



Audrey FORO

M1 Biosanté

Année universitaire 2015-2016

Analyse des Fast-Ripples enregistrées par macro et micro électrodes chez une patiente épileptique pharmaco-résistante

Stage encadré par Emmanuel BARBEAU et Martin DEUDON

Référent du stage: Jean-Marc DEVAUD

Laboratoire du CerCo : Centre de Recherche Cerveau et Cognition
Place du Docteur Baylac
Pavillon Baudot
31059 Toulouse

Table des matières

Remerciements	3
Introduction	1
Matériels et méthodes.....	3
<i>Les électrodes</i>	<i>3</i>
<i>L'acquisition du signal</i>	<i>4</i>
<i>Montage.....</i>	<i>4</i>
<i>L'analyse du signal</i>	<i>5</i>
<i>La patiente</i>	<i>7</i>
Résultats	8
<i>L'électrode hybride B/b</i>	<i>8</i>
<i>L'électrode hybride TB/tb</i>	<i>9</i>
<i>L'électrode hybride B'/b'</i>	<i>10</i>
<i>Comparaison entre les électrodes</i>	<i>11</i>
<i>Autre type d'événement.....</i>	<i>13</i>
Discussion	14
Références	15

Remerciements

L'écriture de ce rapport a été possible grâce au concours de plusieurs personnes que je tiens à remercier.

Mon tuteurs de stage Emmanuel Barbeau, directeur de recherche responsable de l'équipe MAOS qui m'a guidé dans ce travail et m'a accordé de son temps, ainsi que mon co-tuteur Martin Deudon, ingénieur en traitement du signal, qui m'a aidé et permis de mener à bien ce stage.

Je remercie aussi pour leurs conseils et leur disponibilité Elodie Despouy et Jonathan Curot (doctorants).

Introduction

L'épilepsie se manifeste par des crises spontanées impliquant une activité anormale et simultanée d'une population de neurones. Les cellules épileptiques sont caractérisées par une hyperexcitabilité et une hypersynchronie. La survenue d'une décharge épileptique est liée à une réorganisation locale de neurones avec un déficit de la transmission GABAergique inhibitrice et une augmentation de l'activité glutamatergique excitatrice. Dans le cas d'épilepsie partielle, l'ablation de la zone épileptogène à l'origine des crises peut être envisagée si la maladie ne peut être soignée par traitement médicamenteux (et lorsque le tissu touché n'affecte pas une zone fonctionnelle). Un premier bilan préchirurgical vise à localiser la zone par différentes méthodes (électroencéphalogramme de surface, IRM anatomique, tomographie à émission de positon, tests neuropsychologiques). Mais lorsque cette zone n'est pas clairement définie, un examen de stéréo-encéphalographie (SEEG) est préconisé. Cette méthode permet d'enregistrer l'activité à l'intérieur même des structures cérébrales grâce à l'implantation d'électrodes intracérébrales.

Cette approche a permis, dans le cadre de la recherche, d'identifier des biomarqueurs de l'activité épileptogénique. Certains événements récurrents enregistrés en SEEG sont caractéristiques d'une activité épileptique. On observe des pointes intercritiques (ou paroxystiques) et des oscillations transitoires à haute fréquence comprenant les Ripples (entre 80 et 250 Hz) et les Fast-Ripples (entre 250 et 600 Hz) illustrées sur la figure 1. Ces événements peuvent se manifester sans qu'il y ait de symptômes chez le patient. Les Ripples (Rs) ont un rôle physiologique et permettent une synchronisation rapide des réseaux neuronaux lors de réalisation de tâches cognitives, en particulier lors des tâches de mémorisation. Des Rs ont été retrouvées au niveau de l'hippocampe et des structures parahippocampique chez l'homme tandis que des Fast-ripples ont été retrouvées (dans les mêmes structures) uniquement chez des patients avec une épilepsie temporale (Engel et al. 2008).

Les Fast-Ripples (FRs) sont des nouveaux biomarqueurs potentiels car elles semblent être spécifiques de la zone épileptogène dans le cas d'épilepsie du lobe temporal (Zijlmans et al. 2012). Elles sont souvent retrouvées au sein des pointes intercritiques où leur durée est plus longue que lorsqu'elles sont identifiées en dehors

des pointes (Jacobs et al. 2008). Jacobs et collaborateurs (2012) ont également montré que les pointes intercritiques associées à des oscillations à hautes fréquences seraient plus spécifiques de la zone épileptogène que les pointes seules.

Lors de l'évaluation pré-chirurgicale, la localisation de la zone épileptogène est basée sur l'identification de réseaux périphériques spatialement reliés à cette zone. On retrouve la zone irritative qui est à l'origine des pointes, la zone lésionnelle et la zone de début de crise. Les FRs apparaîtraient alors dans la zone de début de crise et une partie de la zone irritative (associées à des pointes) mais seraient indépendante de la zone lésionnelle (Zijlmans et al. 2012). Ainsi, la détection des FRs par SEEG permettrait une meilleure localisation de la zone à retirer.

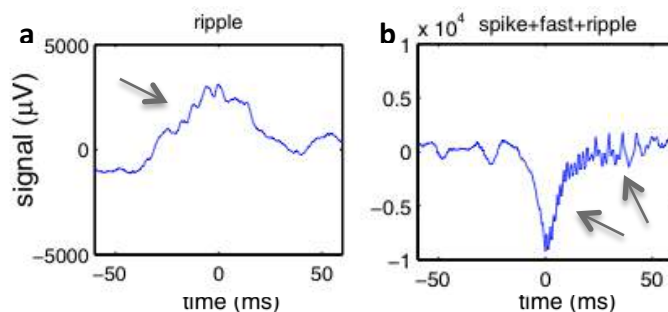


Figure 1 : Exemples d'oscillations à hautes fréquences enregistrées sur signal brut d'EEG intracérébral obtenu chez des rats épileptique (modèle d'épilepsie temporale pilocarpine). **a**- ripple **b**- fast-ripple au sein d'une pointe suivi d'un ripple (Bénar et al. 2010).

Les FRs sont définies à partir de 4 oscillations, il s'agit de courts événements (une dizaine de millisecondes) de faible amplitude (ne dépassant pas 200µV).

De plus, la littérature montre que les microélectrodes utilisées en recherche dans l'acquisition de l'activité cérébrale et les macroélectrodes cliniques ne fourniraient pas les mêmes résultats. En effet, les microélectrodes seraient plus efficaces dans la détection des FRs (Worell et al, 2008 ; Zijlmans et al. 2012).

Il a été démontré par Demont et al. (2012) au niveau des cellules pyramidales du réseau CA1 de l'hippocampe, que le nombre et la distribution spatiale des cellules hyperexcitables à l'origine des pointes et des FRs diffère. Une distribution uniforme de cellules hypersynchronisées conduit à l'apparition de pointes tandis que l'organisation en petit sous-groupes distincts et peu synchronisés (déphasés) de cellules conduit à l'apparition de FRs.

Dans le cadre du projet Epi-Far, de nouvelles électrodes hybrides, contenant à la fois des micro et macro électrodes, sont testées chez des patients épileptiques pharmaco-résistants. Ici, on s'intéresse à une épilepsie du lobe temporal : zone dans laquelle les

FRs ont été le plus étudiées. L'objectif de ce stage est d'analyser et quantifier chez une patiente épileptiques les anomalies intercritiques (comprenant une majorité de pointes mais aussi des poly-pointes et des pointes ondes) et les oscillations à haute fréquence sur des enregistrements issus de macro et micro électrodes. Nous disposons de 5 h d'enregistrements (1h par jour sur 5 jours). Pour l'analyse de ce signal, j'utilise des méthodes de traitement du signal développées par l'équipe pour identifier les FRs selon un protocole structuré. L'hypothèse que nous testons, conformément à ce qui est dit par la littérature que nous venons de passer en revue, est que plus de FRs seront enregistrées sur les microélectrodes que sur les macroélectrodes.

Matériels et méthodes

Dans cette étude, les patients bénéficiant d'une exploration intracérébrale par Stéréo-Electroencéphalographie ont une épilepsie partielle (focale) du lobe temporal. Cet examen a pour but de localiser la zone cérébrale à l'origine des crises et ainsi de proposer aux patients une éventuelle ablation de cette zone. L'implantation des électrodes a lieu au sein de l'unité de chirurgie de l'épilepsie du CHU Purpan de Toulouse. Cette étude est autorisée par le comité d'éthique de la recherche et le consentement écrit des patients a été recueilli avant leur participation au projet.

Les électrodes

Environ une douzaine d'électrodes sont implantées chez chaque patient, dont 4 électrodes hybrides qui sont étudiées dans le cadre du projet Epi-FaR. Ces micro-macroélectrodes (voir figure 2) sont conçues par DixiMédical et permettent l'acquisition du signal fourni par les microélectrodes en parallèle des données cliniques issu des macroélectrodes. Les macroélectrodes ont un diamètre de 0,8 mm, et possèdent des plots d'enregistrement de 2 mm de longueur étagés tous les 1,5 mm de l'électrode (permettant la mesure de potentiel de champ local). Les électrodes hybrides possèdent 6 plots d'enregistrement et 3 tétrodes de 4 microfilaments chacune à leurs extrémités (soit 12 microfilament en tout). Les microfilaments ont un diamètre de 20 microns et sont séparés de 10 microns les uns des autres.

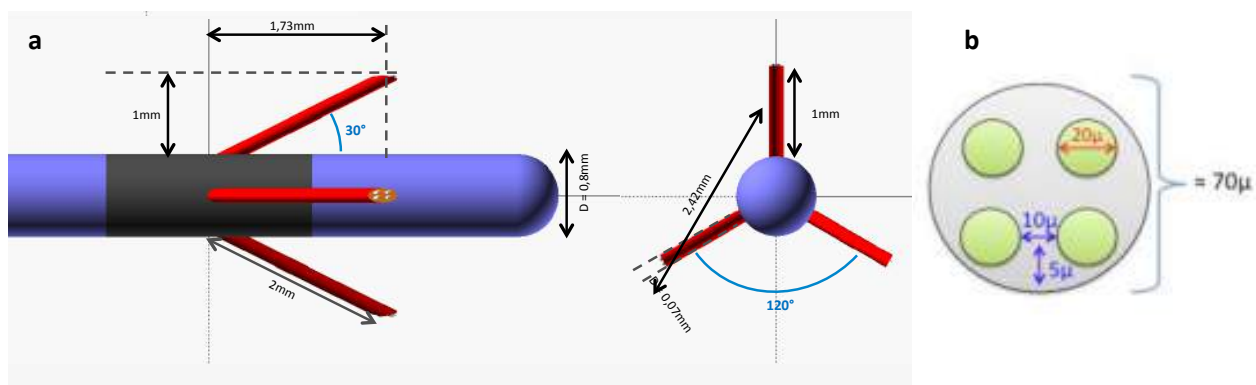


Figure 2 : **a**- Représentation schématique 3D des électrodes hybrides avec les mesures et les dispositions angulaires entre les tétrodes. Les macro-plots sont représentés en violet et les tétrodes en rouge **b**- Zoom sur l'organisation spatiale des 4 microfilaments représentés en vert au sein d'une tétrode.

L'acquisition du signal

L'acquisition se fait par séances d'une heure étalées sur 5 jours, ainsi 5 heures d'enregistrement sont analysées par patient. Les séances ont lieu le matin à l'hôpital et les patients regardent deux épisodes d'une téléserie pendant 60 minutes de sorte qu'ils soient dans un état de vigilance et de cognition similaire. Les signaux macro et micro sont acquis séparément puis synchronisés grâce à des marqueurs temporels (triggers). Les macroélectrodes sont branchées sur un amplificateur clinique Micromed qui échantillonne le signal à 2048Hz et le filtre avec un passe bande allant de 0,13Hz à 470Hz. En parallèle, les microélectrodes sont reliées à un amplificateur BlackRock qui échantillonne le signal à 30 000Hz et le filtre entre 0,3Hz et 7,5KHz. De plus, un relai HeadStage est placé entre les microélectrodes et l'amplificateur pour atténuer le bruit occasionné par les interférences électromagnétiques auxquelles les microélectrodes sont sensibles. Enfin, chaque amplificateur est relié à un PC (clinique et de recherche) puis les signaux sont analysés au CerCo.

Montage

Montage « Tétrode-Tétrode »: une partie du traitement du signal consiste à combiner de manière bipolaire 2 microfilaments

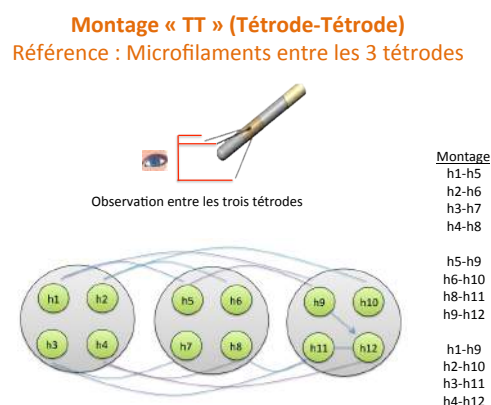


Figure 3 : Représentation schématique du Montage « Tétrode-Tétrode »

appartenant à des tétrodes différentes et de les analyser deux à deux (chaque tétrode comprend 4 microfilaments). Ce montage, schématisé en figure 3, permet l'analyse de signaux enregistrés à une distance de 2,4 mm.

L'analyse du signal

L'analyse du signal de SEEG se fait sur un logiciel à partir de l'interface Matlab spécifiquement développé par Martin DEUDON, ingénieur en traitement du signal. La méthodologie employée est décrite dans la figure 4. Les outils développés permettent de naviguer au sein du signal en fonction du temps, d'étudier les différentes chaînes d'électrodes simultanément ou séparément, de faire varier l'amplitude des signaux, la fenêtre de temps et de comparer le signal fourni par les macro et microélectrodes. Ainsi, les différentes fonctions du logiciel nous permettent d'analyser le signal manuellement et de rechercher des anomalies intercritiques et des oscillations (gamma-haut entre 60 et 80Hz, des ripples et fast-ripples). Il est également possible de filtrer le signal grâce à des filtres passe bandes (de type FIR : finite impulse response ou Butterworth) et de l'observer en affichage temps-fréquence notamment pour définir la fréquence des oscillations d'intérêt sur une échelle temporelle.

La recherche manuelle d'évènements s'est faite sur 5h d'enregistrements (répartis en 35 fichiers de 10min pour chaque type de signal). Dans un premier temps, le signal macro est analysé en fenêtre de 20s pour chaque chaîne d'électrode en visualisant les différents montages simultanément. Cela permet le marquage de différentes anomalies intercritiques qui sont ensuite observées en fenêtre de 0,6s avec l'ajout d'un filtre à 80 et 250 Hz ainsi que la carte temps fréquence. Cette étape permet d'identifier des oscillations au sein des anomalies en observant cette fois-ci les plots séparément. Dans un second temps, l'analyse consiste à rechercher des oscillations en dehors des anomalies. Pour cela, le signal macro brut est observé en fenêtre de 10s avec le signal filtré, puis les évènements sélectionnés sont de nouveau observés en fenêtre de 0,6s. Il est ensuite intéressant d'ajouter le signal micro (synchronisé temporellement au signal macro) à la fenêtre Matlab pour étudier les évènements sélectionnés à la fois sur les deux signaux. Ensuite, la même méthode est utilisée pour l'analyse du signal micro. Un filtrage passe-haut à 250Hz (ou passe-bande dans l'intervalle 250Hz-600Hz) permet la détection de fast-ripple, tandis qu'un filtrage passe-haut à 80Hz (ou passe-bande 80Hz-600Hz) permet la détection à la fois de ripples et fast-ripples.

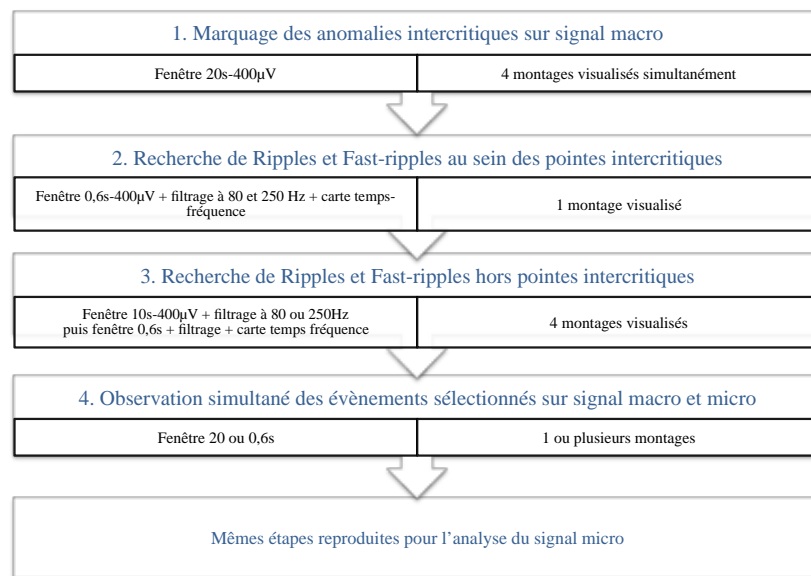


Figure 4 : Etapes d'analyse du signal

A l'issue de l'analyse manuelle du signal, plusieurs événements d'intérêt ont été marqués et classés pour les 2 types d'électrodes. Ensuite, nous analysons le signal une nouvelle fois à l'aide d'un détecteur automatique développé par Martin DEUDON qui a été conçu sur la base de celui proposé par Staba et al. (2002) avec quelques modifications dans le but de ne pas exclure certains événements qui pourraient nous intéresser. De plus, le filtrage du signal analysé par le détecteur est au choix de l'utilisateur. Cette étape nous a permis de détecter des oscillations supplémentaires en dehors des pointes. Le détecteur possède plusieurs critères de catégorisations des oscillations à hautes fréquences. Par exemple, sur le signal filtré, les événements sélectionnés doivent présenter au moins 3 oscillations et avoir une durée d'au moins 6ms.

Cependant, le signal de SEEG présente des événements artefactuels pouvant être confondus avec des activités physiopathologiques. Ces artefacts peuvent être causés par des interférences électromagnétiques ou des mouvements du patient et peuvent alors produire des oscillations semblables aux fast-ripples recherchées. De plus, les pointes intercritiques peuvent être détectées sur le signal filtré et apparaître comme des oscillations à hautes fréquence (de même elles peuvent être sélectionnées par le détecteur automatique). Il est alors intéressant de s'attarder sur l'analyse des potentielles FRs en carte temps fréquence pour écarter les artefacts (Bénar et al. 2010).

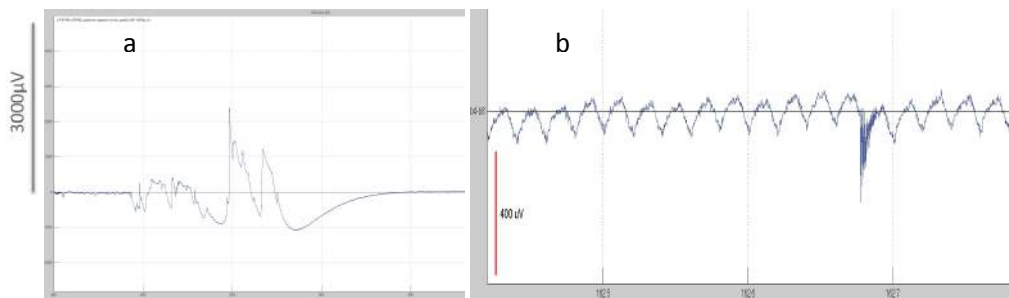


Figure 5 : Exemples d'artefacts observés sur signal macro (1) et un artefact observé sur le signal micro qui s'apparente à des oscillations très rapides mais avec une amplitude décroissante (2).

La patiente

Agée de 35 ans, cette patiente a vécu sa première crise d'épilepsie à l'âge de 3 ans (d'origine dysplasique). Un total de 15 électrodes ont été implantées dont 3 électrodes hybrides au niveau du lobe temporal, le plan de leur implantation est présenté figure 6 et l'emplacement des électrodes hybrides a été reconstitué sur un cliché IRM. La micro-macroélectrode B est implantée dans la zone épileptogène présumée, elle visait l'hippocampe mais s'est retrouvée à la base de celle-ci (au niveau de subiculum qui n'est peut-être pas impliqué dans l'épilepsie de la patiente). B' est implantée dans l'hémisphère controlatéral et atteint les régions CA2- CA1 de l'hippocampe gauche. TB est implantée dans l'hémisphère ipsilatéral de la zone épileptogène présumée en ciblant le cortex enthorhinal mais elle atteint un sillon (la scissure collatérale) ce qui peut limiter la détection d'événements d'intérêt sur l'enregistrement micro. Cette dernière permet de déterminer l'étendue des aires à l'origine des marqueurs de l'activité épileptique. Les chaînes B et B' sont pourvues de 12 microcontacts et TB de 8 microcontacts (dont 4 inactifs). D'après la localisation des électrodes, si des oscillations dans la bande de fréquence des FRs sont produites (entre 250 et 600Hz), elles devraient être retrouvées au niveau des électrodes B et éventuellement TB.

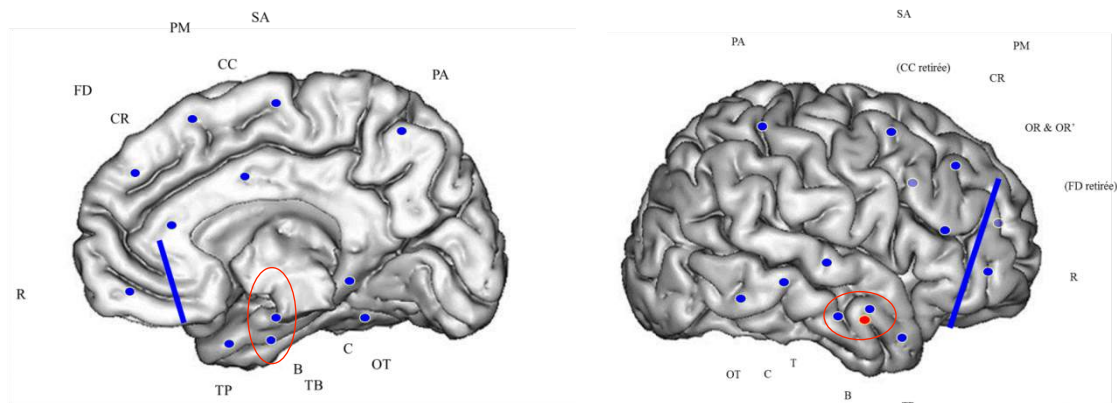


Figure 6 : Plan des électrodes (macroélectrodes cliniques et micro-macroélectrodes entourées en rouge)

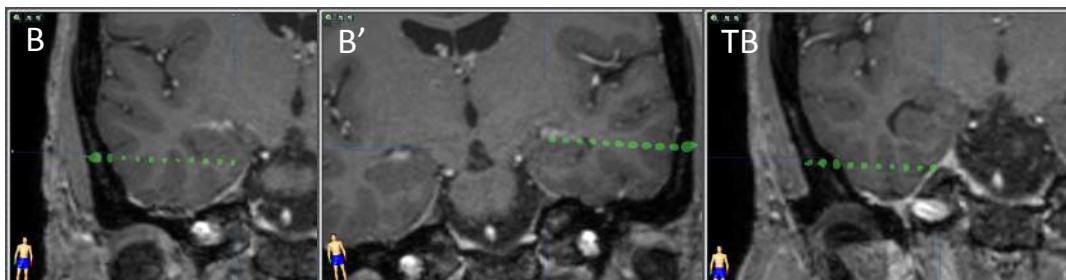


Figure 7 : Implantation des électrodes hybrides vue sur un cliché d'IRM en coupe coronale:
L'électrode B est implantée à la base de l'hippocampe droite et semble atteindre de la substance blanche. L'électrode B' est implantée dans l'hippocampe gauche au niveau de CA2-CA1.
L'électrode TB vise le cortex enthorhinal (elle atteint la scissure collatérale).

Résultats

Pendant la semaine d'enregistrement, le traitement de la patiente (anti-épileptiques) a été diminué progressivement à partir du 3^{ème} jour dans le but d'observer plus de crises. La patiente s'est endormie pendant l'enregistrement des jours 1 et 2 et a regardé un épisode de série conformément au protocole lors des jours 3, 4 et 5.

Différents profils d'anomalies intercritiques ont été retrouvés lors de l'analyse des événements marqués. On observe parmi ces anomalies des pointes, des pointes ondes et des poly-pointes qui diffèrent de par leur morphologie, leur polarité (positive ou négative), et de leur amplitude (qui varie environ entre 300 et 1500µV). A savoir, les enregistrements B, TB et B' correspondent au signal macro tandis que b, tb et b' correspondent au signal micro.

L'électrode hybride B/b

Des anomalies intercritiques (dont une minorité contenant des gamma-haut ou Rs) ont été identifiées au niveau du signal macro mais très peu sur le signal micro (figure 8). On observe des oscillations seules (gamma-haut et R) mais elles ne sont jamais retrouvées en signal micro.

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Jour5	total
Anomalies intercritiques	52 4	370 0	126 1	70 1	18 3	636 9
Gamma-haut	0 0	1 0	2 0	0 0	0 0	3 0
ripple	1 0	9 0	1 0	4 0	0 0	15 0
Fast-ripple	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	1 0

Tableau I: Analyse quantitative de l'électrode hybride B/b

En effet ces résultats sont en accord avec le fait que l'électrode B soit placée dans la zone épileptogène présumée. De plus les microélectrodes b atteignent sûrement de la substance blanche ce qui peut expliquer le fait qu'une grande partie des anomalies ne soient pas observées sur le signal micro.

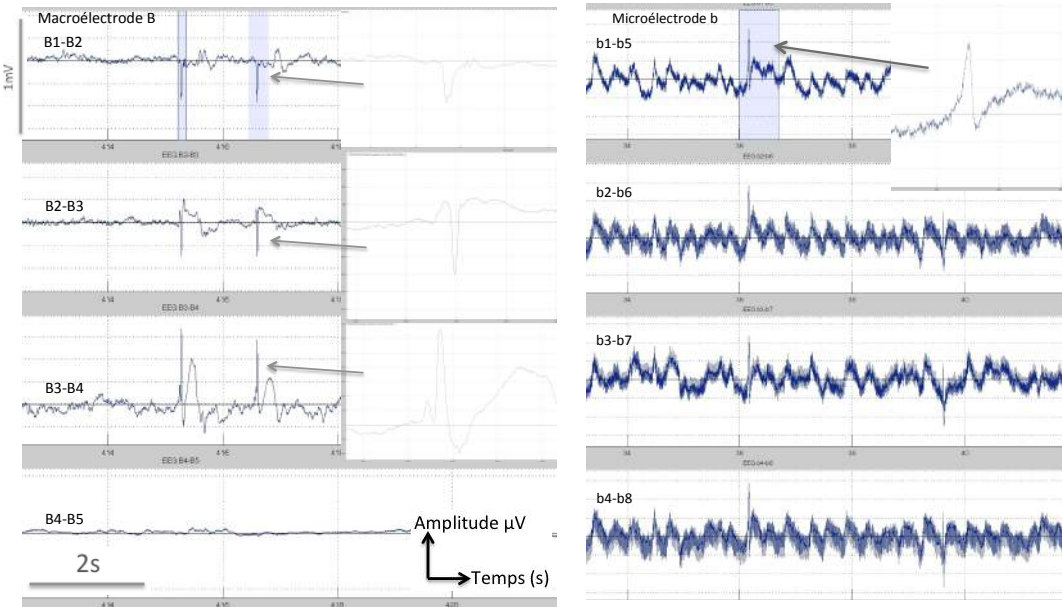


Figure 8: exemples d'anomalies intercritiques observées sur l'électrode B/b au niveau de plusieurs chaînes de montage sur le signal brut en fenêtre de 20s (et zooms des anomalies).

L'électrode hybride TB/tb

Le signal comporte très peu d'oscillations (gamma-haut et R) et beaucoup d'anomalies intercritiques en macro et peu en signal micro (à savoir que le signal micro était souvent bruité). On retrouve beaucoup de variations dans l'activité électrique mais aucune FR.

	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Jour5	total
Anomalies intercritiques	228 16	869 15	430 0	271 0	105 0	1903 31
Gamma haut	0 0	0 0	1 0	0 0	0 0	1 0
Ripple	2 0	0 0	2 0	0 0	0 0	4 0
Fast-ripple	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0	0 1

Tableau II: Analyse quantitative de l'électrode hybride TB/tb

Le peu d'anomalies retrouvées sur le signal micro peut être dû à l'emplacement de l'électrode tb qui est proche de la scissure collatérale.

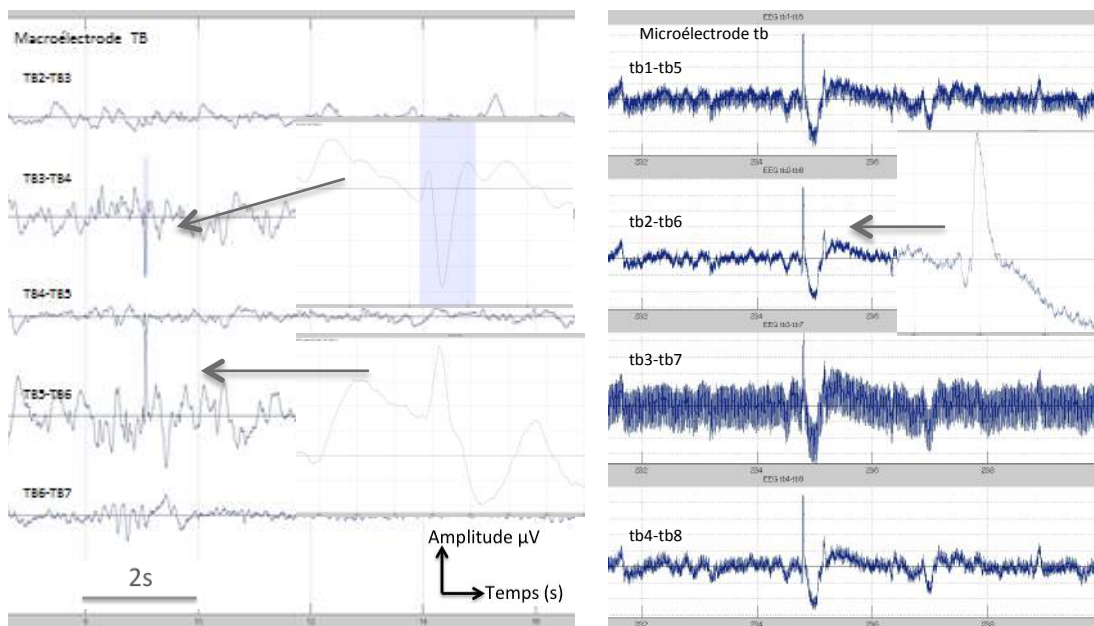


Figure 9: exemples d'anomalies intercritiques observées sur l'électrode TB/tb au niveau de plusieurs chaînes de montage sur le signal brut (et zooms des anomalies).

L'électrode hybride B'/b'

Beaucoup d'anomalies intercritiques de grande amplitude (pointes et poly-pointes) ont été retrouvées sur les signaux macro et micro, les anomalies observées en macro sont souvent retrouvées en micro et parfois des anomalies supplémentaires ont été identifiées sur le signal micro. On retrouve des oscillations gamma-haut et des ripples (figure 12) en signal macro, majoritairement seules tandis que des FRs ont été trouvées associées à des anomalies uniquement sur le signal micro. De plus, on a pu observer de grandes quantités d'anomalies (succession de plusieurs pointes et poly-pointes illustrées en figure 11) qui sont apparues à partir du 3^{ème} jour (ce phénomène était asymptotique et peut être provoqué par la diminution du traitement de la patiente qui a débuté le 3^{ème} jour).

	jour1	jour2	Jour3	Jour4	Jour5	Total
Anomalies intercritiques	269	551	483	520	238	2061
	275	349	341	594	239	1798
Gamma haut	1	1	4	1	0	7
	0	0	0	0	0	0
ripple	19	3	3	1	1	27
	0	0	0	1	0	1
Fast ripple	0	0	0	0	0	0
	13	89	106	360	44	612

Pointes intercritiques présentant des « pics »	253	81
--	-----	----

Tableau III: Analyse quantitative de l'électrode hybride B'/b'

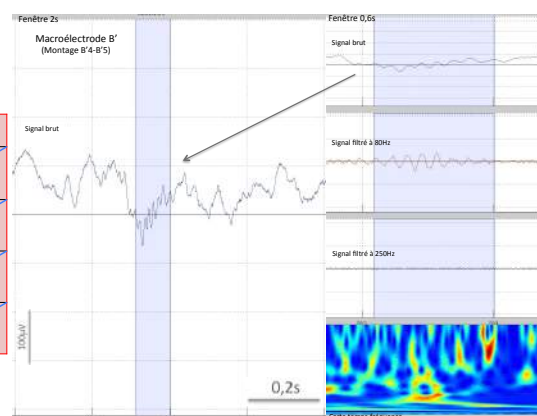


Figure 12: exemple de Ripple enregistré sur la macroélectrode B'. Les oscillations sont visibles uniquement sur le signal filtré par un passe-haut à 80Hz et l'énergie est répartie autour de 100Hz au niveau de la carte temps-fréquence.

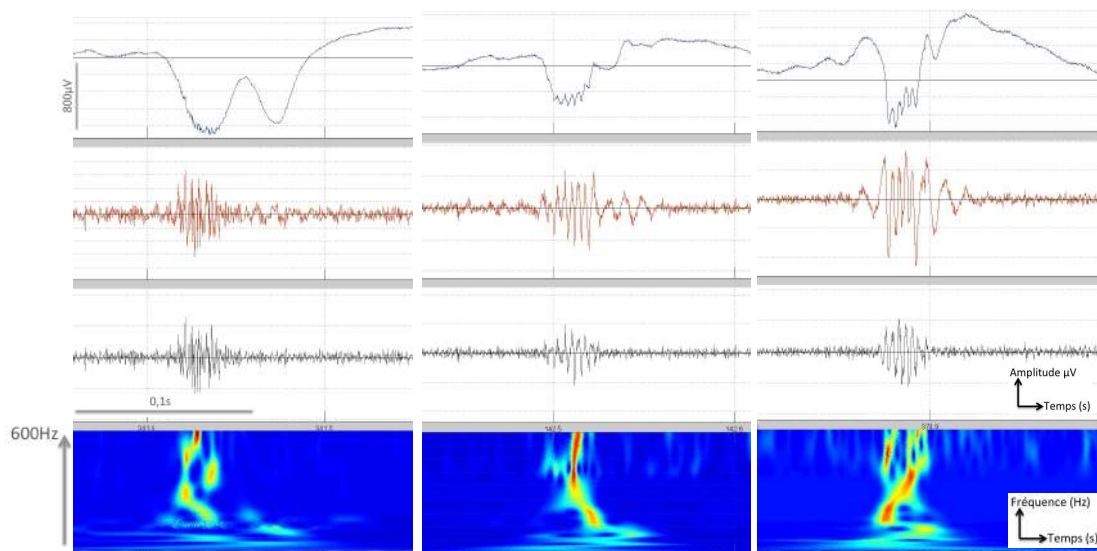


Figure 10: Exemples de FRs de différentes fréquence (compris entre 250 et 600Hz) retrouvées dans les pointes l'électrode b' vues sur le signal brut et filtré (avec un passe-haut à 80 et 250Hz) accompagné d'une carte temps fréquence (classées par ordre de fréquence décroissante).

L'enregistrement micro est intéressant car on y trouve des FRs associées aux anomalies, et un inversement de polarité est observé à partir du montage b'5-b'9 où les FRs sont observées. Ainsi

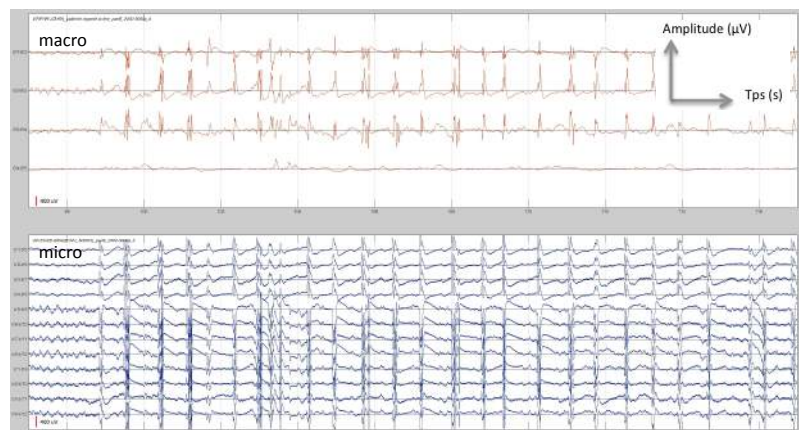


Figure 11: enchaînement de pointes sur le signal de la micro-macroélectrode B'/b' vu en fenêtre de 20s

les montages b'1-b'5 ; b'2-b'6 ; b'3-b'7 et b'4-b'8 présentent des anomalies

avec une amplitude positive sans FRs tandis que les montages b'5-b'9 ; b'6-b'10 ; b'7-b'11 ; b'8-b'12 ; b'1-b'9 ; b'2-b'10 ; b'3-b'11 et b'4-b'12 présentent ces même anomalies avec parfois des FRs illustrés sur la figure 10.

Comparaison entre les électrodes

L'analyse du signal macro a permis de mettre en évidence des anomalies intercritiques et des oscillations de la gamme de fréquence des gamma-haut (entre 60 et 80Hz) et des ripples (entre 80 et 250Hz) associées ou non aux anomalies. L'analyse du signal micro a permis de mettre en évidence des anomalies intercritiques et des FRs que l'on a observées au sein d'anomalies de type pointe ou poly-pointes. Au total, 47 ripples (46 en macro et 1 en micro) et 613 FRs ont été trouvées (613 en micro et 1 en macro). De

plus, un total de 4600 anomalies ont été marquées sur le signal macro et 1838 sur signal micro.

Les diagrammes de la figure 12 indiquent le nombre total d'anomalies, de ripples et de fast-ripples retrouvées sur chaque électrodes (données des tableaux I, II et III) ainsi que le nombre total de FRs retrouvées sur b' pour chaque jours (heure) d'enregistrements.

On constate que les FR sont majoritairement retrouvées sur b'. La quantité de FRs est plus élevé du côté controlatéral au niveau de b' et donc sur les microélectrodes. De plus, un test de Chi-2 nous a permis de conclure que le nombre d'évènements enregistrés dépend du type d'électrodes utilisé ($p < 0,00001$) et de la localisation de cette électrode ($p < 0,00001$).

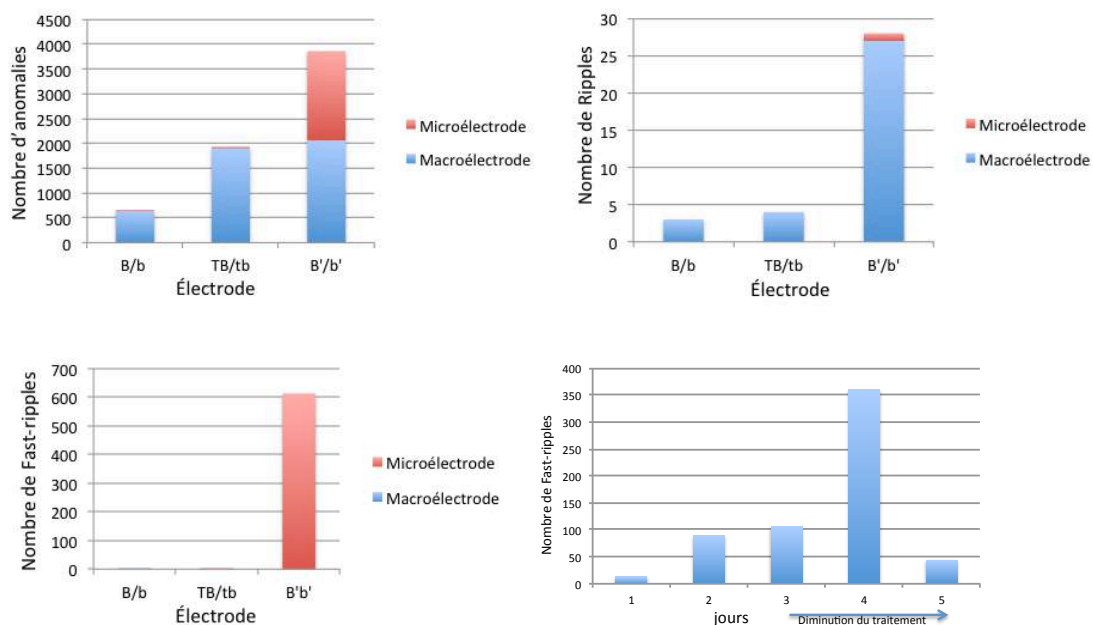


Figure 12 : diagramme en bâton du nombre d'anomalies (a), de ripples (b) et de fast-ripples (c) répertoriés sur le signal en fonction des électrodes et le nombre de fast-ripples en fonction des jours (d).

L'état de vigilance de la patiente pendant les enregistrements pourrait avoir un impact sur la fréquence d'oscillations à haute fréquence détectées, elles devraient augmenter pendant les phases de sommeil lent (Staba et al. 2004). Sur nos résultats, on observe en effet plus de Ripples les jours 1 et 2 lorsque la patiente dort mais un taux de FRs plus élevé lorsqu'elle est éveillée (ce qui peut être dû à la diminution du traitement qui débute le 3^{ème} jour d'enregistrement). Cependant on ne connaît pas le stade du sommeil dans de la patiente durant cette période et le peu de données récoltées ne nous permet pas de faire une analyse statistique de ces résultats.

Etat de vigilance	Endormie (j1-2)	Eveillée (j3-4)
R	34	12
FR	102	467

Figure 13: Total d'oscillations à hautes fréquences enregistrées chez la patiente en fonction de son état de vigilance.

Autre type d'événement

Un autre type d'événement présenté en figure 14 a attiré notre attention pendant l'analyse : lors des 2 premiers jours (la patiente était endormie), des pics de courte durée, d'une amplitude inférieure à $100\mu\text{V}$ apparaissent dans la majorité des anomalies intercritiques du signal micro de l'électrode b' et sont comptabilisés dans le tableau III. Ces événements sont espacés (d'un intervalle de temps à peu près constant) et ont le profil de potentiels d'actions. Tout comme les FRs identifiées au niveau de b', ces « pics » sont visibles uniquement à partir du montage b'5-b'9. Sur l'enregistrement des jours 1 et 2, les « pics » sont retrouvés en-dehors des anomalies (mais plus espacés dans le temps) et leur fréquence augmente uniquement au sein des anomalies intercritiques ce qui laisse penser que ces événements ne sont pas des artefacts. Une étude parallèle menée par l'ingénieur de l'équipe a pu confirmer que ces « pics » sont des potentiels d'actions. Un neurone a pu être isolé grâce à l'enregistrement de la microélectrode b' et l'étude du comportement de ce neurone montre que son taux de décharge augmente pendant l'apparition d'une anomalie intercritique épileptique.

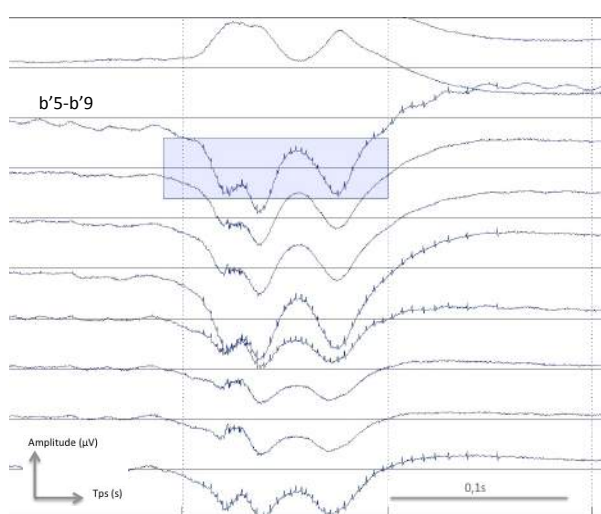


Figure 14: Anomalie intercritique présentant des « pics » vu en fenêtre de 0,6s enregistré sur la microélectrode b'. Les « pics » sont visibles en dehors de la pointe mais leur fréquence d'apparition augmente nettement à l'intérieur de la pointe, on les détecte également sur le signal filtré avec un passe-bande entre 250 et 500Hz.

Discussion

La comparaison des résultats obtenus à partir des enregistrements macro et micro confirme l'hypothèse de ce stage selon laquelle les FRs pourraient plus facilement être enregistrées avec les microélectrodes. En effet, sur un total de 5h d'enregistrement les FRs ont été détectées au niveau de la microélectrode b'.

Les microélectrodes semblent donc favoriser la détection d'évènements très localisés tels que les FRs (et l'activité de neurones isolés).

Finalement, une activité pathologique a été décelée dans les 3 zones d'implantations étudiées. Ces résultats sont étonnants car une activité épileptogénique a été retrouvée du côté gauche, sachant que le postulat de départ est que la patiente souffre d'une épilepsie temporale droite. En effet, on a pu observer des anomalies (pointes et des poly-pointes) caractéristiques de la zone irritative et des FRs accompagnant certaines de ces anomalies. Les examens pré-chirurgicaux précédant la SEEG ont permis de localiser la zone épileptogène niveau de l'hippocampe droit mais les FRs retrouvées du côté controlatéral laissent penser qu'une épilepsie temporale gauche pourrait éventuellement faire son apparition dans les années à venir. On peut alors poser l'hypothèse selon laquelle les FRs pourraient être des biomarqueurs prédictifs du développement de la pathologie.

De plus les macroélectrodes mesurent un signal plus étendu spatialement que les microélectrodes ce qui pourrait expliquer le fait qu'une grande partie des anomalies observées sur les macroélectrodes B et TB ne soit pas observée en signal micro. Les données obtenues coïncident avec l'étude menée par Demont et al. (2012) qui montre que les neurones de la zone irritative à l'origine des anomalies intercritiques recouvrent une zone plus étendue spatialement que les neurones conduisant à l'apparition de FRs qui sont organisés en petits clusters. Par ailleurs, les clichés IRM montrent que les électrodes B/b et TB/tb sont éloignées de leur cible: les microélectrodes b atteignent la substance blanche et les microélectrodes tb se rapprochent de la scissure collatérale donc nous ne pouvons pas réellement conclure en ce qui concerne l'absence de FRs sur les enregistrements de ces microélectrodes.

Par ailleurs, il serait intéressant d'augmenter la proportion d'électrodes hybrides implantées pour les opérations à venir et d'améliorer la procédure d'implantation pour gagner en précision (par exemple, la patiente possédait une 2^{ème} électrode au niveau de

l'hippocampe, il s'agissait d'une macroélectrode clinique qui aurait été intéressant de remplacer par une électrode hybride).

L'analyse manuelle du signal bien que coûteuse en temps permet d'avoir une vision globale des différents signaux de SEEG selon la localisation des électrodes, de se familiariser avec les différents types d'activités pathologiques et d'identifier de nouveaux événements. Cette analyse est aussi nécessaire pour faire évoluer l'interface d'étude du signal (améliorer l'ergonomie) et les paramètres du détecteur automatique car les données récoltées manuellement chez cette patiente pourront servir de référence et être confrontées à des données issues d'une détection automatique d'événements.

Enfin, une des perspectives serait de revoir le protocole et d'enregistrer l'activité cérébrale des patients pendant le sommeil lent pour augmenter potentiellement la fréquence d'apparition des oscillations à haute fréquence. Il faudrait alors ajouter un EEG de scalp pour déterminer le stade du sommeil dans lequel le patient se trouve au moment de l'acquisition du signal.

Les FRs présentent un intérêt clinique et leur détection pourrait permettre une localisation plus rapide de la zone épileptogène. Il serait intéressant de pouvoir les détecter grâce à un EEG de scalp dans le futur.

Références

- Demont-Guignard, S., Benquet, P., Gerber, U., Biraben, A., Martin, B., and Wendling, F. (2012). Distinct hyperexcitability mechanisms underlie fast ripples and epileptic spikes. *Annals of Neurology*, 71(3), 342–352.
- Zijlmans, M., Jiraska, P., Zemann, R., Leijten, F. S. S., Jefferys, J. G. R., and Gotman, J. (2012). High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Annals of Neurology*, 71(2), 169–78.
- Worrell, G. a, Gardner, A. B., Stead, S. M., Hu, S., Goerss, S., Cascino, G. J., ... Litt, B. (2008). High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain : A Journal of Neurology*, 131(Pt 4), 928–937.
- Bénar, C.G., Chauvière, L., Bartolomei, F., and Wendling, F. (2010). Pitfalls of high-pass filtering for detecting epileptic oscillations: A technical note on “false” ripples. *Clinical Neurophysiology* 121, 301–310.
- Staba, R. J., Wilson, C. L., Bragin, A., Fried, I., and Engel, J. (2002). Quantitative Analysis of High-Frequency Oscillations (80–500 Hz) Recorded in Human Epileptic Hippocampus and Entorhinal Cortex, *Journal of Neurophysiology*, 88, 1743–1752.
- Staba, R. J., Wilson C. L., Bragin, A., Jhung, D., Fried, I., and Engel, J. (2004). High-Frequency Oscillations Recorded in Human Medial Temporal Lobe during Sleep. *Annals of Neurology* 56:108–115.
- Jacobs, J., LeVan, P., Chander, R., Hall, J., Dubeau, F., and Gotman, J. (2008). Interictal high-frequency oscillations (80–500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia*; 49(11): 1893–1907.
- Jacobs, J., Staba, R., Asanoc, E., Otsubod, H., Wue, J.Y., Zijlmans, M., Mohamed, I., Kahaneg, P., Dubeau, F., Navarro, V., and Gotman, J. (2012). High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Progress in Neurobiology*; 98(3): 302–315.
- Engel, J. Jr, Bragin, A., Staba, R., and Mody, I. (2008) High-frequency oscillations: What is normal and what is not? *Epilepsia*:1–7.

