



Sujet de thèse

Etude théorique et pratique des effets de la stimulation électrique sur les systèmes neuronaux. Application à l'épilepsie.

Laboratoire d'accueil : LTSI, Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image, UMR INSERM 642

Descriptif :

Contexte général : épilepsie et neurostimulations

Les épilepsies partielles regroupent un ensemble de syndromes épileptiques en relation avec une zone épileptogène (ZE), région plus ou moins circonscrite du cortex cérébral responsable de crises récurrentes. En France, on considère que 40 000 personnes souffrent d'un handicap grave dû à une épilepsie partielle pharmaco-résistante (EPPR). Chez certains patients l'exérèse chirurgicale de la ZE est contre-indiquée. Des alternatives thérapeutiques restent donc à développer.

La neurostimulation, (injection directe de courants électriques dans les structures cérébrales) est une technique émergente dans le cadre des EPPR. En effet, l'application de champs électriques peut moduler la dynamique des systèmes neuronaux. De plus, la réponse de ces systèmes à la stimulation dépend des processus excitateurs et inhibiteurs sous-jacents.

Sujet de thèse : neurostimulations, approche combinant modélisation et expérimentation

Récemment, deux types complémentaires de neurostimulation ont été décrits :

- 1) le premier (type 1) est transitoire, et vise à réduire/supprimer l'activité épileptique dès qu'elle survient.
- 2) le second (type 2) est continu (trains de très faible intensité) et vise à suivre la réponse des systèmes neuronaux au cours du temps pour détecter les états pré-critiques.

Pour les stimulations de type 1, souvent définies empiriquement, un contrôle total des crises n'a jamais été atteint. Pour celles de type 2, les résultats obtenus chez un faible nombre de patients doivent être confirmés.

Le sujet de thèse proposé porte sur l'étude de ces deux types de stimulation en combinant modèles biomathématiques (ou « computationnels », http://www.scholarpedia.org/article/Models_of_epilepsy) et modèles expérimentaux (in vivo et in vitro). Les objectifs de cette thèse sont les suivants:

- Etudier, de manière théorique, les 2 types de stimulation et reproduire leurs effets dans les modèles biomathématiques.
- Participer à l'évaluation expérimentale des stratégies de stimulation mises à jour grâce aux modèles biomathématiques.

Sur le plan formel, les modèles computationnels qui seront utilisés correspondent à des systèmes dynamiques non linéaires (SDNL) « perturbés » par un signal externe (amplitude, fréquence et polarité variables). Des problèmes d'identification de paramètres seront traités ici, soit au moyen d'outils mathématiques (stabilité, bifurcations des SDNL), soit au moyen de méthodes optimisation (simulations intensives et analyse de sensibilité aux paramètres).

La partie « évaluation des protocoles de stimulation » se fera sur un modèle in vivo de « souris épileptique » développé dans l'équipe. La partie « in vitro », quant à elle, sera effectuée sur la plateforme d'imagerie bi-photonique **PIXEL** (GIS **EUROPIA**, Université de Rennes 1).

Ce sujet de thèse est à l'interface entre les sciences de l'Ingénieur (traitement du signal, modélisation, automatique, contrôle des systèmes) et les sciences de la Vie (biologie, médecine, électrophysiologie, systèmes neuronaux, épilepsie). Il bénéficiera d'une collaboration entre le **LTSI** (UMR Inserm U642) et l'**UMR CNRS 6026** (Equipe Scanning). Le candidat sera co-encadré par F. Wendling (DR Inserm, LTSI) et P. Benquet (MCU, UMR 6026). Les épileptologues (Dr A. Biraben et Dr A. Pasnicu) du Service de Neurologie du CHU Rennes (Unité d'épileptologie Clinique, Pontchaillou) apporteront leur soutien pour des essais éventuels chez l'homme.

Compétences recherchées : traitement du signal, contrôle des systèmes (boucle ouverte, boucle fermée), programmation (C, labview), acquisition de données électrophysiologiques in vivo

Rémunération : égale à l'allocation de recherche du ministère de l'enseignement supérieur (1367 Euros net sans monitorat, 1620 Euros net avec monitorat)

Mots clés : *système neuronal, épilepsie, modélisation, système dynamique non linéaire, stimulation, contrôle, traitement du signal, expérimentation in vivo et in vitro*

Liste de 10 publications de l'équipe, pertinentes sur le sujet

Molae-Ardekani B, Benquet P, Bartolomei F, Wendling F. Computational modeling of high-frequency oscillations at the onset of neocortical partial seizures: From 'altered structure' to 'dysfunction'. Neuroimage. 2009 Dec 23 (in press)

Gee CE, Benquet P, Demont-Guignard S, Wendling F, Gerber U. Energy deprivation transiently enhances rhythmic inhibitory events in the CA3 hippocampal network in vitro. Neuroscience. 2010 (in press)

Demont-Guignard S, Benquet P, Gerber U, Wendling F. Analysis of intracerebral EEG recordings of epileptic spikes: insights from a neural network model. IEEE Trans Biomed Eng. 2009 Dec;56(12):2782-95.

Wendling F, Bartolomei F, Senhadji L. Spatial analysis of intracerebral electroencephalographic signals in the time and frequency domain: identification of epileptogenic networks in partial epilepsy. Philos Transact A Math Phys Eng Sci. 2009 Jan 28;367(1887):297-316. Review.

Suffczynski P, Kalitzin S, Lopes da Silva F, Parra J, Velis D, Wendling F. Active paradigms of seizure anticipation: computer model evidence for necessity of stimulation. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys. 2008 Nov;78(5 Pt 1):051917.

Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. Brain. 2008 Jul;131(Pt 7):1818-30.

Wendling F. Computational models of epileptic activity: a bridge between observation and pathophysiological interpretation. Expert Rev Neurother. 2008 Jun;8(6):889-96. Review.

Frogerais P, Bellanger JJ, Wendling F. Model-based measurement of epileptic tissue excitability. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.; 2007:1578-81.

Wendling F, Hernandez A, Bellanger JJ, Chauvel P, Bartolomei F. Interictal to ictal transition in human temporal lobe epilepsy: insights from a computational model of intracerebral EEG. J Clin Neurophysiol. 2005 Oct;22(5):343-56.

Wendling F, Bartolomei F, Bellanger JJ, Chauvel P. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. Eur J Neurosci. 2002 May;15(9):1499-508.

Contact(s) :

F. Wendling
(LTSI, ☎ 02 23 23 56 05)
P. Benquet
(UMR 6026, ☎ 02 23 23 52 37)

e-mails :

fabrice.wendling@univ-rennes1.fr, <http://perso.univ-rennes1.fr/fabrice.wendling/>
pbenquet@univ-rennes1.fr, <http://perso.univ-rennes1.fr/pascal.benquet/index.htm>