

# Développement d'un outil d'évaluation de l'activité des réseaux sensitifs cortico-sous-corticaux chez des patients neurologiques : application à la sclérose latérale amyotrophique

**Encadrant :** Véronique Marchand-Pauvert, DR2 Inserm

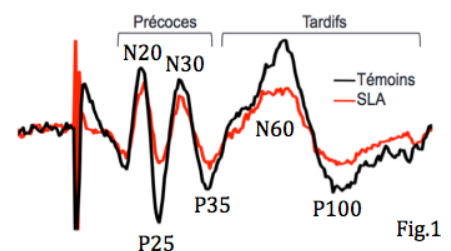
**Laboratoire d'accueil :** Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB), Inserm U1146 / UPMC / CNRS UMRS 7371 (Dir. Pascal Laugier et Dir. adjoint Habib Benali)

**Axe thématique du Labex SMART :** la compréhension de l'humain dans ses dimensions cognitives, neurophysiologiques et biomécaniques

## Sujet de thèse :

Le recueil de potentiels évoqués somesthésiques (PES) est un examen pratiqué en routine clinique dans les services d'explorations fonctionnelles des hôpitaux, ou en cabinet libéral, pour évaluer la transmission neurale dans les voies sensitives. Le plus souvent, le recueil est pratiqué en regard des aires somesthésiques primaires du cortex cérébral, à droite et à gauche. Par conséquent, un seul recueil est pratiqué par hémisphère cérébral. Les voies sensitives sont quant à elles activées par des stimuli, le plus souvent électriques, appliqués au niveau des troncs nerveux périphériques. Ces stimulations induisent dans l'électro-encéphalogramme (EEG) des PES qui sont analysés de façon très basique, en soustrayant du signal EEG contralatéral à la stimulation, le signal ipsilatéral. Puis, le clinicien détermine si les différentes composantes sont présentes ou non et il évalue leur latence au pic. L'attention est portée particulièrement sur les composantes précoces (Fig. 1) ; les composantes tardives ne sont pas exploitées. L'absence de PES précoces ou l'augmentation de leur latence sont retenues comme éléments d'évaluation indiquant que le patient présente une atteinte sensitive. Cette pratique rend compte d'une sous-exploitation des PES et d'une limitation de leur interprétation, essentiellement dues à i) un manque de connaissance concernant les circuits neuraux sous-tendant les différentes composantes des PES alors que celles-ci pourraient rendre compte des propriétés intégratives des réseaux cérébraux sous-jacents et ii) l'absence d'outil d'analyse automatisée. Le but du projet est de développer un nouvel outil d'analyse automatisée qui sera implémenté dans les services cliniques pour traiter le signal EEG et extraire à partir des PES précoces et tardifs, des informations (latences et puissance du signal dans les différentes composantes) sur les propriétés fonctionnelles des réseaux neuronaux cérébraux. Le développement d'un tel outil enrichirait l'examen des PES qui constituerait alors un examen aussi riche d'informations que l'IRM fonctionnelle pour rendre compte de l'activité cérébrale et de l'intégrité des réseaux mais présentant l'avantage d'être moins coûteux et une mise en œuvre plus aisée sans manipulation supplémentaire à celles pratiquées en routine (donc une implémentation rapide en clinique).

Les PES présentent différentes composantes classifiées en deux grandes catégories. **I) Les PES précoces** ont une latence inférieure à 35 ms, une durée courte et sont modélisables par un dipôle. Ces composantes sont dénommées par leur latence au pic et incluent les ondes N20, P25, N30 et P35. **II) Les PES tardifs** ont une latence supérieure à 35 ms, une durée plus longue et un signal plus lent. Ils incluent les ondes N60 et P100 (Fig. 1). Les PES précoces impliquent l'aire somesthésique primaire, les aires motrices et prémotrices. Ils reflètent la transmission neurale au niveau des réseaux corticaux impliqués dans le rétrocontrôle du système moteur par les retours sensitifs. Ces réponses s'apparentent à des boucles réflexes trans-corticales impliquées dans le contrôle sensori-moteur. Les PES tardifs ont été beaucoup moins étudiés. Néanmoins, il a été montré qu'ils mettent en jeu l'aire somesthésique secondaire, les aires associatives et diverses structures cérébrales sous corticales. Ils reflètent l'activité de réseaux cérébraux complexes, impliqués dans le contrôle cognitif du système sensori-moteur. Ces réseaux permettent de garder une trace mnésique des influx sensitifs, utilisée lors de la programmation motrice et l'apprentissage moteur (Mauguières 2005).



La taille des PES dépend des influx sensitifs qui arrivent au cortex cérébral et des propriétés des réseaux chargés de traiter ces influx. Par conséquent, une modification de la taille des PES peut résulter d'une modification des entrées sensitives et/ou d'une modification de l'excitabilité des réseaux cortico-sous-corticaux. Le but de la thèse est de développer une méthode de traitement et un nouvel outil d'analyse

automatisé du signal EEG permettant d'extraire la part des PES liée aux propriétés de réseau, indépendante des retours sensitifs, afin d'évaluer l'intégrité fonctionnelle des réseaux cérébraux cortico-sous-corticaux. Le premier objectif est de développer cet outil à partir de données recueillies chez des sujets sains en couplant le recueil EEG multi-canaux (72 canaux d'acquisition) à la magnéto-encéphalographie (MEG). Le couplage de ces deux approches permet d'identifier et de localiser avec une très bonne résolution temporelle et spatiale, les sources corticales et sous-corticales des différentes composantes des PES. Par ailleurs, afin de quantifier les influx sensitifs, diverses intensités de stimulation du nerf médian au niveau du poignet vont être testées et les volées afférentes résultantes seront quantifiées par un recueil au niveau du creux supra-claviculaire (point d'Erb ; Fig. 2), c'est à dire un recueil des entrées sensitives brutes de tout traitement neural. L'influence des retours sensitifs sur les PES sera évaluée à partir de la reconstruction des sources en MEG. Puis, une analyse par ondelettes, tenant compte du signal au point d'Erb, va être réalisée pour évaluer la contribution des entrées sensitives au niveau cérébral.

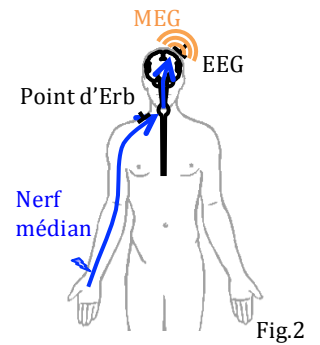


Fig.2

Le traitement développé au cours de cette première étude sera appliqué à la sclérose latérale amyotrophique (SLA), troisième maladie neuro-dégénérative après les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, et la plus fréquente des maladies affectant les neurones moteurs. Nous avons récemment montré au LIB, en couplant l'électrophysiologie et l'IRM, que les patients présentent également une atteinte sensitive infraclinique précoce (Iglesias et al. 2015). Le recueil des PES montre une diminution de leur amplitude qui ne semble pas affecter les différentes composantes des PES de façon uniforme (Fig. 1). Une atteinte sensitive est un élément de discussion pour le diagnostic de cette maladie. Le développement de marqueurs spécifiques et fiables est crucial pour aider au diagnostic différentiel. Cette maladie évoluant très rapidement vers le décès des patients 3 à 5 ans après les premiers symptômes, une prise en charge thérapeutique doit être mise en place rapidement, à partir d'un diagnostic fiable. Le second objectif du projet de thèse est d'appliquer les traitements développés dans la première partie à partir du signal EEG pour évaluer les propriétés intégratives des réseaux cérébraux chez les patients atteints de SLA. Le recueil EEG sera couplé à la MEG et à l'IRM afin d'étudier les cartographies cérébrales et déterminer les zones d'activités liées au système sensori-cognitivo-moteur. L'étude en IRM permettra également de confirmer les sources d'activité cérébrale induite par la stimulation des afférences périphériques. Par ailleurs, nous étudierons différentes modalités sensitives en comparant des stimulations électriques de troncs nerveux périphériques, qui ne sont pas spécifiques, et des stimulations cutanées et tendineuses. Ces deux dernières modalités permettront d'évaluer la contribution respective de l'atteinte sensitive et des propriétés des réseaux cérébraux, et aussi de spécifier l'atteinte sensitive, i.e. déterminer si les afférences cutanées (stimulation de la peau) et les afférences proprioceptives (stimulations tendineuses) sont perturbées dans les mêmes proportions ou non.

Ce projet a d'abord un intérêt pour la physiologie et la physiopathologie du système sensori-moteur. Il a également un intérêt en ingénierie biomédicale, pour le développement d'outils de diagnostic et d'évaluation. Il aboutira à la création d'un nouveau support logiciel qui sera proposé dans les services d'explorations fonctionnelles et les cabinets libéraux pour l'analyse des PES. Le champ d'application clinique est vaste et répond à une demande en terme d'évaluation fonctionnelle fiable et quantitative des fonctions cérébrales.

La candidate retenue pour ce projet est Sahar Hssain qui a réalisé son stage de Master 2 dans l'équipe, de février à juillet 2016, au cours duquel elle a développé la méthodologie de pré-traitement du signal EEG et analysé les signaux conjoints MEG/EEG. Le projet est proposé au concours 2016 de l'école doctorale Cerveau-Cognition-Comportement (ED3C, ED n°158). Les qualités scientifiques de la candidate et son implication dans la mise en œuvre du projet en font une recrue essentielle pour la continuité du projet.

## Bibliographie :

- Mauguiere F. Somatosensory evoked potentials: normal responses, abnormal waveforms, and clinical applications in neurological diseases. In: Niedermeyer E, Lopez da Silva F. eds. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:54.1–54.53.
- Iglesias C, Sangari S, El Mendili M-M, et al. Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ Open* 2015;5: e007659.