

**Synthèse des travaux de l'Equipe SESAME (Systèmes épileptogènes : Signaux et Modèles)
au LTSI, UMR Inserm U1099 – Université de Rennes 1.**

Par Fabrice WENDLING, Directeur de Recherche Inserm

Les travaux menés par Fabrice Wendling portent sur l'Epilepsie, désordre neurologique qui touche 1% de la population et qui est caractérisé par la répétition de crises, très invalidantes pour les patients.

Le terme « Epilepsie » couvre un ensemble de pathologies ou syndromes variés au sein duquel les épilepsies dites « partielles » sont les plus fréquentes avec un taux d'incidence de 25 /100 000 (Hauser et al., 1993). Ceci représenterait entre 52 et 60 % des épilepsies soit 180 000 patients en France environ. La pharmaco-résistance peut être définie comme la « persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient compliant, suivant, depuis au moins 2 ans, un traitement anti-épileptique correctement prescrit » (Consensus, 2004). En France, il existerait entre 36 000 et 48 000 patients ayant une épilepsie partielle pharmaco-résistante. Le principal facteur de risque de pharmaco-résistance est le caractère symptomatique des épilepsies. Seuls 35% des patients ayant une épilepsie symptomatique seraient libres de crise (Semah et al., 1998). Leur poids économique est estimé à 5478 €/an/patient en coûts directs auxquels il faut ajouter les coûts indirects liés aux « perte de production » (Picot et al., 2008)

Chez les patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante, on peut éventuellement proposer une intervention chirurgicale qui nécessite, préalablement, d'identifier avec précision le réseau dit « épileptogène ». Cette identification se base sur un ensemble d'investigations pré-chirurgicales apportant des informations de nature anatomique (imagerie par résonance magnétique, IRM) ou fonctionnelle (signaux électroencéphalographiques, EEG). Le service de Neurologie du CHU de Rennes dispose d'une Unité d'Epileptologie Clinique (Van Gogh) capable d'effectuer de telles investigations. Unique dans le Grand-Ouest, elle fait partie des centres de référence en France.

Les travaux menés par Fabrice Wendling s'inscrivent dans cette perspective d'évaluation pré-chirurgicale des épilepsies partielles sévères. Ils ont commencé il y a plus de 15 ans avec l'introduction de méthodes de traitement du signal permettant d'extraire et de quantifier l'information véhiculée par les enregistrements EEG effectués chez les patients. Notons que ces travaux sont - et ont toujours été - effectués en collaboration étroite avec des médecins neurologues, spécialisés en épileptologie clinique et reconnus mondialement pour leur expertise. Plus particulièrement, il a démontré, au cours de sa thèse (1993-1996) que les crises d'épilepsie pouvaient être extrêmement reproductibles chez un patient donné. Dans ce cadre, il a développé une méthode de mise en correspondance des signaux vectoriels permettant d'extraire une « signature spatio-temporelle » liée à la mise en jeu, reproductible, d'un réseau épileptogène, responsable des crises (Wendling et al., 1996). Cette première étape l'a conduit à développer des méthodes visant à identifier les structures cérébrales impliquées dans ce réseau épileptogène, dans la singularité du problème posé par chaque patient. Il s'est naturellement orienté vers les méthodes d'estimation du couplage statistique dans les signaux vectoriels, celui-ci pouvant être relié à la notion de couplage fonctionnel entre structures cérébrales (Wendling et al., 2001). Ces méthodes ont été portées sur le terrain clinique. En effet, en parallèle de son travail de recherche, Fabrice Wendling a développé un logiciel, unique, dont l'ergonomie est compatible avec celle des stations classiquement utilisées en neurologie pour relire les tracés, permettant ainsi aux collègues neurologues d'utiliser, facilement et « en routine », les méthodes de traitement du signal introduites. Grâce à cet effort, des avancées importantes ont pu être accomplies, notamment sur les réseaux épileptogènes dans les épilepsies du lobe temporal, impliquant soit les structures mésiales, soit le néocortex cérébral, soit les deux, orientant ainsi la stratégie chirurgicale (Bartolomei et al., 2001).

Sur un plan plus méthodologique, ce qui caractérise Fabrice Wendling est sa volonté d'évaluer les méthodes de traitement de l'information sur la base de modèles biomathématiques qui se distinguent d'autres modèles (gaussiens, autoregressifs, ...) plus classiquement utilisés jusqu'alors dans le domaine. Cette volonté l'a orienté vers le développement de modèles inspirés de la biologie (populations

de neurones). Il a d'abord démontré que ces modèles étaient capables de générer des signaux électrophysiologiques très réalistes en terme de contenu temporo-fréquentiel, comparés à ceux enregistrés chez les patients durant la transition vers la crise (Wendling et al., 2000). Grâce à ces modèles, dans lesquels les couplages fonctionnels sont connus *a priori*, il a pu mettre au point une méthode de regression nonlinéaire, capable d'estimer le degré de couplage inter-structure ainsi que la directionnalité et identifier différents « patrons » dans les crises (Wendling et al., 2003). Cette méthode, reconnue pour sa robustesse, fait référence dans le domaine.

Ces résultats ont conduit Fabrice Wendling à poursuivre ses travaux de modélisation des systèmes épileptogènes avec l'ambition d'élucider certains mécanismes impliqués dans la transition entre l'activité qui précède les crises et les crises à proprement parlé (transition inter-critique / critique). Il s'est d'abord focalisé sur une structure cérébrale appelée hippocampe, très impliquée dans les épilepsies du lobe temporal. Il a d'abord proposé un modèle, pour cette structure et reproduit, à partir de ce modèle, les signaux enregistrés dans l'hippocampe humain lors de la transition inter-critique / critique. Un premier point majeur mis en évidence dans ce travail est qu'il existe deux formes d'inhibition dans les circuits hippocampiques, lente et rapide. Le modèle explique le basculement vers la crise et l'activité rapide observée dans le signal au démarrage de celle-ci par une chute progressive de l'inhibition lente (Wendling et al., 2002; Wendling et al., 2005). Un second point majeur est que la vérification expérimentale de cette hypothèse a été rapportée 6 ans après dans l'une des toutes premières revues en Neurologie par une équipe de l'Institut Carlo Besta à Milan (Annals of Neurology, 2008). Ce modèle (dit « Wendling's model ») est utilisé par de nombreuses équipes. Le code source est disponible sur le serveur de Yale (ModelDB) et plusieurs articles l'ont commenté, dont un dans l'une des revues Nature (Nat Rev Neurosci, « Computer modelling of epilepsy », 9(8):626-37, 2008) et un autre dans Scholarpedia (http://www.scholarpedia.org/article/Models_of_epilepsy).

Depuis, cet axe « Modélisation des systèmes épileptogènes » s'est considérablement renforcé. Des modèles ont été proposés pour expliquer l'activité pathologique dans d'autres structures temporales ou dans le cortex cérébral (Molae-Ardekani et al., 2010). Ces modèles ont été aussi récemment utilisés pour élaborer un nouvel indice appelé « Epileptogenicity Index » (Bartolomei et al., 2008) calculé sur les signaux EEG intracérébraux et permettant de quantifier le caractère plus ou moins épileptogène des structures enregistrées. Ceci montre également la valeur ajoutée de la combinaison traitement du signal – modélisation qui caractérise les travaux de Fabrice Wendling (Demont-Guignard et al., 2011). Plus récemment, son équipe a découvert plusieurs mécanismes impliqués dans la génération d'oscillations à très haute fréquence liées à une excitabilité neuronale accrue, oscillations qui pourraient constituer un biomarqueur des régions cérébrales à l'origine des crises d'épilepsie (Demont-Guignard et al., 2011). Les chercheurs ont mis en évidence que ces mécanismes diffèrent de ceux impliqués dans les pointes épileptiques (marqueur usuel de l'épilepsie). Ils sont plus spécifiques du caractère épileptogène des réseaux neuronaux concernés. Les travaux, subventionnés en partie par la Région Bretagne (Projet Epigone) et par l'ARCE (Association pour la Recherche Clinique sur l'Epilepsie), se sont appuyés sur des modèles mathématiques dont les prédictions ont pu être validées expérimentalement chez l'animal. Cette découverte ouvre une perspective de meilleure identification, chez les patients pharmaco-résistants, des régions pathologiques en complétant les examens diagnostiques classiques par une information très pertinente extraite « en dehors des crises ». Ce travail sera prochainement publié dans la célèbre revue américaine « Annals of Neurology » (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22610/abstract>).

De formation Ingénieur, Fabrice Wendling a été nommé Chargé de Recherche à l'Inserm en 1998 puis Directeur de Recherche en 2008. Il est l'auteur et ou co-auteur de plus de 80 articles originaux dans des revues internationales et de plusieurs articles de revue (source Web Of Science) et chapitres de livre. Il est éditeur associé de deux revues internationales (IEEE Transactions on Biomedical Engineering et Brain Topography) et d'une revue Française (Neurophysiologie Clinique).

Son travail est reconnu sur le plan international à en juger par les nombreuses invitations à des conférences en tant que keynote speaker. On peut citer, par exemple, le « International Workshop on Advanced Epilepsy Treatment », Fukuoka, Japon, 2009 (9 invités seulement, dans le monde entier) (http://www.brain.kyutech.ac.jp/~cadet/CADET2009/invited_speakers.html) ou bien le « Workshop

on Computational Modeling of Brain Dynamics: from stochastic models to Neuroimages », Banff, Canada 2009 (<http://www.birs.ca/events/2009/5-day-workshops/09w5092/videos>) ou, plus récemment, le « Workshop on Dynamics of Diseases », University of Manchester, 2011 (<http://www.mib.ac.uk/postgraduate/DTC/FirstWorkshop/speakers/index.html>). Il dirige, depuis Janvier 2004, une équipe Inserm (Systèmes épileptogènes : Signaux et Modèles) récemment évaluée par l'AERES (Décembre 2010) et jugée comme « leader international dans le domaine » (dixit le rapport établi par le comité à l'issue de la visite). Résolument pluridisciplinaire, cette équipe compte 9 membres avec des compétences en traitement du signal et statistiques, modélisation intégrative, physiologie et neurobiologie, électrophysiologie. L'atout majeur de cette équipe est donc son spectre de compétences large qui lui permet d'aborder les multiples facettes de cette pathologie très complexe qu'est l'épilepsie.

Références

- Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. 2008. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain* 131(Pt 7):1818-30.
- Bartolomei F, Wendling F, Bellanger JJ, Regis J, Chauvel P. 2001. Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 112(9):1746-60.
- Consensus Cd. 2004. Prise en charge des epilepsies partielles pharmaco-résistantes. *Rev Neurol (Paris)*(S1):5S394-5S399.
- Demont-Guignard S, Benquet P, Gerber U, Biraben A, Martin B, Wendling F. 2011. Distinct hyperexcitability mechanisms underlie fast ripples and epileptic spikes. *Ann Neurol in press*. (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.22610/abstract>).
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. 1993. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34(3):453-68.
- Molae-Ardekani B, Benquet P, Bartolomei F, Wendling F. 2010. Computational modeling of high-frequency oscillations at the onset of neocortical partial seizures: from 'altered structure' to 'dysfunction'. *Neuroimage* 52(3):1109-22.
- Picot MC, Jausse A, Kahane P, Crespel A, Gelisse P, Hirsch E, Derambure P, Dupont S, Landre E, Chassoux F and others. 2008. [Medicoeconomic assessment of epilepsy surgery in adults with medically intractable partial epilepsy. Three-year outcomes from a multicenter French cohort]. *Neurochirurgie* 54(3):484-98.
- Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. 1998. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 51(5):1256-62.
- Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Bourien J, Chauvel P. 2003. Epileptic fast intracerebral EEG activity: evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain* 126(Pt 6):1449-59.
- Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. 2002. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *Eur J Neurosci* 15(9):1499-508.
- Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. 2001. Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the EEG. *Clin Neurophysiol* 112(7):1201-18.
- Wendling F, Bellanger JJ, Badier JM, Coatrieux JL. 1996. Extraction of spatio-temporal signatures from depth EEG seizure signals based on objective matching in warped vectorial observations. *IEEE Trans Biomed Eng* 43(10):990-1000.
- Wendling F, Bellanger JJ, Bartolomei F, Chauvel P. 2000. Relevance of nonlinear lumped-parameter models in the analysis of depth-EEG epileptic signals. *Biol Cybern* 83(4):367-78.
- Wendling F, Hernandez A, Bellanger JJ, Chauvel P, Bartolomei F. 2005. Interictal to ictal transition in human temporal lobe epilepsy: insights from a computational model of intracerebral EEG. *J Clin Neurophysiol* 22(5):343-56.