

Avis de Soutenance

Madame Sara SIMULA

Biologie-Santé - Spécialité Neurosciences

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Quantification de l'impact immédiat de la tCS sur l'activité cérébrale via des enregistrements intracrâniens chez les patients épileptiques

dirigés par Monsieur Fabrice BARTOLOMEI

Soutenance prévue le **jeudi 13 juin 2024** à 14h00

Lieu : Faculté des Sciences Médicales et Paramédicales secteur Timone (Aix-Marseille Université), 27
Bd Jean Moulin, 13005 Marseille
Salle : de thèse 2

Composition du jury proposé

M. Fabrice BARTOLOMEI	APHM, Timone Hospital, Epileptology and Cerebral Rhythmology and Aix-Marseille Université, INSERM, INS, Institut de Neurosciences des Systèmes	Directeur de thèse
Mme Martine GAVARET	Université Paris Cité, INSERM UMR 1266, Service de Neurophysiologie Clinique et Epileptologie	Rapporteuse
M. Lino NOBILI	University of Genova, Italy	Rapporteur
M. Christian-George BÉNAR	Aix-Marseille Université, INSERM, INS, Institut de Neurosciences des Systèmes	Co-encadrant de thèse
Mme Kristl VONCK	Ghent University Hospital	Examinatrice
M. Giulio RUFFINI	Neuroelectrics	Examineur
M. Fabrice WENDLING	Univ Rennes, INSERM, LTSI-U1099, Rennes, France	Président

Mots-clés : connectivité fonctionnelle, épilepsie, SEEG, stimulation électrique transcrânienne, thermocoagulation, neuromodulation

Résumé :

Les patients atteints d'épilepsie focale résistante aux traitements (30% des épilepsies) peuvent être orientés vers une chirurgie. Dans ces cas, un examen intracrânien (stéréoelectroencéphalographie, SEEG) peut s'avérer nécessaire pour définir clairement les zones épileptogènes. Des études utilisant la SEEG ont montré que les épilepsies focales sont caractérisées par des réseaux modifiés de régions épileptogènes, avec une connexion fonctionnelle anormale. Seul un faible nombre de patients pourront être opérés ; des thérapies alternatives sont donc souvent nécessaires. Parmi elles, la thermocoagulation par radiofréquence (RF-TC) peut réduire efficacement les décharges épileptiformes interictales (IED) mais nécessite des électrodes intracrâniennes. Il existe des thérapies non invasives moins risquées et réversibles, comme la technique prometteuse de stimulation électrique transcrânienne (tES), qui consiste à appliquer de faibles courants à travers le

cuir chevelu pour inhiber les zones épileptogènes. Bien que la tES et la RF-TC réduisent la fréquence des crises, leurs effets neurophysiologiques sur le réseau épileptogène restent encore à définir. Par ailleurs, les épilepsies focales sont associées à des comorbidités telles que le syndrome de stress post-traumatique (PTSD) qui peuvent entraîner des perturbations propres des réseaux cérébraux et influencer donc sur l'efficacité de ces thérapies. L'objectif principal de cette thèse est de caractériser les propriétés des réseaux épileptogènes dues à des perturbations extrinsèques (stimulation cérébrale) ou intrinsèques (PTSD), et d'estimer l'utilité des mesures de réseau pour l'évaluation de thérapies, notamment la RF-TC. Nous avons donc quantifié les changements dans les IED, la densité spectrale et la connectivité fonctionnelle dans une étude contrôlée (contre stimulation « sham ») chez des sujets ayant une SEEG à travers un protocole de stimulation personnalisé. Nos résultats démontrent une variabilité inter-sujets, qui peut être à l'origine des différences dans les réponses cliniques. En outre, nous démontrons la nécessité d'une stimulation sham pour contrôler les effets du placebo ou du stress. De plus, nous avons élargi les études précédentes sur l'impact de la RF-TC en examinant les réponses locales et en réseau dans un ensemble de données rétrospectives. Au niveau local, les zones lésées chez les répondeurs, mais pas chez les non-répondeurs, ont montré une diminution de la densité spectrale de puissance après la RF-TC. Au niveau du réseau, la connectivité fonctionnelle dans les bandes de basse fréquence a diminué après la RF-TC chez les répondeurs, mais a augmenté chez les non-répondeurs. Ces différences pourraient servir de marqueurs prédictifs de l'efficacité thérapeutique de la RF-TC et améliorer son application clinique. Dans le but de comprendre la forte variabilité entre sujets, nous avons aussi exploré l'impact du PTSD sur les réseaux épileptogènes au repos. Nous avons constaté une connectivité fonctionnelle accrue chez les patients épileptiques avec PTSD par rapport aux patients épileptiques sans PTSD, dans l'ensemble du cerveau et dans certaines régions impliquées dans la mémoire traumatique. En conclusion, nos études soulignent l'importance de l'analyse de la connectivité fonctionnelle des réseaux épileptogènes pour : i) caractériser les propriétés des réseaux neuronaux, ii) prédire les résultats de thérapies telle que la RF-TC, et iii) améliorer la prise en charge de chaque sujet. La variabilité inter-sujets des effets montre le besoin de thérapies de neuromodulation personnalisées capables d'agir sur la connectivité cérébrale individuelle. Cela souligne la nécessité d'une approche de réseau dans la prise en charge des patients épileptiques.

LE DOYEN

Georges LEONETTI

Résumé

Les patients atteints d'épilepsie focale résistante aux traitements (30% des épilepsies) peuvent être orientés vers une chirurgie. Dans ces cas, un examen intracérébral (stéréoelectroencéphalographie, SEEG) peut s'avérer nécessaire pour définir clairement les zones épileptogènes. Des études utilisant la SEEG ont montré que les épilepsies focales sont caractérisées par des réseaux modifiés de régions épileptogènes, avec une connexion fonctionnelle anormale. Seul un faible nombre de patients pourront être opérés ; des thérapies alternatives sont donc souvent nécessaires.

Parmi elles, la thermocoagulation par radiofréquence (RF-TC) peut réduire efficacement les décharges épileptiformes interictales (IED) mais nécessite des électrodes intracrâniennes. Il existe des thérapies non invasives moins risquées et réversibles, comme la technique prometteuse de stimulation électrique transcrânienne (tES), qui consiste à appliquer de faibles courants à travers le cuir chevelu pour inhiber les zones épileptogènes. Bien que la tES et la RF-TC réduisent la fréquence des crises, leurs effets neurophysiologiques sur le réseau épileptogène restent encore à définir. Par ailleurs, les épilepsies focales sont associées à des comorbidités telles que le syndrome de stress post-traumatique (PTSD) qui peuvent entraîner des perturbations propres des réseaux cérébraux et influencer donc sur l'efficacité de ces thérapies.

L'objectif principal de cette thèse est de caractériser les propriétés des réseaux épileptogènes dues à des perturbations extrinsèques (stimulation cérébrale) ou intrinsèques (PTSD), et d'estimer l'utilité des mesures de réseau pour l'évaluation de thérapies, notamment la RF-TC.

Nous avons donc quantifié les changements dans les IED, la densité spectrale et la connectivité fonctionnelle dans une étude contrôlée (contre stimulation « sham ») chez des sujets ayant une SEEG à travers un protocole de stimulation personnalisé. Nos résultats démontrent une variabilité inter-sujets, qui peut être à l'origine des différences dans les réponses cliniques. En outre, nous démontrons la nécessité d'une stimulation sham pour contrôler les effets du placebo ou du stress.

De plus, nous avons élargi les études précédentes sur l'impact de la RF-TC en examinant les réponses locales et en réseau dans un ensemble de données rétrospectives. Au niveau local, les zones lésées chez les répondeurs, mais pas chez les non-répondeurs, ont montré une diminution de la densité spectrale de puissance après la RF-TC. Au niveau du réseau, la connectivité fonctionnelle dans les bandes de basse fréquence a diminué après la RF-TC chez les répondeurs, mais a augmenté chez les non-répondeurs. Ces différences pourraient servir de marqueurs prédictifs

de l'efficacité thérapeutique de la RF-TC et améliorer son application clinique. Dans le but de comprendre la forte variabilité entre sujets, nous avons aussi exploré l'impact du PTSD sur les réseaux épileptogènes au repos. Nous avons constaté une connectivité fonctionnelle accrue chez les patients épileptiques avec PTSD par rapport aux patients épileptiques sans PTSD, dans l'ensemble du cerveau et dans certaines régions impliquées dans la mémoire traumatique.

En conclusion, nos études soulignent l'importance de l'analyse de la connectivité fonctionnelle des réseaux épileptogènes pour : i) caractériser les propriétés des réseaux neuronaux, ii) prédire les résultats de thérapies telle que la RF-TC, et iii) améliorer la prise en charge de chaque sujet. La variabilité inter-sujets des effets montre le besoin de thérapies de neuromodulation personnalisées capables d'agir sur la connectivité cérébrale individuelle. Cela souligne la nécessité d'une approche de réseau dans la prise en charge des patients épileptiques.

Mots clés : connectivité fonctionnelle, réseaux cérébraux, épilepsie, SEEG, stimulation électrique transcrânienne

Abstract

Epilepsy affects approximately 1% of the global population. Although many advances have been made in developing anti-epileptic drugs, around 30% of individuals remain unresponsive to antiseizure medications and may be referred for surgery. In these cases, an intracerebral examination (stereo-electroencephalography, SEEG) may be necessary to clearly define the epileptogenic zones. Studies using SEEG have shown that focal epilepsies are characterised by altered networks of epileptogenic regions. Only a small number of patients can be operated, and alternative therapies are thus required.

These include radiofrequency thermocoagulation (RF-TC), which can effectively reduce interictal epileptiform discharges (IED) but requires intracranial electrodes. Non-invasive therapies are less risky and reversible. Transcranial electrical stimulation (tES), which involves applying weak currents through the scalp to inhibit epileptogenic zones, is a promising technique.

Although tES and RF-TC can effectively reduce the frequency of seizures, their neurophysiological underpinnings on the epileptogenic network have yet to be defined. In addition, focal epilepsies are associated with co-morbidities such as post-traumatic stress disorder (PTSD), which may lead to specific disturbances of the cerebral networks and therefore influence the efficacy of these therapies.

The main aim of this thesis is to characterise the properties of epileptogenic networks due to extrinsic (tES, RF-TC) or intrinsic (PTSD) perturbations, and to assess the usefulness of network measurements for the evaluation of alternative therapies as brain stimulation.

We therefore quantified changes in IED, spectral density and functional connectivity in a controlled study (versus "sham" stimulation) in subjects with SEEG. The stimulation protocol was personalised. Our results demonstrate inter-subject variability, which may account for differences in clinical responses. In addition, we demonstrate the need for sham stimulation to control the effects of placebo or stress. Furthermore, we extended previous studies on the impact of RF-TC by examining local and network responses in a retrospective dataset. At the local level, injured areas in responders, but not in non-responders, showed a decrease in power spectral density after RF-TC. At the network level, functional connectivity in the low-frequency bands decreased after RF-TC in responders but increased in non-responders. These differences could serve as predictive markers of the therapeutic efficacy of RF-TC and improve its clinical application.

In conclusion, our studies highlight the importance of analysing the functional connectivity of epileptogenic networks to characterise the properties of neural networks, to be able to predict the results of therapies such as RF-TC, and to improve the management of each subject. The inter-subject variability of the effects, and the finding that psychiatric comorbidities like PTSD influence functional connectivity in epileptogenic networks, highlight the need for personalised neuromodulation therapies. Through a more personalized, network-based perspective, future therapies may be able to act on individual brain connectivity and improve the clinical management of epilepsy patients.

Keywords: functional connectivity, brain networks, epilepsy, SEEG, transcranial electrical stimulation