,136
<b>FC inter PZ-NIZ</b>	p=0,211	p=0,05	p=0,133
<b>Directionnalité entre EZ-PZ</b>	p=0,189	p=0,2	p=0,35
<b>Directionnalité entre EZ-NIZ</b>	p=0,639	p=0,855	p=0,076
<b>Directionnalité entre PZ-NIZ</b>	p=0,718	p=0,461	p=0,891
<b>Centralité intermédiaire EZ</b>	p=0,355	p=0,179	p=0,481
<b>Centralité intermédiaire PZ</b>	p=0,455	p=0,524	p=0,353
<b>Centralité intermédiaire NIZ</b>	p=0,722	p=0,591	p=0,671

**Figure Supplémentaire 3 : Connectivité fonctionnelle intra-PZ selon le type histologique.**

\* significatif après ajustement pour comparaisons multiples, test de Friedman (pour conserver une p-value globale  $p < 0,05$ ).

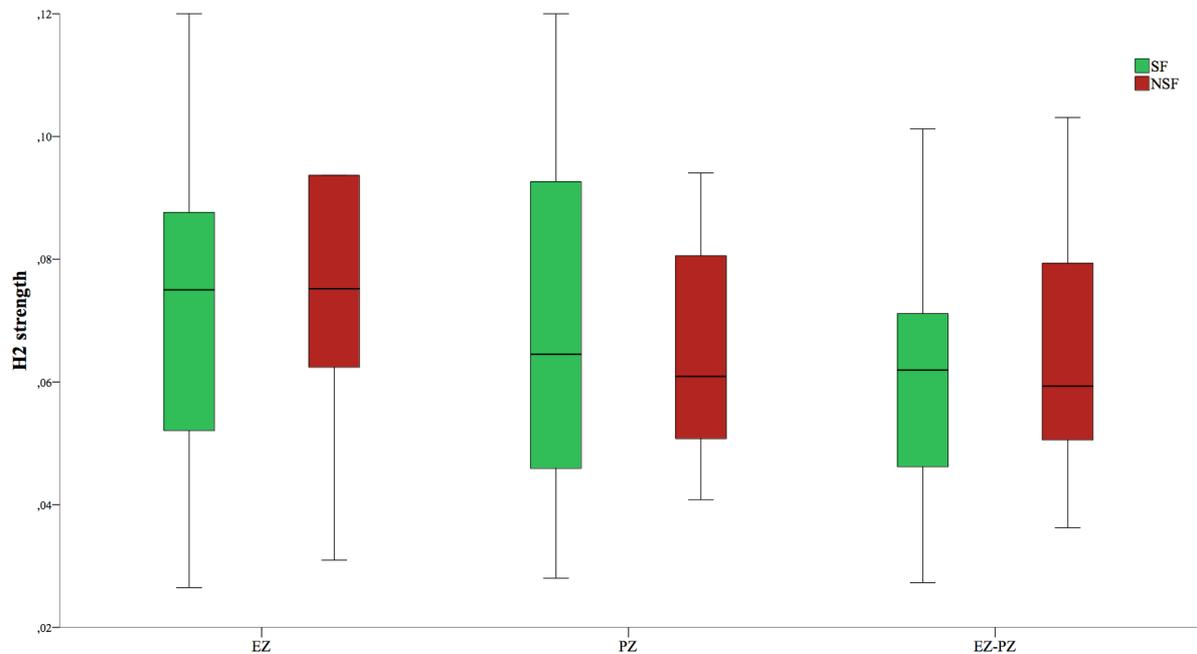


**Table Supplémentaire 6 : Test de Mann-Whitney pour le pronostic post-chirurgical (libre de crise ou non).**

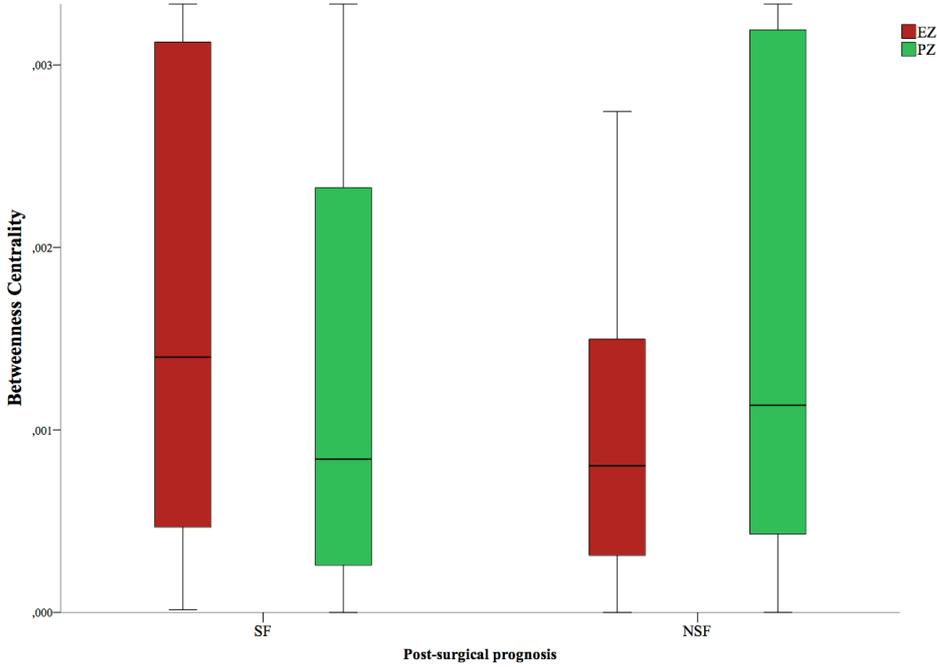
Seuil de significativité après correction de Bonferroni :  $p < 0,008$ .

	<b>Pronostic postchirurgical</b>
<b>FC intra EZ</b>	$p=0,346$
<b>FC intra PZ</b>	$p=0,826$
<b>FC between EZ-PZ</b>	$p=0,634$
<b>FC between EZ-NIZ</b>	$p=0,036$

**Figure Supplémentaire 4 : Graphique montrant le pronostic post-chirurgical selon la connectivité fonctionnelle calculée en large bande : intra-EZ, intra-PZ, et inter EZ-PZ.**



**Figure Supplémentaire 5 : Graphique montrant le pronostic post-chirurgical selon la centralité intermédiaire calculée en large bande pour EZ et PZ.**



## CHAPITRE 7 – DISCUSSION ET PERSPECTIVES

*« Et la fin de nos explorations*

*Sera de revenir à l'endroit d'où nous sommes partis*

*Et de connaître le lieu pour la première fois. »*

T.S Eliot

*« Le savant n'est pas l'homme qui fournit les vraies réponses, c'est celui qui pose les vraies questions »*

Lévi-Strauss

L'objectif de cette thèse était d'étudier la connectivité fonctionnelle interictale des épilepsies focales pharmacorésistantes associées aux malformations du développement cortical, en SEEG. Les résultats principaux de notre travail ont été développés et discutés au regard des données de la littérature dans le chapitre précédent. Je ne les reprendrai donc pas en détail dans cette discussion plus générale, qui s'attachera à souligner les concepts clés qui émergent des travaux récents sur connectivité interictale et épilepsie, et les perspectives de recherche qui en découlent.

Notre travail a montré dans une large cohorte de patients que la connectivité fonctionnelle en SEEG est altérée durablement par l'épilepsie, c'est-à-dire même à distance des crises. On notera que le type de modifications de connectivité dans le réseau épileptogène est similaire dans différents types d'épilepsies (temporale dans (Bettus *et al.*, 2008, 2011), liée aux MCD dans (Varotto *et al.*, 2012) et dans notre travail). Cette similarité suggère que ces altérations de connectivité sont une caractéristique relativement générale, associée au processus épileptique quel que soit la lésion ou le type d'épilepsie focale. Ces modifications de connectivité sont aussi similaires dans différentes modalités : IRM structurelle dans (Besson *et al.*, 2017), et SEEG dans (Bettus *et al.*, 2008, 2011; Varotto *et al.*, 2012) et dans ce travail. Ceci suggère qu'il existe une altération conjointe des connectivités fonctionnelle et structurelle dans les épilepsies focales. Cela confirme la forte relation structure-fonction

existante en conditions physiologiques (Chu *et al.*, 2015), et exacerbée dans les épilepsies (Wirsich *et al.*, 2016). Au contraire, les données en IRMf semblent refléter un processus différent mais qui altère également la connectivité cérébrale à large-échelle entre les crises. De l'ensemble des travaux sur la connectivité interictale, il ressort donc deux caractéristiques essentielles de l'altération des réseaux dans les épilepsies focales :

- Premièrement, il existe un renforcement de la connectivité structurelle et fonctionnelle dans les zones de genèse et de propagation des crises.
- Deuxièmement, il existe une altération de la connectivité à distance des zones épileptiques avec une préférence particulière pour les structures carrefours (*hubs*) et les réseaux de connectivité intrinsèque.

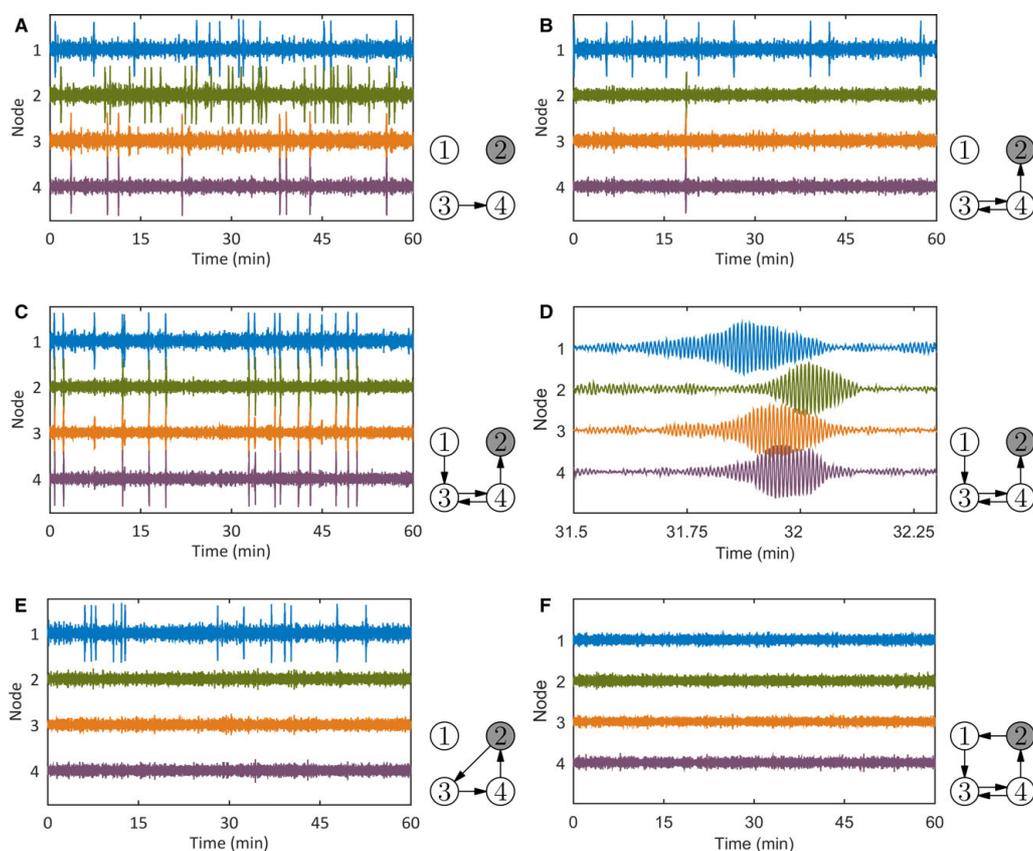
Si certaines études ont suggéré une relation entre ces modifications à distance des zones épileptiques et les performances cognitives (Englot *et al.*, 2017), des travaux futurs permettront de mieux comprendre les retentissements cliniques (comorbidités cognitive et psychiatrique par exemple) de ces modifications de connectivité à large-échelle.

Un point important de notre étude est la faible différence de connectivité entre zone épileptogène et zone de propagation. Cela fait écho à une étude récente en IRM de diffusion où la connectivité structurelle était préservée autant dans la zone épileptogène que dans celle de propagation (Besson *et al.*, 2017). Ceci suggère également que si l'épileptogénicité des structures impliquées dans les crises est un processus graduel, les altérations de connectivité le sont aussi. Par ailleurs, les études fondamentales, tant chez l'animal que via des modèles mathématiques, ont démontré que la genèse et la propagation des crises sont sous-tendus par deux propriétés du réseau : l'excitabilité des structures et leur couplage. Ainsi, si beaucoup de travaux ont insisté sur l'importance de l'hyperexcitabilité des structures épileptiques, il apparaît de plus en plus que la connectivité sous-jacente est aussi essentielle à la compréhension de l'organisation des crises. Cette hypothèse a été suggérée précocement par Wendling et collaborateurs en utilisant un modèle computationnel. Les auteurs montraient que la transition interictale-ictale n'était pas expliquée uniquement par la balance excitation/inhibition mais plutôt par les interactions entre populations de cellules pyramidales et d'interneurones (Wendling *et al.*, 2005).

Il a été démontré qu'une modification mineure de la topologie d'un réseau pouvait expliquer l'émergence de changements explosifs de synchronie comme on en observe lors de la genèse

et la propagation des crises d'épilepsie (Wang *et al.*, 2017). Dans un autre article utilisant un modèle phénoménologique simplifié, les auteurs prouvent, que la capacité du réseau à générer des crises est fortement dépendante de la topologie du réseau (**Figure 34**) (Hebbink *et al.*, 2017). Ainsi ils exposaient que :

- Même en la présence d'un nœud hyperexcitable certains réseaux ne génèrent pas de crise ;
- L'existence d'un nœud *driver* augmente fortement le nombre de crises
- La présence de connexions réciproques entre deux nœuds joue un rôle de stabilisateur réduisant le nombre de crises



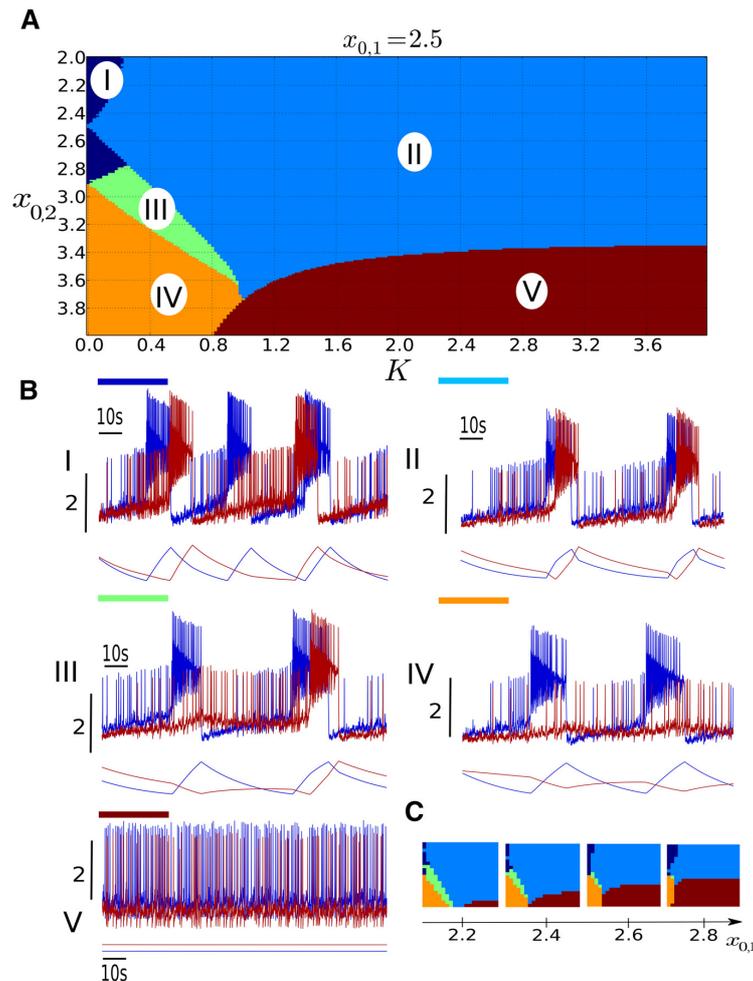
**Figure 34 : Simulations de 5 réseaux de 4 nœuds**

Le nœud numéro 2 est hyperexcitable.

On notera la différence de fréquence de crise uniquement dépendante de la topologie du réseau.

(Hebbink *et al.*, 2017)

Une autre étude est allée plus loin. Les auteurs ont fait varier systématiquement les valeurs d'excitabilité et de couplage de deux structures, puis observé le comportement de ce couple en termes de crise d'épilepsie. Les variations de ces deux paramètres suffisent à induire différents comportements : propagation systématique des crises, propagation partielle des crises, changement de structure générant la crise, absence de propagation, et absence de genèse de crise. Ils montrent donc qu'à la fois l'excitabilité des structures et leur couplage forgent le comportement du réseau (**Figure 35**).



**Figure 35 : L'excitabilité et le couplage des structures influencent leur comportement**

A) Espace des paramètres avec le comportement induit (l'excitabilité de la structure 1 ( $x^{0,1}$ ) est fixée à 2,5

B) Les différents comportements observables du couple

C) L'évolution de l'espace des paramètres avec l'augmentation de l'excitabilité de la structure 1

(Proix *et al.*, 2014)

D'autre part, le gradient d'épileptogénicité complique bien sûr la décision clinique avec la difficulté de choisir un seuil pour séparer zones épileptogène et de propagation. En ce sens, il serait intéressant d'évaluer si les mesures de connectivité et de graphes pourraient être une plus-value dans cette délimitation. En effet notre travail suggère que seule la zone épileptogène se comporte comme un module, ce qui pourrait constituer un marqueur à tester. Cela aurait toute son utilité dans les cas compliqués d'épilepsie : bitemporale, à large réseau épileptogène, ou multifocale. En effet, si certaines études ont analysé la similarité des mesures de connectivité en période pré-ictale avec la quantification de la zone épileptogène (Courtens *et al.*, 2016), aucune étude n'a analysé l'apport de ces méthodes en complément de la quantification de l'index d'épileptogénicité, par exemple en comparant au pronostic post-chirurgical.

Un autre intérêt pourrait être de s'appuyer uniquement sur les données inter-critiques pour définir la zone à réséquer par la chirurgie. Cette approche n'est pas aujourd'hui possible en utilisant uniquement les paroxysmes interictaux : pointes et/ou nouveaux marqueurs à la mode que sont les oscillations hautes fréquences (HFOs) car leur distribution spatiale n'est que partiellement concordante avec la zone épileptogène. L'existence de modifications durables de la connectivité fonctionnelle en interictale, et différentielles selon les zones (épileptogène, propagation, non-impliquée) ouvre un espoir pour utiliser ces informations à visée pratique. Il pourrait ainsi être envisager de coupler les paroxysmes et la connectivité interictaux pour de définir la zone épileptogène, à réséquer. Certaines études préliminaires ont ainsi pu montrer la possibilité de détecter avec une précision intéressante la zone de début de crise en se basant sur des mesures de connectivité interictale en EEG (Martinez-Vargas *et al.*, 2017), électrocorticographie (Sinha *et al.*, 2017) et en IRMf (Boerwinkle *et al.*, 2017). Néanmoins, comme explicité plus haut, la différence minimale retrouvée entre les connectivités de la zone épileptogène et de propagation, dans notre travail, laisse planer un doute sur la possibilité pour que de telles informations sursoient à l'enregistrement de crises dans le bilan pré-chirurgical. En effet, la zone de propagation semble rester le cœur du problème car elle présente en période interictale à la fois une connectivité augmentée et des paroxysmes, gênant sa distinction de la zone épileptogène.

Au vu des difficultés à définir au mieux la zone à réséquer face à l'organisation graduelle des niveaux d'épileptogénicité et de connectivité, une autre approche pourrait être d'adopter une cible chirurgicale différente. Ainsi, il pourrait être utile de tirer parti de notre meilleure compréhension des modifications de connectivité dans l'épilepsie pour guider notre prise en charge chirurgicale. En effet, au-delà de nos approches actuelles de résection/lésion de la zone épileptogène il pourrait être envisagé de cibler les zones les plus altérées en termes de connectivité. Le but serait d'impacter suffisamment le réseau pour contrôler l'épilepsie tout en limitant la quantité de tissu à réséquer (permettant l'utilisation de techniques moins invasives type thermocoagulation ou laser). Cette nouvelle conception de la chirurgie de l'épilepsie de demain s'appuie sur les travaux de modélisation. Ainsi un article récent montre bien que la réussite d'une intervention dépend de son impact sur le réseau (Hebbink *et al.*, 2017). Les auteurs y montraient que : l'exérèse du nœud hyperexcitable n'était pas toujours la stratégie optimale et pouvait même conduire à une aggravation de la fréquence des crises. Au contraire, l'intervention la plus efficace était de supprimer les nœuds *driver*.

D'autre part, certains articles ont suggéré que la chirurgie « conventionnelle » dans les épilepsies temporales impactait peu l'organisation des réseaux de connectivité intrinsèque en IRMf, même chez les patients libres de crise (Maccotta *et al.*, 2017). Plus intéressant, une étude en IRMf a suggéré qu'il existait des modifications différentes du réseau après lobectomie temporale antérieure en fonction du pronostic chirurgical (Liao *et al.*, 2016). De manière moins ambitieuse, une meilleure compréhension du futur geste chirurgical sur le réseau pourrait permettre de mieux prédire les potentiels déficits post-chirurgicaux, en sus des techniques actuelles de cartographie fonctionnelle par IRMf et électrophysiologique. Similairement, notre travail suggère, comme des études précédentes (Schevon *et al.*, 2007; Antony *et al.*, 2013; Englot *et al.*, 2015), qu'il existe un lien entre le niveau d'altération de connectivité fonctionnelle interictale et le pronostic post-chirurgical. A terme, il serait donc envisageable d'intégrer ces données de connectivité dans le raisonnement clinique pré-chirurgical concernant la prédiction des chances de réussite post-chirurgicale. C'est ce qui a déjà été suggéré dans des études en IRM (Hutchings *et al.*, 2015; Munsell *et al.*, 2015). Ainsi une étude en IRM de diffusion a montré qu'en se basant sur les altérations des faisceaux de substance blanche il était possible de prédire avec une sensibilité de 98% le pronostic post-lobectomie temporale antérieure (Keller *et al.*, 2016). De manière complémentaire, une étude récente en IRMf a analysé le degré de « *Hubness* » du thalamus dans les épilepsie temporales

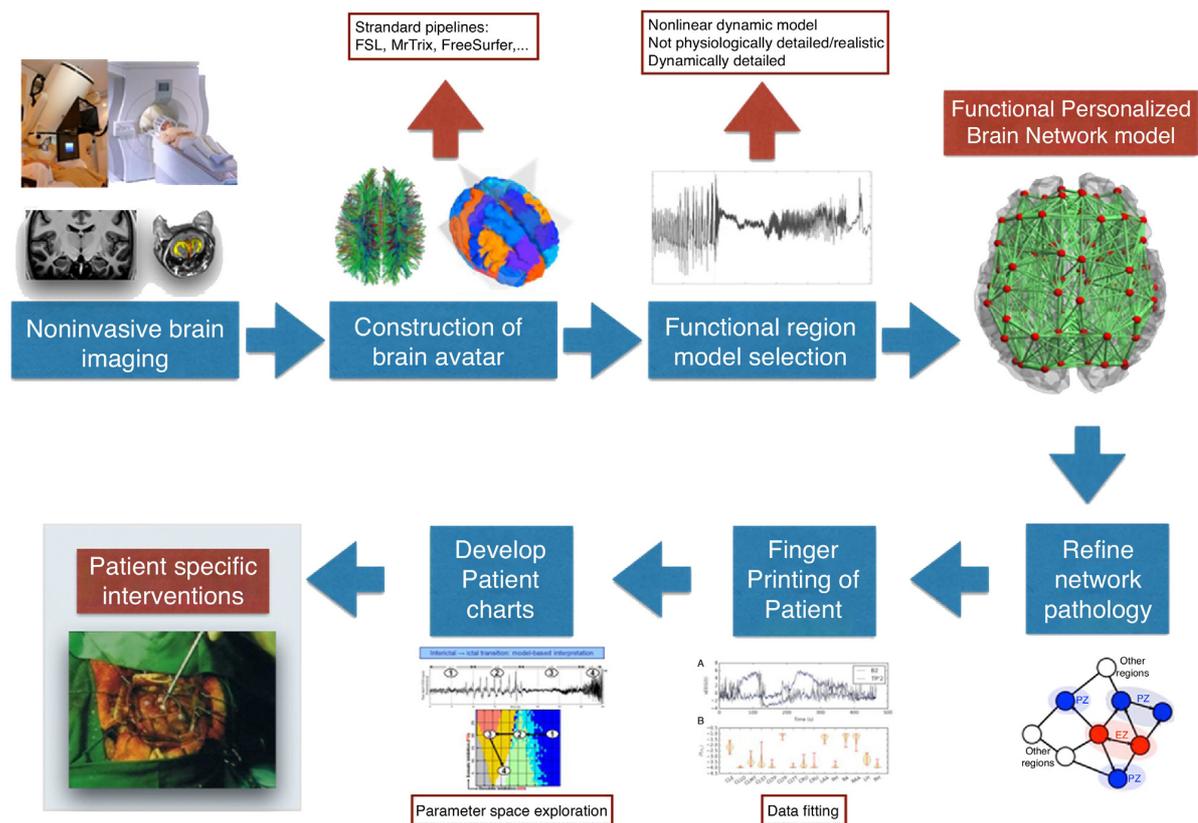
et montré que cette valeur avait une meilleure valeur prédictive du pronostic post-chirurgical que les variables cliniques (76% versus 58%) (He *et al.*, 2017). Ainsi une étude en IRMf de repos chez des patients avec épilepsie méso-temporale, a montré que les patients avec un réseau moins résilient aux « attaques ciblées » avaient un pronostic post-chirurgical plus médiocre (Liao *et al.*, 2016). Plus proche de notre travail, une étude couplant connectivité fonctionnelle extraite en électrocorticographie et modèle mathématique s'est montrée capable de prédire le pronostic post-chirurgical avec une sensibilité de 87,5% et une spécificité de 75% (Sinha *et al.*, 2017)

Il serait également intéressant de mieux comprendre l'impact de nos autres thérapies chirurgicales sur le réseau. Certaines études préliminaires ont déjà démontré des modifications de connectivité durant les périodes « ON » de stimulation vagale avec des différences chez les sujets répondeurs et non répondeurs, en EEG et SEEG (Bodin *et al.*, 2015; Bartolomei, Bonini, *et al.*, 2016). Il semble aussi que l'évolution des modifications de connectivité induites selon les paramètres de stimulation choisis ne soit pas linéaire. Ces deux constatations ouvrent comme perspectives d'optimiser les réglages des paramètres de stimulations en se basant sur les modifications de connectivité observées en EEG. Une telle optimisation se heurte à un écueil méthodologique potentiel : l'extraction correcte de la connectivité cérébrale à partir de données d'EEG de surface standards (avec donc un nombre limité d'électrodes). En ce sens une mesure globale de topologie du réseau pourrait être intéressante (plus poussée que la seule médiane de la synchronie en PLI utilisée par (Bodin *et al.*, 2015)). Bien sûr, une telle approche serait tout à fait transposable aux autres techniques de neurostimulation utilisées dans l'épilepsie (Ashkan *et al.*, 2017) comme celle d'un noyau thalamique.

Une autre option thérapeutique en SEEG est la thermocoagulation des zones les plus épileptiques. Celle-ci permet avec moins de risques qu'une chirurgie conventionnelle, de léser des nœuds importants des réseaux épileptiques. Néanmoins son efficacité reste encore aujourd'hui limitée notamment à long terme (Bourdillon *et al.*, 2016a, 2016b; Cossu *et al.*, 2017; Dimova *et al.*, 2017) et il pourrait être intéressant d'en définir les cibles en utilisant les paramètres de connectivité. Un but d'un de mes prochains travaux sera d'évaluer les modifications de connectivité induites par cette technique et d'essayer de les corrélérer au pronostic post-chirurgical.

Pour aller plus loin, il s'est développé récemment le concept de « cerveau-virtuel » et son extension à la pathologie : le « cerveau virtuel-épileptique ». Celui-ci pourrait être une aide au bilan pré-chirurgical et à la chirurgie des épilepsies focales pharmacorésistantes. Ce projet est possible de par la combinaison de deux développements récents : le « cerveau virtuel » (Jirsa *et al.*, 2010) et un modèle phénoménologique de la dynamique des crises d'épilepsie : « *epileptor* » (Jirsa *et al.*, 2014). Son principe est d'intégrer des modèles de populations neurales au sein de la connectivité structurelle d'un patient acquise en IRM de diffusion (**Figure 36**). Ce modèle se base donc sur deux paramètres fondamentaux : la connectivité sous-jacente, et le degré d'excitabilité des structures. Il peut être utilisé dans deux sens :

- En fixant les niveaux d'excitabilité des structures (actuellement à partir des données SEEG mais dans le futur à partir des données non invasives) ; on peut prédire le comportement du cerveau en terme de crises : structures de genèse et de propagation des crises ;
- En explorant l'espace des paramètres d'excitabilité, on peut prédire les niveaux d'excitabilité des structures nécessaires à reproduire l'organisation des crises du patient.



Drug Discovery Today: Disease Models

### Figure 36 : Exemple d'application du « cerveau virtuel » en clinique

En partant des données d'IRM de diffusion du patient, il est créé un avatar (réseau de connectivité structurelle en 3D). Puis un modèle mathématique adapté à la pathologie est sélectionné dans chaque nœud du réseau (ex : *epileptor* dans l'épilepsie). La combinaison de l'avatar du cerveau du patient et du modèle mathématique définit le « cerveau virtuel » du patient.

Les connaissances cliniques peuvent être introduites dans le modèle (ex : niveau d'excitabilité défini en SEEG dans l'épilepsie). Des simulations des activités du cerveau virtuel (ex : équivalents EEG, MEG, SEEG) sont effectuées (ex : organisation des crises dans le « cerveau virtuel »). Elles permettent aussi d'optimiser le modèle en les comparant aux données réelles du patient (ex : réseau intercritique). D'autres stimulations permettent d'explorer les conséquences de modifications du réseau du « cerveau virtuel » (ex : exérèse de nœuds).

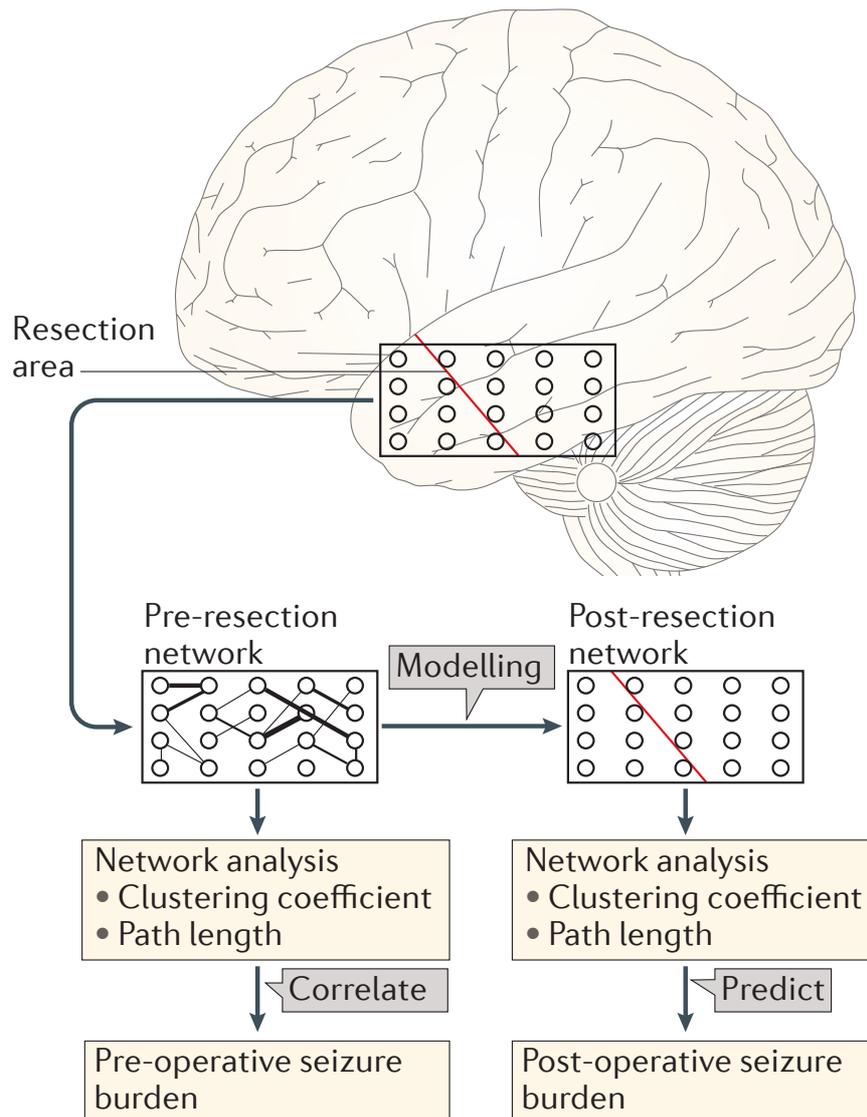
Ces simulations donnent des informations supplémentaires qui peuvent être intégrées dans le raisonnement clinique (ex : choix du geste chirurgical dans l'épilepsie).

Adapté de (Bernard and Jirsa, 2017)

Cette méthode a déjà montré son applicabilité dans l'épilepsie (Jirsa *et al.*, 2017). Plus encore, elle a montré une bonne prédiction de la propagation des crises dans une étude sur 15 patients (Proix *et al.*, 2017). Les applications de cette méthode sont donc multiples :

- 1) Aide à la décision chirurgicale : c'est à dire utiliser les niveaux d'excitabilité déduits de la SEEG dans le modèle du « cerveau épileptique virtuel » pour prédire les organisations des crises possibles et utiliser ces prédictions en plus des données SEEG pour définir la zone à réséquer.
- 2) Aide au choix des zones à explorer par la SEEG : c'est à dire explorer l'espace des paramètres d'excitabilité nécessaire à prédire, dans le modèle, l'organisation des crises (observées en phase I non invasive) et explorer les zones prédites comme les plus épileptogènes.
- 3) Aide à la décision chirurgicale : c'est à dire tester différents gestes chirurgicaux dans le modèle afin de trouver celui prédit comme le plus efficace (**Figure 37**).

Cette dernière approche n'est pas triviale comme en atteste l'application aux données d'un patient dans une étude (Jirsa *et al.*, 2017). Les auteurs y démontraient qu'altérer l'excitabilité de la zone épileptogène avait un faible impact sur la fréquence de crises, alors que modifier les interactions et l'excitabilité des zones de propagation et non-impliquée en avait beaucoup plus. Il est heureux dans ce contexte qu'un projet de recherche multicentrique prospectif testant l'apport en pratique de la modélisation par le cerveau-virtuel puisse bientôt être débuté.



**Figure 37 : Illustration des potentiels futures applications des analyses de connectivité dans la chirurgie de l'épilepsie**

A gauche, les résultats des analyses de connectivité sont corrélés aux caractéristiques de l'épilepsie

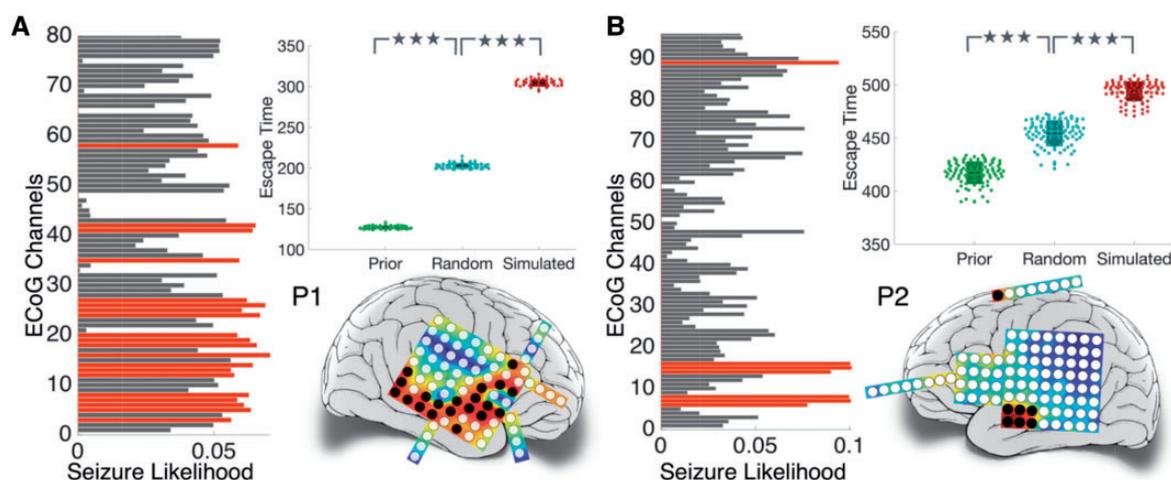
A droite, ses résultats sont utilisés pour :

- Modéliser l'impact d'une chirurgie sur le réseau et prédire le pronostic post-chirurgical (en terme de crise et de déficit cognitif)
- Modéliser l'impact sur le réseau de différents types de gestes chirurgicaux, afin de choisir le plus efficace.

Adapté de (Stam, 2014)

Il persiste néanmoins certaines questions méthodologiques concernant l'optimisation du modèle de « cerveau épileptique virtuel ». Il s'agit tout d'abord de la question de l'intégration optimale de données multimodales et non invasives (sémiologiques, électrophysiologiques : EEG + MEG, imagerie fonctionnelle : TEP). Les approches de « *data fitting* » pour optimiser le modèle grâce aux données inter-critiques. De plus, l'intérêt d'adjoindre aux données de connectivité structurelle les données de connectivité fonctionnelle issues d'enregistrements électrophysiologiques n'a pas été étudié jusqu'à présent. Cette approche semble justifiée par un article récent montrant qu'en couplant connectivité fonctionnelle interictale (en électrocorticographie) et modèle mathématique (**Figure 38**, (Sinha *et al.*, 2017)), il était possible de :

- Prédire correctement les régions les plus susceptibles de générer des crises ;
- Prédire le pronostic post-chirurgical ;
- Définir des zones à réséquer (en se basant sur la probabilité de genèse de crise estimée par le modèle) qui entraîne un pronostic post-chirurgical meilleur (qu'une résection aléatoire).



**Figure 38 : Exemple d'application de la modélisation à la chirurgie de l'épilepsie**

Dans cette étude les auteurs utilisent un modèle mathématique couplé à la connectivité fonctionnelle interictale en ECoG.

Les histogrammes et les cartes couleurs montrent les régions avec la plus grande probabilité de crise (celles significatives statistiquement sont en rouge).

Les graphiques comparent la probabilité de crise : sans résection (*prior*), après résection aléatoire (*random*) et après résection ciblée des nœuds statistiquement plus à risque de crise (*simulated*).

On notera les meilleures performances des résections basées uniquement sur les simulations *in silico*.  
(Sinha *et al.*, 2017)

Il existe donc un corpus d'études scientifiques suggérant l'intérêt d'intégrer les mesures de connectivité dans le raisonnement chirurgical. Il sera donc important, pour limiter le recours aux explorations invasives, de pouvoir extrapoler ces méthodes aux données non invasives c'est à dire à l'EEG de surface et à la MEG. D'un point de vue méthodologique il est donc crucial de vérifier et d'optimiser les mesures de connectivité issues de ces données. A cette fin, l'étude des enregistrements simultanés MEG-SEEG est d'un intérêt exceptionnel (Dubarry *et al.*, 2014; Gavaret *et al.*, 2016). Néanmoins, il existe assez peu de données comparant la connectivité estimée par ces deux méthodes (Dalal *et al.*, 2009; Hui *et al.*, 2010). Le but d'un de mes prochains travaux sera donc de comparer les données de connectivité de source estimées par la MEG avec le gold-standard qui est la SEEG. Les débouchés seront potentiellement intéressants à la fois dans les champs de l'épilepsie mais aussi des neurosciences cognitives.

## CHAPITRE 8 – CONCLUSION

*« La bêtise consiste à vouloir conclure »*

Flaubert

*« La science efface l'ignorance d'hier et révèle l'ignorance d'aujourd'hui »*

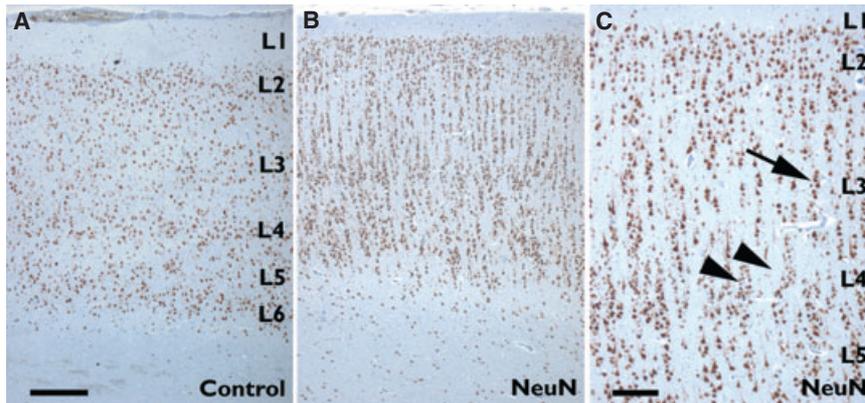
David Gross

Notre travail avait pour but d'investiguer les altérations de connectivité fonctionnelle sous-tendant l'organisation des cortex épileptiques et leur association avec le pronostic chirurgical. Pour cela, nous avons étudié une large cohorte de 59 patients avec malformation du développement cortical, explorés par stéréo-électroencéphalographie (SEEG). Nous avons calculé : la connectivité fonctionnelle avec une corrélation non-linéaire, et la centralité intermédiaire (CI). Nous nous sommes concentrés sur 3 sous-réseaux définis par l'activité ictale : zone épileptogène (ZE), zone de propagation (ZP), zone non impliquée (ZNI).

Notre travail confirme que la connectivité fonctionnelle diffère selon les sous-réseaux. Nous avons trouvé : 1) des valeurs plus hautes de connectivité fonctionnelle intra-zone dans ZE et ZP par rapport à ZNI, 2) un couplage préférentiel à l'intérieur de la ZE, 3) un couplage préférentiel entre ZE et ZP, 4) un pronostic chirurgical défavorable chez les patients avec une connectivité fonctionnelle plus élevée dans ZNI (intra-ZNI, inter ZNI-ZP, et CI de ZNI). Notre travail suggère une connectivité fonctionnelle renforcée dans les cortex épileptiques (ZE et ZP) avec une organisation graduelle selon l'épileptogénicité. De plus, des altérations plus larges de connectivité fonctionnelle sont associées à un pronostic chirurgical plus défavorable.

## ANNEXE 1

### Caractéristiques histologiques des dysplasies corticales focales



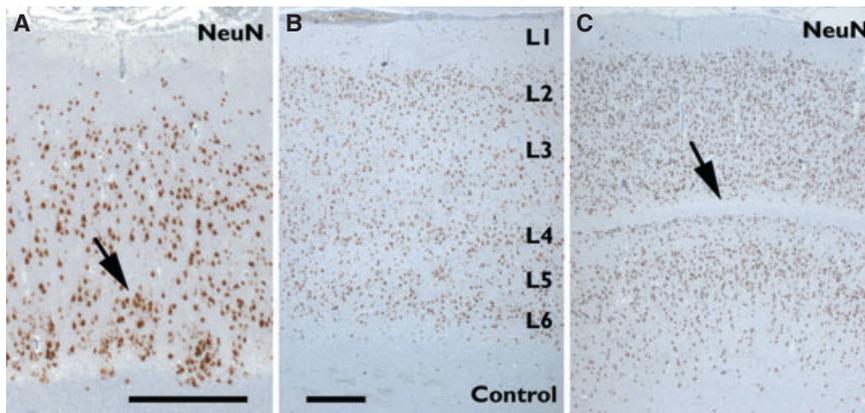
**Caractéristiques histologiques des dysplasies corticales focales de type Ia** (lamination radiale anormale et abondantes micro-colonnes).

A) Néocortex d'apparence normale adjacent à la lésion. On observe une organisation en 6 couches, caractéristique de l'isocortex humain (marquage sélectif des corps cellulaires des neurones : anticorps dirigés contre NeuN). Barre d'échelle = 500 microns.

B) Arrangement en micro-colonnes avec des neurones de petit diamètre détectés dans une dysplasie corticale focale de type Ia.

C) Abondantes micro-colonnes qui sont composées de plus de 8 neurones (flèches). La couche 4 est moins clairement visible (têtes de flèche). Barre d'échelle = 200 microns.

(Blümcke *et al.*, 2011)



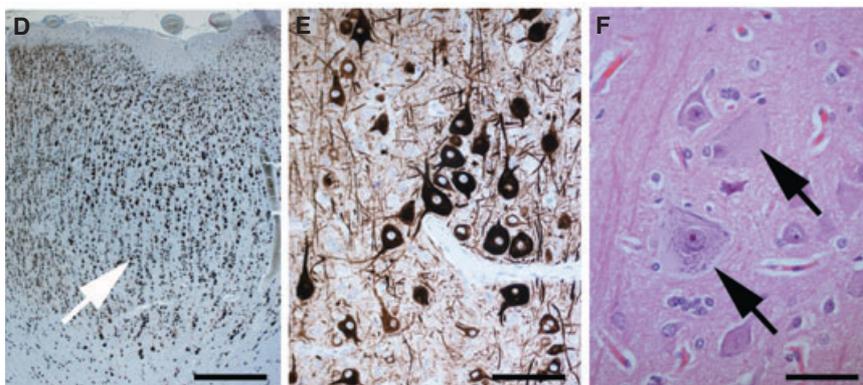
**Caractéristiques histologiques des dysplasies corticales focales de type Ib** (organisation en couches tangentielle anormale).

A) Cortex fin (hypoplasique) ; aucune couche ne peut être détectée (NeuN immunoréactivité). Barre d'échelle= 500 microns.

B) Zone contrôle avec organisation en couche normale et une limite nette entre cortex et substance blanche (NeuN immunoréactivité). Barre d'échelle = 500 microns.

C) Disparition complète de la couche 4 (flèche). Absence de distinction entre les couches supragranulaires 2 et 3. La limite avec la substance blanche est floue.

(Blümcke *et al.*, 2011)



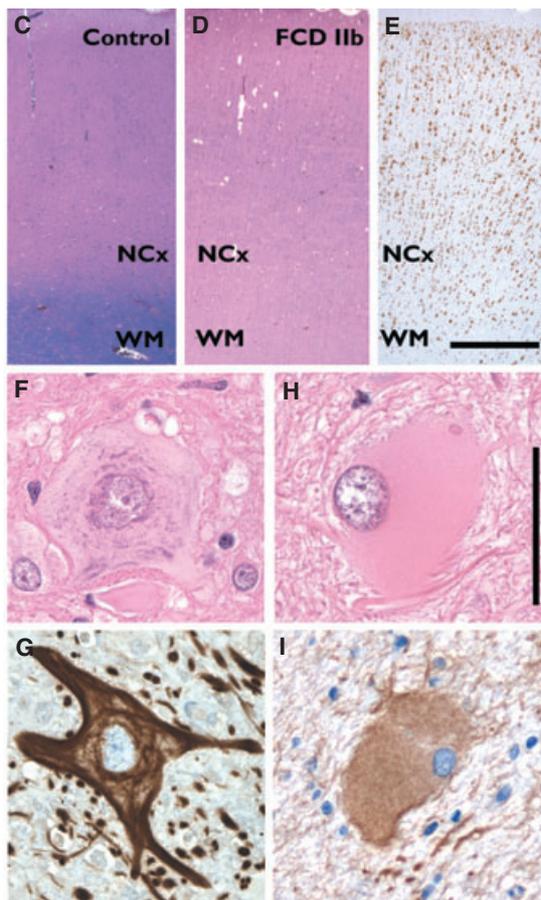
**Caractéristiques histologiques des dysplasies corticales focales de type IIa.**

D) Dyslamination corticale sévère (flèche) sans couche distinguable (à l'exception de la couche 1 ; NeuN immunoréactivité ; barre d'échelle = 1 mm).

E) Abondants neurones dysmorphiques avec une accumulation dense de SMI32-neurofilament protéines. Barre d'échelle = 100 microns.

F) Neurones dysmorphiques d'apparence morphologique variable. Absence de cellule ballonnée ('balloon cells' ; Hematoxylin and eosin staining). Barre d'échelle = 30microns.

(Blümcke *et al.*, 2011)



### Caractéristiques histologiques des dysplasies corticales focales de type IIb.

C) Visualisation d'une limite nette entre le néocortex (NCx) et la substance blanche (WM) chez un sujet contrôlé (Hematoxylin & Eosin + Luxol-Fast-Blue staining).

D) Le contenu en myéline est significativement réduit chez ce patient avec dysplasie corticale focale de type IIb (Hematoxylin & Eosin+ Luxol-Fast-Blue staining).

E) Severe dyslamination corticale (à l'exception de la couche 1), augmentation de l'épaisseur corticale et absence de limite distinguable avec la substance blanche (WM). Barre d'échelle = 1mm.

F) Neurones dysmorphiques avec un gros noyau et des agrégats intracytoplasmiques anormaux.

G) Accumulation anormale de neurofilament protéine (NFP) dans un neurone dysmorphique.

H) Cellules ballonisées ('balloon cells'). Barre d'échelle = 50 microns.

I) Les cellules ballonisées expriment le filament intermédiaire vimentin.

(Blümcke *et al.*, 2011)

## ANNEXE 2

### Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs du système nerveux central de 2016

#### TUMOURS OF NEUROEPITHELIAL TISSUE

##### Astrocytic tumours

Pilocytic astrocytoma	9421/1 <sup>1</sup>
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3*
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
Diffuse astrocytoma	9400/3
Fibrillary astrocytoma	9420/3
Gemistocytic astrocytoma	9411/3
Protoplasmic astrocytoma	9410/3
Anaplastic astrocytoma	9401/3
Glioblastoma	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
Gliomatosis cerebri	9381/3

##### Oligodendroglial tumours

Oligodendroglioma	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma	9451/3

##### Oligoastrocytic tumours

Oligoastrocytoma	9382/3
Anaplastic oligoastrocytoma	9382/3

##### Ependymal tumours

Subependymoma	9383/1
Myxopapillary ependymoma	9394/1
Ependymoma	9391/3
Cellular	9391/3
Papillary	9393/3
Clear cell	9391/3
Tanycytic	9391/3
Anaplastic ependymoma	9392/3

##### Choroid plexus tumours

Choroid plexus papilloma	9390/0
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1*
Choroid plexus carcinoma	9390/3

##### Other neuroepithelial tumours

Astroblastoma	9430/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1
Angiocentric glioma	9431/1*

#### Neuronal and mixed neuronal-glia tumours

Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	9493/0
Desmoplastic infantile astrocytoma/ ganglioglioma	9412/1
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gangliocytoma	9492/0
Ganglioglioma	9505/1
Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Central neurocytoma	9506/1
Extraventricular neurocytoma	9506/1*
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1*
Papillary glioneuronal tumour	9509/1*
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	9509/1*
Paraganglioma	8680/1

#### Tumours of the pineal region

Pineocytoma	9361/1
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Pineoblastoma	9362/3
Papillary tumour of the pineal region	9395/3*

#### Embryonal tumours

Medulloblastoma	9470/3
Desmoplastic/nodular medulloblastoma	9471/3
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3*
Anaplastic medulloblastoma	9474/3*
Large cell medulloblastoma	9474/3
CNS primitive neuroectodermal tumour	9473/3
CNS Neuroblastoma	9500/3
CNS Ganglioneuroblastoma	9490/3
Medulloepithelioma	9501/3
Ependymblastoma	9392/3
Atypical teratoid / rhabdoid tumour	9508/3

#### TUMOURS OF CRANIAL AND PARASPINAL NERVES

Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	9560/0
Cellular	9560/0
Plexiform	9560/0
Melanotic	9560/0

Neurofibroma	9540/0
Plexiform	9550/0

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (614A) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours and /1 for borderline or uncertain behaviour.

\* The italicised numbers are provisional codes proposed for the 4th edition of ICD-O. While they are expected to be incorporated into the next ICD-O edition, they currently remain subject to change.

Dans les tumeurs du tissu neuro-épithélial, les tumeurs neurodéveloppementales (NDET et gangliogliomes) sont classées dans les « tumeurs neuronales et mixtes neuronales-gliales ».

*Adapté de (Louis et al., 2016)*

## BIBLIOGRAPHIE

- Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput. Biol.* 2007; 3: 0174–0183.
- Alexander-Bloch A, Giedd JN, Bullmore E. Imaging structural co-variance between human brain regions. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14: 322–336.
- Ansari-Asl K, Senhadji L, Bellanger J-J, Wendling F. Quantitative evaluation of linear and nonlinear methods characterizing interdependencies between brain signals. *Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.* 2006; 74: 31916.
- Antony AR, Alexopoulos A V, González-Martínez J a, Mosher JC, Jehi L, Burgess RC, et al. Functional connectivity estimated from intracranial EEG predicts surgical outcome in intractable temporal lobe epilepsy. *PLoS One* 2013; 8: e77916.
- Arnhold J, Grassberger P, Lehnertz K, Elger CE. A robust method for detecting interdependences: application to intracranially recorded EEG. *Phys. D* 1999; 134: 419–430.
- Arthuis M, Valton L, Rgis J, Chauvel P, Wendling F, Naccache L, et al. Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance corticallsubcortical synchronization. *Brain* 2009; 132: 2091–2101.
- Ashkan K, Rogers P, Bergman H, Ughratdar I. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat. Rev. Neurol.* 2017
- Aubert S, Bonini F, Curot J, Valton L, Szurhaj W, Derambure P, et al. The role of sub-hippocampal versus hippocampal regions in bitemporal lobe epilepsies. *Clin. Neurophysiol.* 2016; 127: 2992–2999.
- Aubert S, Wendling F, Regis J, McGonigal A, Figarella-Branger D, Peragut JC, et al. Local and remote epileptogenicity in focal cortical dysplasias and neurodevelopmental tumours. *Brain* 2009; 132: 3072–3086.
- Badier JM, Bartolomei F, Chauvel P, B?nar CG, Gavaret M. Magnetic Source Imaging in Posterior Cortex Epilepsies. *Brain Topogr.* 2014; 28: 162–171.
- Bagshaw AP, Cavanna AE. Brain mechanisms of altered consciousness in focal seizures. *Behav. Neurol.* 2011; 24: 35–41.
- Bagshaw AP, Cavanna AE. Resting state networks in paroxysmal disorders of consciousness. *Epilepsy Behav* 2013; 26: 290–294.
- Baker NL, Nesland T, Drane DL, Bonilha L, Breedlove J, Lin JJ, et al. The brain connectome as a

personalized biomarker of seizure outcomes after temporal lobectomy The brain connectome as a personalized biomarker of seizure outcomes after temporal lobectomy. *Neurology* 2015

Bancaud J. Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv. Neurol.* 1992; 57: 3–37.

Barabási A-L, Albert R. Emergence of Scaling in Random Networks. *Science* (80-. ). 1999; 286: 509–512.

Barbeau E, Wendling F, Régis J, Duncan R, Poncet M, Chauvel P, et al. Recollection of vivid memories after perirhinal region stimulations: Synchronization in the theta range of spatially distributed brain areas. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1329–1337.

Barkovich a. J, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: Update 2012. *Brain* 2012; 135: 1348–1369.

Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65: 1873–87.

Barlow JS, Brazier MAB. A note on a correlator for electroencephalographic work. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1954; 6: 321–325.

Bartolomei F, Barbeau EJ, Nguyen T, McGonigal A, Régis J, Chauvel P, et al. Rhinal-hippocampal interactions during déjà vu. *Clin. Neurophysiol.* 2012; 123: 489–495.

Bartolomei F, Bettus G, Stam CJ, Guye M. Interictal network properties in mesial temporal lobe epilepsy: a graph theoretical study from intracerebral recordings. *Clin. Neurophysiol.* 2013; 124: 2345–53.

Bartolomei F, Bonini F, Vidal E, Trébuchon A, Lagarde S, Lambert I, et al. How does vagal nerve stimulation (VNS) change EEG brain functional connectivity? *Epilepsy Res.* 2016; 126: 141–146.

Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: A quantified study from intracerebral EEG. *Brain* 2008; 131: 1818–1830.

Bartolomei F, Cosandier-Rimele D, McGonigal A, Aubert S, Régis J, Gavaret M, et al. From mesial temporal lobe to temporoparietal seizures: A quantified study of temporal lobe seizure networks. *Epilepsia* 2010; 51: 2147–2158.

Bartolomei F, Gavaret M, Hewett R, Valton L, Aubert S, Régis J, et al. Neural networks underlying parietal lobe seizures: A quantified study from intracerebral recordings. *Epilepsy Res.* 2011; 93: 164–176.

Bartolomei F, Guye M, Gavaret M, Régis J, Wendling F, Raybaud CA, et al. Les investigations

préchirurgicales des épilepsies. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2002; 158: 4S55-4S64.

Bartolomei F, Khalil M, Wendling F, Sontheimer A, Régis J, Ranjeva JP, et al. Entorhinal cortex involvement in human mesial temporal lobe epilepsy: An electrophysiologic and volumetric study. *Epilepsia* 2005; 46: 677–687.

Bartolomei F, Lagarde S, Lambert I, Trébuchon A, Villalon SM, Mcgonigal A, et al. Brain connectivity changes during ictal aggression ( a strangulation attempt ). *Epileptic Disord.* 2017; xxx: 1–7.

Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, Mcgonigal A, Jirsa V, Guye M, et al. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia* 2017: 1–17.

Bartolomei F, Naccache L. The global workspace (GW) theory of consciousness and epilepsy. *Behav. Neurol.* 2011; 24: 67–74.

Bartolomei F, Trébuchon A, Bonini F, Lambert I, Gavaret M, Woodman M, et al. What is the concordance between the seizure onset zone and the irritative zone? A SEEG quantified study. *Clin. Neurophysiol.* 2016; 127: 1157–1162.

Bartolomei F, Trébuchon A, Gavaret M, Régis J, Wendling F, Chauvel P. Acute alteration of emotional behaviour in epileptic seizures is related to transient desynchrony in emotion-regulation networks. *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 2473–2479.

Bartolomei F, Wendling F, Bellanger JJ, Régis J, Chauvel P. Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: 1746–1760.

Bartolomei F, Wendling F, Régis J, Gavaret M, Guye M, Chauvel P. Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2004; 61: 89–104.

Bartolomei F, Wendling F, Vignal JP, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C, Lie C. Neural networks underlying epileptic humming. *Epilepsia* 2002; 43: 1001–1012.

Bartolomei F, Wendling F, Vignal JP, Kochen S, Bellanger JJ, Badier JM, et al. Seizures of temporal lobe epilepsy: Identification of subtypes by coherence analysis using stereo-electroencephalography. *Clin. Neurophysiol.* 1999; 110: 1741–1754.

Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. London - Ser. B Biol. Sci.* 2005; 360: 1001–1013.

Bénar C-G, Grova C, Kobayashi E, Bagshaw AP, Aghakhani Y, Dubeau F, et al. EEG–fMRI of epileptic spikes: concordance with EEG source localization and intracranial EEG. *Neuroimage*

2006; 30: 1161–1170.

Bernard C, Jirsa V. Virtual Brain for neurological disease modeling. *Drug Discov. Today Dis. Model.* 2017; xxx: 1–6.

Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, Schrader D. Advances in MRI for ‘cryptogenic’ epilepsies. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 99–108.

Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, Bernasconi A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: Reproducibility and relation to outcome. *Neurology* 2010; 74: 1776–1784.

Bernhardt BC, Bernasconi N, Hong S-J, Dery S, Bernasconi A. Subregional Mesiotemporal Network Topology Is Altered in Temporal Lobe Epilepsy. *Cereb. Cortex* 2015: bhv166-.

Bernhardt BC, Bonilha L, Gross DW. Network analysis for a network disorder: The emerging role of graph theory in the study of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 50: 162–170.

Bernhardt BC, Hong S, Bernasconi A, Bernasconi N. Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Front. Hum. Neurosci.* 2013; 7: 1–14.

Bertram EH, Mangan PS, Zhang D, Scott CA, Williamson JM. The midline thalamus: Alterations and a potential role in limbic epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 967–978.

Besson P, Bandt SK, Proix TE, Lagarde S, Jirsa VK, Ranjeva J-P, et al. Anatomic consistencies across epilepsies: a stereotactic-EEG informed high-resolution structural connectivity study. *Brain* 2017

Besson P, Dinkelacker V, Valabregue R, Thivard L, Leclerc X, Baulac M, et al. Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2014; 100: 135–144.

Bettus G, Bartolomei F, Confort-Gouny S, Guedj E, Chauvel P, Cozzone PJ, et al. Role of resting state functional connectivity MRI in presurgical investigation of mesial temporal lobe epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 1147–1154.

Bettus G, Guedj E, Joyeux F, Confort-Gouny S, Soulier E, Laguitton V, et al. Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30: 1580–1591.

Bettus G, Ranjeva JP, Wendling F, Bénar CG, Confort-Gouny S, Régis J, et al. Interictal functional connectivity of human epileptic networks assessed by intracerebral EEG and BOLD signal fluctuations. *PLoS One* 2011; 6

Bettus G, Wendling F, Guye M, Valton L, Régis J, Chauvel P, et al. Enhanced EEG functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008; 81: 58–68.

Blanchard S, SAILLET S, Ivanov A, Benquet P, Bénar C-G, Péligrini-Issac M, et al. A new computational model for neuro-glio-vascular coupling: astrocyte activation can explain cerebral blood flow nonlinear response to interictal events. *PLoS One* 2016; 11: e0147292.

Blumcke I, Aronica E, Urbach H, Alexopoulos A, Gonzalez-Martinez JA. A neuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. *Acta Neuropathol.* 2014; 128: 39–54.

Blümcke I, Löbach M, Wolf HK, Wiestler OD. Evidence for developmental precursor lesions in epilepsy-associated glioneuronal tumors. *Microsc. Res. Tech.* 1999; 46: 53–58.

Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters H V., Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011; 52: 158–174.

Blumenfeld H, Rivera M, Vasquez JG, Shah A, Ismail D, Enev M, et al. Neocortical and thalamic spread of amygdala kindled seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 254–262.

Bodin C, Aubert S, Daquin G, Carron R, Scavarda D, McGonigal A, et al. Responders to vagus nerve stimulation (VNS) in refractory epilepsy have reduced interictal cortical synchronicity on scalp EEG. *Epilepsy Res.* 2015; 113: 98–103.

Boerwinkle V, Mohanty D, Foldes S, Guffey D, Minard CG, Mirea L, et al. Correlating resting state functional MRI connectivity by independent component analysis-based epileptogenic zones with intracranial EEG localized seizure onset zones and surgical outcomes in prospective pediatric intractable epilepsy study. *Brain Connect.* 2017: brain.2016.0479.

Bonilha L, Helpert J a., Nesland T, Edwards JC, Glazier SS, Sainju R, et al. Presurgical connectome and postsurgical seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2013; 81: 1704–1710.

Bonilha L, Nesland T, Martz GU, Joseph JE, Spampinato M V, Edwards JC, et al. Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012; 83: 903–909.

Bonini F, Lambert I, Wendling F, McGonigal A, Bartolomei F. Altered synchrony and loss of consciousness during frontal lobe seizures. *Clin. Neurophysiol.* 2015

Bonini F, McGonigal A, Trébuchon A, Gavaret M, Bartolomei F, Giusiano B, et al. Frontal lobe seizures: From clinical semiology to localization. *Epilepsia* 2014; 55: 264–277.

Bourdillon P, Isnard J, Catenoix H, Montavont A, Rheims S, Ryvlin P, et al. Stereo-electro-

encephalography-Guided Radiofrequency Thermocoagulation: From In Vitro and In Vivo Data to Technical Guidelines. *World Neurosurg.* 2016a; 94: 73–79.

Bourdillon P, Isnard J, Catenoix H, Montavont A, Rheims S, Ryvlin P, et al. Stereo electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC) in drug-resistant focal epilepsy: Results from a 10-year experience. *Epilepsia* 2016b: 1–9.

Bourien J, Bartolomei F, Bellanger JJ, Gavaret M, Chauvel P, Wendling F. A method to identify reproducible subsets of co-activated structures during interictal spikes. Application to intracerebral EEG in temporal lobe epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116: 443–55.

Brazier MAB. Spread of seizure discharges in epilepsy: anatomical and electrophysiological considerations. *Exp. Neurol.* 1972; 36: 263–272.

Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10: 312–312.

Buser P, Bancaud J. Unilateral connections between amygdala and hippocampus in man. A study of epileptic patients with depth electrodes. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1983; 55: 1–12.

Buzsaki, G DA. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science (80- )*. 2004; 304: 1926–9.

de Campos BM, Coan AC, Lin Yasuda C, Casseb RF, Cendes F. Large-scale brain networks are distinctly affected in right and left mesial temporal lobe epilepsy. *Hum. Brain Mapp.* 2016; 0

Cao X, Qian Z, Xu Q, Shen J, Zhang Z, Lu G. Altered intrinsic connectivity networks in frontal lobe epilepsy: a resting-state fMRI study. *Comput Math Methods Med* 2014; 2014: 864979.

Centeno M, Tierney TM, Perani S, Shamshiri EA, StPier K, Wilkinson C, et al. Combined EEG-fMRI and ESI improves localisation of paediatric focal epilepsy. *Ann. Neurol.* 2017: 2–30.

Chassoux F, Devaux B, Landré E, Turak B, Nataf F, Varlet P, et al. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* 2000; 123 ( Pt 8: 1733–1751.

Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology* 2010; 75: 2168–2175.

Chavez M, Valencia M, Navarro V, Latora V, Martinerie J. Functional Modularity of Background Activities in Normal and Epileptic Brain Networks. *Phys. Rev. E* 2010; 118701: 1–4.

Chen X mei, Huang D hong, Chen Z rong, Ye W, Lv Z xia, Zheng J ou. Temporal lobe epilepsy: Decreased thalamic resting-state functional connectivity and their relationships with alertness

performance. *Epilepsy Behav.* 2015; 44: 47–54.

Chiang S, Stern JM, Engel J, Levin HS, Haneef Z. Differences in graph theory functional connectivity in left and right temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2014; 108: 1770–1781.

Chu CJ, Tanaka N, Diaz J, Edlow BL, Wu O, Hamalainen M, et al. EEG functional connectivity is partially predicted by underlying white matter connectivity. *Neuroimage* 2015; 108: 23–33.

Chung K, Wallace J, Kim S-Y, Kalyanasundaram S, Andalman AS, Davidson TJ, et al. Structural and molecular interrogation of intact biological systems. *Nature* 2013; 497: 332–337.

Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, Grewe P, Hopf LJ, Kalbhenn T, et al. Trends in epilepsy surgery: stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016: 1322–1329.

Coito A, Genetti M, Pittau F, Iannotti GR, Thomschewski A, Höller Y, et al. Altered directed functional connectivity in temporal lobe epilepsy in the absence of interictal spikes: A high density EEG study. *Epilepsia* 2016; 57: 402–11.

Coito A, Plomp G, Genetti M, Abela E, Wiest R, Seeck M, et al. Dynamic directed interictal connectivity in left and right temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: 207–217.

Colombet B, Woodman M, Badier JM, Bénar CG. AnyWave: a cross-platform and modular software for visualizing and processing electrophysiological signals. *J. Neurosci. Methods* 2015; 242: 118–26.

Cossu M, Cardinale F, Casaceli G, Castana L, Consales A, D’Orio P, et al. Stereo-EEG-guided radiofrequency thermocoagulations. *Epilepsia* 2017; 58: 66–72.

Courtens S, Colombet B, Trébuchon A, Brovelli A, Bartolomei F, Benar C-G. Graph measures of node strength for characterizing preictal synchrony in partial epilepsy. *Brain Connect.* 2016

Crépon B, Navarro V, Hasboun D, Clemenceau S, Martinerie J, Baulac M, et al. Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. *Brain* 2010; 133: 33–45.

Crossley NA, Mechelli A, Scott J, Carletti F, Fox PT, McGuire P, et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain* 2014; 137: 2382–2395.

Dalal SS, Baillet S, Adam C, Ducorps A, Schwartz D, Jerbi K, et al. Simultaneous MEG and intracranial EEG recordings during attentive reading. *Neuroimage* 2009; 45: 1289–1304.

Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006; 103: 13848–

53.

Dansereau CL, Bellec P, Lee K, Pittau F, Gotman J, Grova C. Detection of abnormal resting-state networks in individual patients suffering from focal epilepsy: an initial step toward individual connectivity assessment. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 1–21.

Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Brain Pathol.* 1993; 3: 283–95.

Daumas-Duport C, Varlet P, Bacha S, Beuvon F, Cervera-Pierot P, Chodkiewicz JP. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms -- a study of 40 cases. *J. Neurooncol.* 1999; 41: 267–80.

Dauwels J, Eskandar E, Cash S. Localization of seizure onset area from intracranial non-seizure EEG by exploiting locally enhanced synchrony. 31st Annu. Int. Conf. IEEE 2009

David O, Blauwblomme T, Job AS, Chabards S, Hoffmann D, Minotti L, et al. Imaging the seizure onset zone with stereo-electroencephalography. *Brain* 2011; 134: 2898–2911.

van Dellen E, Douw L, Baayen JC, Heimans JJ, Ponten SC, Vandertop WP, et al. Long-Term Effects of Temporal Lobe Epilepsy on Local Neural Networks: A Graph Theoretical Analysis of Corticography Recordings. *PLoS One* 2009; 4

Van Diessen E, Hanemaaijer JI, Otte WM, Zelmann R, Jacobs J, Jansen FE, et al. Are high frequency oscillations associated with altered network topology in partial epilepsy? *Neuroimage* 2013; 82: 564–573.

Dimova P, de Palma L, Job-Chapron A-S, Minotti L, Hoffmann D, Kahane P. Radiofrequency thermocoagulation of the seizure-onset zone during stereoelectroencephalography. *Epilepsia* 2017: 1–12.

Dinkelacker V, Valabregue R, Thivard L, Lehericy S, Baulac M, Samson S, et al. Hippocampal-thalamic wiring in medial temporal lobe epilepsy: Enhanced connectivity per hippocampal voxel. *Epilepsia* 2015; 56: 1217–1226.

Dorfmueller G, Ferrand-Sorbets S, Fohlen M, Bulteau C, Archambaud F, Delalande O, et al. Outcome of surgery in children with focal cortical dysplasia younger than 5 years explored by stereo-electroencephalography. *Child's Nerv. Syst.* 2014; 30: 1875–1883.

Doucet G, Osipowicz K, Sharan A, Sperling MR, Tracy JI. Extratemporal functional connectivity impairments at rest are related to memory performance in mesial temporal epilepsy. *Hum. Brain Mapp.* 2013; 34: 2202–2216.

Doucet GE, He X, Sperling M, Sharan A, Tracy JI. Gray Matter Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy: Relationships with Resting-State Functional Connectivity and Episodic Memory

Performance. *PLoS One* 2016; 11: e0154660.

Dubarry A-S, Badier J-M, Trébuchon-Da Fonseca A, Gavaret M, Carron R, Bartolomei F, et al. Simultaneous recording of MEG, EEG and intracerebral EEG during visual stimulation: From feasibility to single-trial analysis. *Neuroimage* 2014; 99: 548–558.

Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 420–433.

Engel J. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology* 1993; 43: 1612–7.

Engel J. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy<subtitle>A Randomized Trial</subtitle>. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2012; 307: 922.

Englot D, D’Haese P-F, Konrad PE, Jacobs M, Gore J, Abou-Khalil B, et al. Functional Connectivity disturbances of the ascending reticular activating system in temporal lobe epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2017

Englot DJ, Hinkley LB, Kort NS, Imber BS, Mizuiri D, Honma SM, et al. Global and regional functional connectivity maps of neural oscillations in focal epilepsy. *Brain* 2015; 138: 2249–2262.

Euler L. Solutio problematis ad geometriam situs pertinentis. *Comment. Acad. Sci. Petropolitanae* 1741; 8: 128–140.

Evangelista E, Bénar C, Bonini F, Carron R, Colombet B, Régis J, et al. Does the Thalamo-Cortical Synchrony Play a Role in Seizure Termination? *Front. Neurol.* 2015; 6

Fauser S, Essang C, Altenmüller D, Staack AM, Steinhoff BJ, Strobl K, et al. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2015; 56: 66–76.

Fiest KM, Jetté N, Roberts JI, Maxwell CJ, Smith EE, Black SE, et al. The prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2016; 43: S3–S50.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475–482.

Fornito A, Zalesky A, Breakspear M. The connectomics of brain disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2015; 16: 159–172.

Fornito A, Zalesky A, Bullmore ET. *Fundamentals of Brain Network Analysis.* Academic Press; 2015.

Francione S, Nobili L, Cardinale F, Citterio A, Galli C, Tassi L. Intra-lesional stereo-EEG activity

in Taylor 's focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord.* 2003; 5 Suppl 2: S105–S114.

Frings L, Schulze-Bonhage A, Spreer J, Wagner K. Remote effects of hippocampal damage on default network connectivity in the human brain. *J. Neurol.* 2009; 256: 2021–2029.

Friston KJ. Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connect.* 2011; 1: 13–36.

Gavaret M, Dubarry A-S, Carron R, Bartolomei F, Trébuchon A, Bénar CG. Simultaneous SEEG-MEG-EEG recordings Overcome the SEEG limited spatial sampling. *Epilepsy Res.* 2016

Goñi J, van den Heuvel MP, Avena-Koenigsberger A, Velez de Mendizabal N, Betzel RF, Griffa A, et al. Resting-brain functional connectivity predicted by analytic measures of network communication. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014; 111: 833–8.

Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Alexopoulos A, Jehi L, Bingaman W, Najm I. Stereoelectroencephalography in the 'difficult to localize' refractory focal epilepsy: Early experience from a North American epilepsy center. *Epilepsia* 2013; 54: 323–330.

Gotman J, Pittau F. Combining EEG and fMRI in the study of epileptic discharges. *Epilepsia* 2011; 52: 38–42.

van Graan LA, Lemieux L, Chaudhary UJ. Methods and utility of EEG-fMRI in epilepsy. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2015; 5: 300–12.

Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet. Neurol.* 2014; 13: 710–726.

Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P, Krsek P, Kahane P, Tassi L, et al. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2015; 2: n/a-n/a.

Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001; 98: 4259–4264.

Gusnard D a, Raichle ME. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 685–694.

Guye M, Régis J, Tamura M, Wendling F, Gonigal AM, Chauvel P, et al. The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 2006; 129: 1917–1928.

Haneef Z, Lenartowicz A, Yeh HJ, Engel Jr. J, Stern JM. Effect of lateralized temporal lobe epilepsy on the default mode network. *Epilepsy Behav* 2012; 25: 350–357.

Haneef Z, Lenartowicz A, Yeh HJ, Levin HS, Engel J, Stern JM. Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 137–145.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–

1980. *Epilepsia* 1991; 32: 429–445.

He X, Doucet GE, Sperling M, Sharan A, Tracy JI. Reduced thalamocortical functional connectivity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2015; 56: n/a-n/a.

He X, Pustina D, Sperling MR. Presurgical thalamic ‘ hubness ’ predicts surgical outcome in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2017: 1–10.

Hebbink J, Meijer H, Huiskamp G, van Gils S, Leijten F. Phenomenological network models: Lessons for epilepsy surgery. *Epilepsia* 2017: 1–5.

van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010; 20: 519–534.

van den Heuvel MP, Sporns O. Network hubs in the human brain. *Trends Cogn. Sci.* 2013; 17: 683–696.

Honavar M, Janota I, Polkey CE. Histological heterogeneity of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: identification and differential diagnosis in a series of 74 cases. *Histopathology* 1999; 34: 342–56.

Honey CJ, Kotter R, Breakspear M, Sporns O, Kötter R, Breakspear M, et al. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007; 104: 10240–10245.

Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, et al. Predicting human resting-state functional connectivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 2035–2040.

Hong S, Bernhardt BC, Gill RS, Bernasconi N. The spectrum of structural and functional network alterations in malformations of cortical development. *Brain* 2017: 1–11.

Horstmann M, Bialonski S, Noennig N, Mai H, Prusseit J, Wellmer J, et al. Clinical Neurophysiology State dependent properties of epileptic brain networks : Comparative graph – theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clin. Neurophysiol.* 2010; 121: 172–185.

Hui HB, Pantazis D, Bressler SL, Leahy RM. Identifying true cortical interactions in MEG using the nulling beamformer. *Neuroimage* 2010; 49: 3161–3174.

Hutchings F, Han CE, Keller SS, Weber B, Taylor PN, Kaiser M. Predicting Surgery Targets in Temporal Lobe Epilepsy through Structural Connectome Based Simulations. *PLoS Comput. Biol.* 2015; 11

Jacobs J, LeVan P, Chander R, Hall J, Dubeau F, Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human

epileptic brain. *Epilepsia* 2008; 49: 1893–1907.

Jacobs J, Zijlmans M, Zelmann R, Chatillon CÉ, Hall J, Olivier A, et al. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 209–220.

James GA, Tripathi SP, Ojemann JG, Gross RE, Drane DL. Diminished default mode network recruitment of the hippocampus and parahippocampus in temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2013; 119: 288–300.

Jayakar P, Gotman J, Harvey AS, Palmieri A, Tassi L, Schomer D, et al. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: Indications, modalities, and techniques. *Epilepsia* 2016: 1–13.

Jehi L, Friedman D, Carlson C, Cascino G, Dewar S, Elger C, et al. The evolution of epilepsy surgery between 1991 and 2011 in nine major epilepsy centers across the United States, Germany, and Australia. *Epilepsia* 2015; 56: 1526–1533.

Jennum P, Gyllenberg J, Kjellberg J. The social and economic consequences of epilepsy: A controlled national study. *Epilepsia* 2011; 52: 949–956.

Jeong W, Jin S, Kim M, Kim JS, Chung CK. Abnormal resting state functional network in epilepsy patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res.* 2011; 108: 799.

Jin S-HH, Jeong W, Chung CK. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is a network disorder with altered cortical hubs. *Epilepsia* 2015; 56: n/a-n/a.

Jirsa VK, Proix T, Perdakis D, Woodman MM, Wang H, Bernard C, et al. The Virtual Epileptic Patient: Individualized whole-brain models of epilepsy spread. *Neuroimage* 2017; 145: 377–388.

Jirsa VK, Sporns O, Breakspear M, Deco G, McIntosh AR. Towards the virtual brain: Network modeling of the intact and the damaged brain. *Arch. Ital. Biol.* 2010; 148: 189–205.

Jirsa VK, Stacey WC, Quilichini PP, Ivanov AI, Bernard C. On the nature of seizure dynamics. *Brain* 2014; 137: 2210–2230.

Jiruska P, Alvarado-Rojas C, Schevon CA, Staba R, Stacey W, Wendling F, et al. Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders. *Epilepsia* 2017: 1–10.

Jmail N, Gavaret M, Bartolomei F, Chauvel P, Badier J-M, Bénar C-G. Comparison of Brain Networks During Interictal Oscillations and Spikes on Magnetoencephalography and Intracerebral EEG. *Brain Topogr.* 2016

Kahane P, Bartolomei F. Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: Lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia* 2010; 51: 59–62.

Kalcher K, Huf W, Boubela RN, Filzmoser P, Pezawas L, Biswal B, et al. Fully exploratory network independent component analysis of the 1000 functional connectomes database. *Front. Hum. Neurosci.* 2012; 6: 301.

Kale R. Bringing epilepsy out of the shadows. *BMJ* 1997; 315: 2–3.

Keller SS, Glenn GR, Weber B, Kreilkamp BAK, Jensen JH, Helpert JA, et al. Preoperative automated fibre quantification predicts postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2016; 140: 1–15.

Khalilov I, Holmes GL, Ben-Ari Y. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nat. Neurosci.* 2003; 6: 1079–1085.

Khoo HM, von Ellenrieder N, Zazubovits N, Dubeau F, Gotman J. Epileptic networks in action: Synchrony between distant hemodynamic responses. *Ann. Neurol.* 2017; 1: 1–26.

Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C, Dubeau F, Gotman J. Negative BOLD responses to epileptic spikes. *Hum. Brain Mapp.* 2006; 27: 488–497.

Kuzniecky R, Murro A, King D, Morawetz R, Smith J, Powers R, et al. Magnetic resonance imaging in childhood intractable partial epilepsies: pathologic correlations. *Neurology* 1993; 43: 681–7.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 314–319.

Lachaux J-P, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum. Brain Mapp.* 1999; 8: 194–208.

Lagarde S, Bonini F, McGonigal A, Chauvel P, Gavaret M, Scavarda D, et al. Seizure-onset patterns in focal cortical dysplasia and neurodevelopmental tumors: Relationship with surgical prognosis and neuropathologic subtypes. *Epilepsia* 2016: 1–10.

Lambert I, Arthuis M, McGonigal A, Wendling F, Bartolomei F. Alteration of global workspace during loss of consciousness: A study of parietal seizures. *Epilepsia* 2012; 53: 2104–2110.

Lega B, Dionisio S, Flanigan P, Bingaman W, Najm I, Nair D, et al. Cortico-cortical evoked potentials for sites of early versus late seizure spread in stereoelectroencephalography.

Epilepsy Res. 2015; 115: 17–29.

Leyden KM, Kucukboyaci NE, Puckett OK, Lee D, Loi RQ, Paul B, et al. What does diffusion tensor imaging (DTI) tell us about cognitive networks in temporal lobe epilepsy? *Quant. Imaging Med. Surg.* 2015; 5: 247–63.

Liang X, Zou Q, He Y, Yang Y. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 1929–1934.

Liao W, Ji G-J, Xu Q, Wei W, Wang J, Wang Z, et al. Functional Connectome before and following Temporal Lobectomy in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Sci. Rep.* 2016; 6: 23153.

Liao W, Zhang Z, Pan Z, Mantini D, Ding J, Duan X, et al. Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One* 2010; 5: 27–29.

Lichtman JW, Denk W. The Big and the Small: Challenges of Imaging the Brain's Circuits. *Science* (80-. ). 2011; 334: 618–623.

Linkenkaer-Hansen K, Nikouline V V, Palva JM, Ilmoniemi RJ. Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations. *J. Neurosci.* 2001; 21: 1370–7.

Liu M, Bernhardt BC, Hong S, Caldairou B, Bernasconi A, Bernasconi N. The superficial white matter in temporal lobe epilepsy: a key link between structural and functional network disruptions. *Brain* 2016: aww167.

Logothetis NK. The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J. Neurosci.* 2003; 23: 3963–3971.

Lopes da Silva F, Pijn JP, Boeijinga P. Interdependence of EEG signals: Linear vs. nonlinear associations and the significance of time delays and phase shifts. *Brain Topogr.* 1989; 2: 9–18.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 803–820.

Luo C, Qiu C, Guo Z, Fang J, Li Q, Lei X, et al. Disrupted functional brain connectivity in partial epilepsy: A resting-state fMRI study. *PLoS One* 2012; 7: 15–19.

Maccotta L, He BJ, Snyder AZ, Eisenman LN, Benzinger TL, Ances BM, et al. Impaired and facilitated functional networks in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage Clin.* 2013; 2: 862–872.

Maccotta L, Lopez MA, Adeyemo B, Ances BM, Day BK, Eisenman LN, et al. Postoperative seizure freedom does not normalize altered connectivity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2017; 15: 7–9.

Mai JK, Majtanik M, Paxinos G. Atlas of the human brain. Academic Press; 2015.

Malinowska U, Badier J-M, Gavaret M, Bartolomei F, Chauvel P, Bénar C-G. Interictal networks in Magnetoencephalography. *Hum. Brain Mapp.* 2014; 35: 2789–2805.

Marchi A, Bonini F, Lagarde S, McGonigal A, Gavaret M, Scavarda D, et al. Occipital and occipital ‘plus’ epilepsies: A study of involved epileptogenic networks through SEEG quantification. *Epilepsy Behav.* 2016; 62: 104–114.

Marchi N, Granata T, Ghosh C, Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: Pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia* 2012; 53: 1877–1886.

Marrelec G, Krainik A, Duffau H, Pélégriani-Issac M, Lehericy S, Doyon J, et al. Partial correlation for functional brain interactivity investigation in functional MRI. *Neuroimage* 2006; 32: 228–237.

Martinez-Vargas JD, Strobbe G, Vonck K, van Mierlo P, Castellanos-Dominguez G. Improved Localization of Seizure Onset Zones Using Spatiotemporal Constraints and Time-Varying Source Connectivity. *Front. Neurosci.* 2017; 11

Van Mierlo P, Carrette E, Hallez H, Raedt R, Meurs A, Vandenberghe S, et al. Ictal-onset localization through connectivity analysis of intracranial EEG signals in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 1409–1418.

Van Mierlo P, Papadopoulou M, Carrette E, Boon P, Vandenberghe S, Vonck K, et al. Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization. *Prog. Neurobiol.* 2013; 121: 19–35.

Miller EK, Cohen JD, Logothetis NK, Bobbert M, Gómez Álvarez C, van Weeren R, et al. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008; 453: 869–78.

Morgan VL, Gore JC, Abou-Khalil B. Functional epileptic network in left mesial temporal lobe epilepsy detected using resting fMRI. *Epilepsy Res.* 2010; 88: 168–178.

Morgan VL, Rogers BP, Sonmezturk HH, Gore JC, Abou-Khalil B. Cross hippocampal influence in mesial temporal lobe epilepsy measured with high temporal resolution functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 2011; 52: 1741–1749.

Mormann F, Lehnertz K, David P, Elger C. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Phys. D Nonlinear Phenom.* 2000; 144: 358–369.

Moussa MN, Steen MR, Laurienti PJ, Hayasaka S. Consistency of Network Modules in Resting-State fMRI Connectome Data. *PLoS One* 2012; 7

Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography-related complications. *Epilepsia* 2016; 57: n/a-n/a.

Munsell BC, Wee C-Y, Keller SS, Weber B, Elger C, da Silva LAT, et al. Evaluation of machine learning algorithms for treatment outcome prediction in patients with epilepsy based on structural connectome data. *Neuroimage* 2015; 118: 219–230.

Murta T, Leite M, Carmichael DW, Figueiredo P, Lemieux L. Electrophysiological correlates of the BOLD signal for EEG-informed fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 2015; 36: 391–414.

Nakajima M, Halassa MM. Thalamic control of functional cortical connectivity. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017; 44: 127–131.

Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51: 883–890.

Nieuwenhuys R. The insular cortex. 2012. p. 123–163.

Nissen IA, van Klink NEC, Zijlmans M, Stam CJ, Hillebrand A. Brain areas with epileptic high frequency oscillations are functionally isolated in MEG virtual electrode networks. *Clin. Neurophysiol.* 2016; 127: 2581–2591.

Nissen IA, Stam CJ, Reijneveld JC, van Straaten IECW, Hendriks EJ, Baayen JC, et al. Identifying the epileptogenic zone in interictal resting-state MEG source-space networks. *Epilepsia* 2016: 1–12.

Nunez PL, Silberstein RB. On the Relationship of Synaptic Activity to Macroscopic Measurements: Does Co-Registration of EEG with fMRI Make Sense? *Brain Topogr.* 2000; 13

Ortega GJ, Menendez De La Prida L, Sola RG, Pastor J. Synchronization clusters of interictal activity in the lateral temporal cortex of epileptic patients: Intraoperative electrocorticographic analysis. *Epilepsia* 2008; 49: 269–280.

Otte WM, Dijkhuizen RM, Meer MPA Van, Hel WS Van Der, Verlinde SAMW, Nieuwenhuizen O Van, et al. Characterization of Functional and Structural Integrity in Experimental Focal Epilepsy : Reduced Network Efficiency Coincides with White Matter Changes. *PLoS One* 2012; 7: e39078.

Pasquier B, Péc'h M, Fabre-Bocquentin B, Bensaadi L, Pasquier D, Hoffmann D, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. [Published with videosequences]. *Epileptic Disord.* 2002; 4: 99–119.

Pedersen M, Curwood EK, Vaughan DN, Omidvarnia AH, Jackson G. Abnormal brain areas

common to the focal epilepsies: Multivariate pattern analysis of fMRI. *Brain Connect.* 2015; 6: 208–215.

Petkoski S, Spiegler A, Proix T, Aram P, Temprado JJ, Jirsa VK. Heterogeneity of time delays determines synchronization of coupled oscillators. *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.* 2016; 94: 0–7.

Pijn JP, da Silva F. Propagation of Electrical Activity: Nonlinear Associations and Time Delays between EEG Signals. In: Zschocke S, Speckmann E-J, editor(s). *Basic Mechanisms of the EEG.* Boston, MA: Birkhäuser Boston; 1993. p. 41–61.

Pittau F, Ferri L, Fahoum F, Dubeau F, Gotman J. Contributions of EEG-fMRI to Assessing the Epileptogenicity of Focal Cortical Dysplasia. *Front. Comput. Neurosci.* 2017; 11

Pittau F, Grova C, Moeller F, Dubeau F, Gotman J. Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53: 1013–1023.

Ponten SC, Bartolomei F, Stam CJ. Small-world networks and epilepsy: Graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clin. Neurophysiol.* 2007; 118: 918–927.

Prayson RA. Clinicopathological findings in patients who have undergone epilepsy surgery in the first year of life. *Pathol. Int.* 2000; 50: 620–5.

Proix T, Bartolomei F, Chauvel P, Bernard C, Jirsa VK. Permittivity Coupling across Brain Regions Determines Seizure Recruitment in Partial Epilepsy. *J. Neurosci.* 2014; 34: 15009–15021.

Proix T, Bartolomei F, Guye M, Jirsa VK. Individual brain structure and modelling predict seizure propagation. *Brain* 2017

Raichle ME. The Brain's Default Network. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015a

Raichle ME. The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2015b; 370: 20140172–20140172.

Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001; 98: 676–82.

Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 2007; 37: 1083–1090.

Ramón y Cajal S. *Histologie du système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés.* Inst. Ramon y Cajal; 1911.

Richardson MP. Large scale brain models of epilepsy: dynamics meets connectomics. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012; 83: 1238–1248.

Ridley B, Wirsich J, Bettus G, Rodionov R, Murta T, Chaudhary U, et al. Simultaneous Intracranial EEG-fMRI Shows Inter-Modality Correlation in Time-Resolved Connectivity Within Normal Areas but Not Within Epileptic Regions. *Brain Topogr.* 2017; 0: 0.

Ridley BGY, Rousseau C, Wirsich J, Le Troter A, Soulier E, Confort-Gouny S, et al. Nodal approach reveals differential impact of lateralized focal epilepsies on hub reorganization. *Neuroimage* 2015; 118: 39–48.

Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683–700.

Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 1114–1126.

Saillet S, Quilichini PP, Ghestem A, Giusiano B, Ivanov AI, Hitziger S, et al. Interneurons contribute to the hemodynamic/metabolic response to epileptiform discharges. *J. Neurophysiol.* 2016; 115: 1157–1169.

Salvador R, Martínez A, Pomarol-Clotet E, Sarró S, Suckling J, Bullmore E. Frequency based mutual information measures between clusters of brain regions in functional magnetic resonance imaging. 2007.

Schevon CA, Cappell J, Emerson R, Isler J, Grieve P, Goodman R, et al. Cortical abnormalities in epilepsy revealed by local EEG synchrony. *Neuroimage* 2007; 35: 140–148.

Schindler KA, Bialonski S, Horstmann MT, Elger CE, Lehnertz K. Evolving functional network properties and synchronizability during human epileptic seizures. 2008.

Schoffelen JM, Gross J. Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30: 1857–1865.

Scholtens LH, Schmidt R, de Reus MA, van den Heuvel MP. Linking Macroscale Graph Analytical Organization to Microscale Neuroarchitectonics in the Macaque Connectome. *J. Neurosci.* 2014; 34: 12192–12205.

Seifert G, Carmignoto G, Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in epilepsy. *Brain Res. Rev.* 2010; 63: 212–221.

Sejnowski TJ, Churchland PS, Movshon JA. Putting big data to good use in neuroscience. *Nat. Neurosci.* 2014; 17: 1440–1441.

Sevy A, Gavaret M, Trebuchon A, Vaugier L, Wendling F, Carron R, et al. Beyond the lesion: The epileptogenic networks around cavernous angiomas. *Epilepsy Res.* 2014; 108: 701–708.

Shulman GL, Fiez J a., Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 1997; 9:

648–663.

Sinha N, Dauwels J, Kaiser M, Cash SS, Westover MB, Wang Y, et al. Predicting neurosurgical outcomes in focal epilepsy patients using computational modelling. *Brain* 2017; 140: 319–332.

Sisodiya SM, Fauser S, Cross JH, Thom M. Focal cortical dysplasia type II: biological features and clinical perspectives. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 830–843.

Snyder AZ, Raichle ME. A brief history of the resting state: The Washington University perspective. *Neuroimage* 2012; 62: 902–910.

Song J, Nair VA, Gaggi W, Prabhakaran V. Disrupted Brain Functional Organization in Epilepsy Revealed by Graph Theory Analysis. *Brain Connect.* 2015; 5: 276–83.

Sporns O. Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat Neurosci* 2014; 17: 652–660.

Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014; 15: 683–695.

Stam CJ, van Dijk BW. Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. *Phys. D Nonlinear Phenom.* 2002; 163: 236–251.

Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A. Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum. Brain Mapp.* 2007; 28: 1178–1193.

Stufflebeam SM, Liu H, Sepulcre J, Tanaka N, Buckner RL, Madsen JR. Localization of focal epileptic discharges using functional connectivity magnetic resonance imaging. *J. Neurosurg.* 2011; 114: 1693–1697.

Talairach J, Bancaud J. *La stéréoencéphalographie dans l'épilepsie.* 1965

Talairach J, Bancaud J. Lesion, 'irritative' zone and epileptogenic focus. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1966; 27: 91–94.

Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002; 125: 1719–1732.

Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Brammerio M, Russo G Lo, Mai R, et al. Electroclinical, MRI and surgical outcomes in 100 epileptic patients with type II FCD. *Epileptic Disord.* 2012; 14: 257–266.

Thomas Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J.*

Neurophysiol. 2011; 106: 1125–1165.

Thornton R, Vulliemoz S, Rodionov R, Carmichael DW, Chaudhary UJ, Diehl B, et al. Epileptic networks in focal cortical dysplasia revealed using electroencephalography-functional magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 2011; 70: 822–837.

Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CRJC, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2016; 58: 1–10.

De Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: A cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1388–1395.

Tomasi D, Wang G-J, Volkow ND. Energetic cost of brain functional connectivity. *Pnas* 2013; 110: 13642–13647.

Towle VL, Syed I, Berger C, Grzesczuk R, Milton J, Erickson RK, et al. Identification of the sensory/motor area and pathologic regions using ECoG coherence. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998; 106: 30–39.

Tracy JL, Osipowicz K, Spechler P, Sharan A, Skidmore C, Doucet G, et al. Functional connectivity evidence of cortico-cortico inhibition in temporal lobe epilepsy. *Hum. Brain Mapp.* 2014; 35: 353–366.

Traub RD, Whittington MA, Buhl EH, LeBeau FEN, Bibbig A, Boyd S, et al. A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia* 2001; 42: 153–170.

Urrestarazu E, Chander R, Dubeau F, Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (10-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain* 2007; 130: 2354–2366.

Vaessen MJ, Braakman HMH, Heerink JS, Jansen JFA, Debeij-Van Hall MHJA, Hofman PAM, et al. Abnormal modular organization of functional networks in cognitively impaired children with frontal lobe epilepsy. *Cereb. Cortex* 2013; 23: 1997–2006.

Vaessen MJ, Jansen JFA, Braakman HMH, Hofman P a M, De Louw A, Aldenkamp AP, et al. Functional and structural network impairment in childhood frontal lobe epilepsy. *PLoS One* 2014; 9: 1–10.

Vanzetta I, Flynn C, Ivanov AI, Bernard C, Bénar CG. Investigation of linear coupling between single-event blood flow responses and interictal discharges in a model of experimental epilepsy. *J. Neurophysiol.* 2010; 103: 3139–3152.

Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 229–239.

Varotto G, Tassi L, Franceschetti S, Spreafico R, Panzica F. Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: A stereo-EEG study. *Neuroimage* 2012; 61: 591–598.

Vecchio F, Miraglia F, Curcio G, Della Marca G, Vollono C, Mazzucchi E, et al. Cortical connectivity in fronto-temporal focal epilepsy from EEG analysis: A study via graph theory. *Clin. Neurophysiol.* 2014; 126: 1108–1116.

Vecchio F, Miraglia F, Vollono C, Fuggetta F, Bramanti P, Cioni B, et al. Pre-seizure architecture of the local connections of the epileptic focus examined via graph-theory. *Clin. Neurophysiol.* 2016; 127: 3252–3258.

Veersema TJ, Ferrier CH, Van Eijsden P, Gosselaar PH, Aronica E, Visser F, et al. 7 tesla MRI improves detection of focal cortical dysplasia in patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia Open* 2016

Verger A, Lagarde S, Maillard L, Bartolomei F, Guedj E. Brain molecular imaging in pharmaco-resistant focal epilepsy: Current practice and perspectives. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2017: 1–12.

Vlooswijk MCG, Vaessen MJ, Jansen JFA, De Krom MCFTM, Majoie HJM, Hofman PAM, et al. Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Neurology* 2011; 77: 938–944.

Voets NL, Beckmann CF, Cole DM, Hong S, Bernasconi A, Bernasconi N. Structural substrates for resting network disruption in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2012; 135: 2350–2357.

Waites AB, Briellmann RS, Saling MM, Abbott DF, Jackson GD. Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 335–343.

Wang HE, Bénar CG, Pascale P, Friston KJ, Jirsa VK, Valdes-sosa PA, et al. A systematic framework for functional connectivity measures. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 1–22.

Wang Z, Tian C, Dhamala M, Liu Z. A small change in neuronal network topology can induce explosive synchronization transition and activity propagation in the entire network. *Sci. Rep.* 2017; 7: 561.

Warren CP, Hu S, Stead M, Brinkmann BH, Bower MR, Worrell GA. Synchrony in Normal and Focal Epileptic Brain: The Seizure Onset Zone is Functionally Disconnected. *J. Neurophysiol.* 2010; 104: 3530–3539.

Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of ‘small world’ networks. *Nature* 1998; 393: 440–

442.

Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Bourien J, Chauvel P. Epileptic fast intracerebral EEG activity: Evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain* 2003; 126: 1449–1459.

Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the EEG. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: 1201–1218.

Wendling F, Chauvel P, Biraben A, Bartolomei F. From intracerebral EEG signals to brain connectivity: identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. *Front. Syst. Neurosci.* 2010; 4: 154.

Wendling F, Hernandez A, Bellanger J-JJ, Chauvel P, Bartolomei F. Interictal to ictal transition in human temporal lobe epilepsy: insights from a computational model of intracerebral EEG. *J. Clin. Neurophysiol.* 2005; 22: 343–356.

West S, Nolan SJ, Cotton J, Gandhi S, Weston J, Sudan A, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane database Syst. Rev.* 2015; 7: CD010541.

Widjaja E, Zamyadi M, Raybaud C, Snead OC, Smith ML. Impaired default mode network on resting-state fMRI in children with medically refractory epilepsy. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34: 552–7.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 311–318.

Wilke C, Worrell G, He B. Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 84–93.

Wirsich J, Perry A, Ridley B, Proix T, Golos M, Bénar C, et al. Whole-brain analytic measures of network communication reveal increased structure-function correlation in right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage Clin.* 2016; 11: 707–718.

Wolf HK, Wiestler OD. Surgical pathology of chronic epileptic seizure disorders. *Brain Pathol.* 1993; 3: 371–80.

Wu T, Ge S, Zhang R, Liu H, Chen Q, Zhao R, et al. Neuromagnetic coherence of epileptic activity: An MEG study. *Seizure* 2014; 23: 417–423.

Zhang Z, Lu G, Zhong Y, Tan Q, Liao W, Chen Z, et al. Impaired perceptual networks in temporal lobe epilepsy revealed by resting fMRI. *J. Neurol.* 2009; 256: 1705–1713.

Zijlmans M, Worrell GA, D'ampelmann M, Stieglitz T, Barborica A, Heers M, et al. How to record high-frequency oscillations in epilepsy: A practical guideline. *Epilepsia* 2017: 1–11.

*« Tous en ce monde  
Sur la crête d'un enfer  
À contempler les fleurs ! »*

Kobayashi Issa

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.