

Avis de Soutenance

Madame Sofía AVALOS ALAIS

RECHERCHES BIOMEDICALES Neurologie, imagerie et santé mentale

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Cartographier le cerveau par la stimulation électrique directe : étude de la connectivité corticale humaine

Travaux dirigés par Monsieur Olivier DAVID

Soutenance prévue le **mardi 29 septembre 2026** à 14h00

Lieu : BATIMENT PRINCIPAL MEDECINE, 27 Boulevard Jean Moulin, Marseille, 13005

Salle : de thèse d'odontologie

Composition du jury proposé

M. Olivier DAVID	Directeur de recherche	INSERM, INS Institut de Neurosciences des Systèmes, Aix Marseille Université	Directeur de thèse
Mme Marie-Hélène GROSBRAS	Directrice de recherche	CNRS, CRPN, Centre de Recherche en Psychologie et Neurosciences, AMU	Président
M. Antoni VALERO-CABRE	Directeur de recherche	CNRS, Institut du Cerveau, Paris	Rapporteur
M. Manuel MERCIER	Ingénieur de recherche	INSERM, Aix-Marseille	Co-encadrant de thèse
M. François BONNETBLANC	Directeur de recherche	INRIA, CAMIN, Bordeaux	Rapporteur
M. Philippe KAHANE	Professeur des universités	Université Grenoble Alpes, GIN - Grenoble Institut des Neurosciences	Examineur

Mots-clés : CCEP, EEG, SEEG, Connectivité, stimulation électrique intracrânienne, réseaux cérébraux

Résumé :

La stéréo-électroencéphalographie (sEEG) permet la stimulation électrique intracérébrale du cerveau humain chez des patients explorés en vue d'une chirurgie de l'épilepsie pharmacorésistante. La stimulation électrique directe à basse fréquence évoque des potentiels évoqués cérébro-cérébraux (PECC), utilisés comme indicateur causal de connectivité effective entre le site stimulé et les sites d'enregistrement distants. Ces réponses, recueillies à grande échelle grâce à la base de données F-TRACT, offrent une opportunité unique de sonder l'organisation des réseaux cérébraux chez l'humain. L'objectif principal de cette thèse est de caractériser l'information véhiculée par les PECC et de démontrer leur utilité pour l'étude des réseaux cérébraux, à travers trois études complémentaires. La première étude examine si les PECC reflètent une organisation physiologique

authentique des réseaux, en lien avec la connectivité fonctionnelle. En comparant la connectivité effective dérivée des PECC dans le système auditif à la connectivité inférée des réponses corticales à une stimulation auditive naturelle, nous montrons que les deux modalités recrutent les mêmes voies et partagent des propriétés physiologiques cohérentes, validant les PECC comme outil anatomo-fonctionnel dirigé. Forts de cette validation, nous mobilisons ensuite les PECC pour cartographier, à haute résolution spatiale, un système d'importance clinique majeure, le cortex préfrontal latéral (LPFC). À partir d'un large échantillon de stimulations sEEG issu du projet F-TRACT, nous établissons un atlas probabiliste de connectivité effective bidirectionnelle entre les sous-régions du LPFC, incluant le cortex préfrontal dorsolatéral et le gyrus frontal inférieur, et leurs cibles corticales et sous-corticales. Cet atlas révèle des motifs de connectivité détaillés et fournit une base électrophysiologique pour affiner les cibles de neuromodulation. Enfin, nous élargissons le cadre F-TRACT à l'échelle du cerveau entier, en dépassant la description classique du PECC limitée à l'amplitude et à la latence du N1. Des adaptations méthodologiques augmentent l'échantillonnage statistique à travers les parcellisations cérébrales, à partir desquelles nous dérivons des formes d'onde canoniques de PECC par connexion. Les réponses PECC montrent une forte reproductibilité, capturant la dynamique principale des réponses cortico-corticales à travers le cerveau, ouvrant de nouvelles perspectives pour relier la morphologie des PECC aux propriétés sous-jacentes des circuits. Dans l'ensemble, ce travail montre que la cartographie par PECC, obtenue par stimulation électrique intracérébrale à basse fréquence, fournit des estimations de connectivité robustes, anatomiquement cohérentes et fonctionnellement pertinentes. Il en établit d'abord la validité physiologique, en illustre ensuite l'apport pour un système d'intérêt clinique majeur, puis en propose enfin une extension dynamique à l'échelle du connectome cérébral entier. Nous pensons que cette approche, ainsi que les outils et atlas rendus publiquement disponibles, présente un fort potentiel tant pour les neurosciences fondamentales que pour les applications cliniques en neuromodulation.

Mots clés : stéréo-électroencéphalographie, stimulation électrique intracrânienne, potentiels évoqués cérébro-cérébraux, connectivité effective, réseaux cérébraux

Summary:

Stereo-electroencephalography (sEEG) allows intracerebral electrical stimulation of the human brain in patients explored for drug-resistant epilepsy surgery. Low-frequency direct electrical stimulation elicits cerebro-cerebral evoked potentials (CCEPs), used as a causal indicator of effective connectivity between the stimulated site and distant recording sites. These responses, collected at large scale through the F-TRACT database, offer a unique opportunity to probe brain network organization in humans. The main objective of this thesis is to characterize the information conveyed by CCEPs and to demonstrate their utility for studying brain networks, through three complementary studies. The first study examines whether CCEPs reflect genuine physiological network organization related to functional connectivity. By comparing CCEP-derived effective connectivity in the auditory system with connectivity inferred from cortical responses to natural auditory stimulation, we show that both modalities recruit the same pathways and share consistent physiological properties, validating CCEPs as a directed anatomo-functional tool. Building on this validation, we then use CCEPs to map, at high spatial resolution, a system of major clinical relevance, the lateral prefrontal cortex (LPFC). Using a large sEEG stimulation sample from F-TRACT project, we establish a probabilistic atlas of bidirectional effective connectivity between LPFC subregions, including the dorsolateral prefrontal cortex and the inferior frontal gyrus, and their cortical and subcortical targets. This atlas reveals detailed connectivity patterns and provides an electrophysiological basis for refining neuromodulation targets. Last, we broaden the F-TRACT framework to whole-brain coverage, moving beyond the classical N1 amplitude-latency description of the CCEP. Methodological adaptations increase statistical sampling across brain parcellations from which we derive canonical CCEP waveforms per connection. CCEP responses show strong reproducibility capturing the principal dynamics of cortico-cortical responses across the brain,

opening new perspectives for relating CCEP morphology to underlying circuit properties. Altogether, this work shows that CCEP mapping, obtained through low-frequency intracerebral electrical stimulation, provides robust, anatomically consistent, and functionally relevant connectivity estimates. It first establishes the physiological validity of CCEPs, then illustrates their value for a clinically relevant system, and finally proposes a dynamical extension to a whole-brain causal connectome. We believe this approach, together with the tools and atlases made publicly available, holds strong potential for both fundamental neuroscience and clinical applications in neuromodulation. Keywords: stereo-electroencephalography, intracranial electrical stimulation, cerebro-cerebral evoked potentials, effective connectivity, brain networks

LE DOYEN
Georges LEONETTI