



Interactions entre activités épileptiques intercritiques, fuseaux hippocampiques et consolidation mnésique chez les patients épileptiques explorés en SEEG

Emmanuelle Hologne

► To cite this version:

Emmanuelle Hologne. Interactions entre activités épileptiques intercritiques, fuseaux hippocampiques et consolidation mnésique chez les patients épileptiques explorés en SEEG. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297736

HAL Id: hal-03297736

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297736>

Submitted on 18 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

Année 2019-2020

THESE

Pour obtenir le grade

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Emmanuelle HOLOGNE

Le 24 Septembre 2019

**Interactions entre activités épileptiques intercritiques, fuseaux
hippocampiques et consolidation mnésique chez les patients
épileptiques explorés en SEEG.**

Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE

Juges : Madame le Professeur Louise TYVAERT

Monsieur le Professeur Louis MAILLARD

Monsieur le Professeur Serge BAKCHINE

Monsieur le Docteur Olivier DESPRES

Madame le Docteur Hélène BRISSART



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

Président de l'Université de Lorraine

:

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne

Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Laure JOLY

SIDES : Dr Julien BROSEUS

Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude
CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE -
Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean
FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard
HUBERT
Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire
LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre
MALLIÉ
Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel
MERLE
Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude
PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine
RASPIILLER
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel
SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul
VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL

3^e sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAQUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE
ET THÉRAPEUTIQUE**

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1° sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1° sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-
OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur
Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Neurologie,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement, notamment en matière de pathologies neuro-inflammatoires et de biostatistiques.

Vous nous avez soutenu au cours de ces années d'internat et avez su nous aiguiller lorsque cela était nécessaire.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Louise TYVAERT,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Neurologie,

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour vos enseignements, dans des domaines aussi vastes que l'épileptologie, la neurologie générale et la neurophysiologie.

Mais surtout, nous vous remercions pour votre enthousiasme et votre passion que vous savez communiquer mieux que quiconque. Vous nous avez fait confiance pour participer à un projet de recherche dans le domaine des troubles fonctionnels et celle-ci nous honore.

Apprendre auprès de vous est un privilège et un bonheur.

Veillez recevoir ici le témoignage de notre gratitude, notre admiration et notre profond respect.

A notre Maître et Directeur,

Monsieur le Professeur Louis MAILLARD,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Neurologie,

Vous nous fîtes l'honneur de nous confier ce sujet de thèse. Nous vous remercions pour votre confiance, vos conseils avisés et votre discernement.

Nous vous remercions également pour les enseignements prodigués avec patience dans le domaine vaste et merveilleux de l'épileptologie.

Nous espérons que ce travail ne sera que le début d'une collaboration fructueuse et enrichissante.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Serge BAKCHINE,

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Neurologie,

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Nous vous remercions pour l'intérêt porté à ce travail.

Nous vous remercions également pour vos enseignements de Neurologie délivrés à la Faculté de Médecine de Reims, au cours de nos premières années et de notre externat.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Olivier DESPRES,

**Maître de Conférences des Universités et Docteur en Psychologie, spécialité
Neuropsychologie**

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Vous nous avez grandement aidés à concevoir ce projet et y participez encore par vos analyses fines et votre expertise.

Vous nous avez éclairée lorsque cela était nécessaire avec patience et bienveillance.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Hélène BRISSART,

Docteur en psychologie, spécialité Neuropsychologie

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre écoute, que ce soit sur ce travail ou dans la pratique courante.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A mon amoureux. Être avec toi, c'est rire de tout et s'émerveiller de tout. C'est aussi s'inventer mille histoires que ne renieraient pas Neil Gaiman, Philip Pullman ou Jean-Philippe Jaworski (à mon humble avis). Au cours de toutes ces années, toutes mes années de médecine en fait, tu as fait preuve de foi, de persévérance et d'amour et je ne pourrai jamais te remercier assez. Tu es le meilleur parmi les hommes de moins de 50 ans.

A mes parents, **Yann et Annie**, Annie et Yann, fantastiques personnages, bienveillants, solides, aimants. Être votre fille, c'est avoir une chance insolente. J'espère ne jamais vous décevoir, je vous aime trop pour cela.

A mes frères et sœurs, dans l'ordre d'apparition, **Adeline**, notre aînée, notre roc à tous, (heureusement qu'elle pense pour nous d'ailleurs), **Helene**, notre distributrice de câlins, notre force de la nature (souvent les deux à la fois), **Remi**, notre mimi, notre défenseur envers et contre tout, **et Adrien**, notre dernier à qui on aurait dû casser les genoux il y a longtemps. Notre bocal à tous est fêlé, sans aucun doute, mais c'est assurément pour le meilleur. A mes beaux-frères, **Aurélien** l'ancien et **Freddy** l'inédit. A ma presque belle-sœur, **Noémie**, qui a bien du courage (et de la chance !). On est tous des ours en guimauve, je suis sûre que vous allez tous pleurer.

A mes nièces arsouilles, **la Zouille, Lily-puce, Enora-gros-crapaud, Lilou et Chénono** (et voilà, vos surnoms d'enfant sont inscrits pour toujours).

A ma filleule, **Eline**, la bricole à ressort. Tu nous as fait de belles peurs mais te voilà désormais lancée, pour notre plus grand bonheur.

A toute ma famille, grands-parents, oncles et tantes, cousins et cousines. Je m'excuse mais je ne peux pas tous vous lister. La forêt amazonienne nous en remerciera.

A mes beaux-parents, **Blandine et Olivier** (auprès duquel je m'excuse encore pour tous ces messages non destinés) et à **ma belle-famille**, vous m'avez accueillie chaleureusement et je vous en remercie.

A mes amies de Reims, **Galinette, Hervi, Poupette et Malala**. On a bien ri, on a bien bu, on a bien mangé. Vous voir est toujours une source inépuisable de réconfort et de rire. Ce plaisir est devenu trop rare mais je compte bien y remédier.

A **Natacha, Nicolas et M Cecchin**, qui ont abattu un travail monstre pour ce sujet. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre patience, votre implication et vos réponses à mes questions, parfois naïves, il faut bien l'admettre.

A mes séniors, qui m'ont patiemment guidé au cours de ces quatre longues années et m'ont enseigné leur savoir. A ceux de vasculaire, ceux de mon premier semestre, **Gioia, Lisa, Sébastien et Jean-Christophe**. Grâce à vous, ce fut un peu moins difficile et folklorique que prévu. J'ai appris à prendre des décisions et à ne pas me contenter de l'évidence.

A ceux de neuro-oncologie, **Luc, Marie et Patrick**. Auprès de vous, j'ai appris de grandes leçons d'humanité et d'empathie. J'ai appris à accompagner et soutenir, pas seulement à soigner.

A ceux de neurologie générale, **Solène, Lucie et Louise**. Ou comment faire ses premiers pas en neurologie générale auprès des géants. Votre rigueur, votre bienveillance et votre enthousiasme sont juste ce qu'il faut pour tomber en amour devant cette spécialité.

A ceux d'épileptologie. **M Vignal**, source de savoir en épilepsie, bénéficier de vos enseignements a été un privilège. **Irina, Jacques, Olivier et Chifaou**, vous m'avez tant appris que j'en suis presque à pouvoir émettre des hypothèses. Je ne vous en remercierai jamais assez.

A ceux d'EMG, **Sophie et Maud**. Merci de m'avoir initié à cet autre monde de l'EMG et de la pathologie musculaire. J'ai pu en gratter un peu la surface à vos côtés. Et même si je suis encore néophyte, je n'oublierai pas vos enseignements.

A ceux d'inflammatoire, **Guillaume et Camille**. Je dois bien avouer que votre passion pour cette branche de la neurologie me dépasse un peu. Il n'empêche qu'en discuter avec vous a toujours été un plaisir et une source de savoir.

A **Coraline** enfin. Je te remercie pour ta passion pour la psychiatrie et son application en neurologie. Tu m'as montré que la neurobiologie y avait toute sa place. Tu m'as aussi accordé ta confiance sur le projet d'Emocrises. J'ai fait de mon mieux et j'espère bien continuer à y participer.

A mes co-internes, quatre ans de travail. Rien n'aurait été pareil sans vous.

A **Nolwenn et Mathilde**, qui ont supporté mes enthousiasmes grandiloquents et soutenu mes chagrins et mes indignations (à moins qu'elles n'aient supporté les indignations et soutenu les enthousiasmes, je ne saurais trop le dire). Votre calme, votre intelligence et votre douceur sont un don du ciel.

A mes co-internes devenus chefs. A ceux qui sont partis : **Noémie**, dont le flegme n'a jamais été entamé malgré les pires astreintes qu'il m'ait été donné de voir, **Clotilde, Walid, Guillaume et Thomas**, à qui le bon air des Vosges semble réussir. A ceux qui sont restés : **Claire, Anne-Laure, Jennifer et Matthieu**. On se recroisera aux JNLF ou aux Rencontres de Neurologie.

A mes co-internes. A **Morgan et Arnaud**, qui ont été mes binômes en vasculaire et en EMG, merci pour votre aide et surtout pour votre humour (sauf l'humour sexiste, suivez mon regard). J'espère bien continuer à vous voir dans les murs nancéiens malgré votre temps partagé à Epinal. A **Marion, Hélène et Mickaël**, j'espère continuer à vous croiser et à profiter de votre bonne humeur.

A la promotion d'après. A **Anaïs**, à qui je présente mes excuses pour tous ces muffins au 4B, je ne sais reconforter que de cette manière, **Pauline** qui me fait hurler de rire quand j'entends ses histoires, particulièrement celles sur les méduses joufflues, **Salomé**, avec qui j'ai réalisé le parcours du combattant de l'année recherche et que j'ai vaccinée avec la petite aiguille, **Inès**, toujours partante pour bien rire, une qualité indispensable de mon point de vue, **Lysianne**, qui va devenir maman et à qui je souhaite plein de bonheur (et de courage), **Chloé**, calme et posée, même si au fond d'elle, elle est stressée ! et **Gabriel**, à l'arrivée improbable dans notre spécialité mais sans aucun regret.

Aux plus jeunes enfin, **Jason** (n'oublie pas de manger et de rentrer chez toi, le boulot peut toujours attendre un peu), **Sarah, Armand, Amaury, Pauline et Marian, Clélia, Guillemette, Hajar, Louisa, et Justine**.

Travailler avec vous fut un plaisir et (trop) souvent un réconfort.

A mes co-internes de Metz, **Valentine, Alexandra, Gaëlle et Benita**. Semestre un peu étrange mais dont je garde de très bons souvenirs grâce à votre bonne humeur et votre humour. De plus, j'y ai rencontré des amies.

Aux co-internes rencontrées dans les labos, **Imane et Emma**. Nous nous sommes posées des tas de questions, et finalement n'avons pas eu trop de mal à y répondre. Si la recherche ressemble à nos discussions animées et à nos parties de rire, je veux bien signer tout de suite.

A toute **l'équipe du service de MPR de Golbey**. Travailler avec vous fut une grande leçon d'humanité, de compassion et il faut bien le dire, de franche rigolade. C'est un tout autre monde que vous m'avez fait découvrir.

A **Corentine, Cathy et Lisiane**. Vous m'avez accueillie à bras ouvert dans le monde de la microbiologie. Vous m'avez appris le raisonnement scientifique, la rigueur, la découverte. Réaliser mon stage de master 1 auprès de vous m'a conforté dans mon souhait de recherche et je vous en remercie.

A **Gabriela, Claire, Fabienne, Agnès, Marc, Emilien, Caroline et Yoan, et par extension à toute l'équipe du CIC-IT et IADI, et bien sûr M Feiblinger**. Ce stage fut une véritable aventure et parfois (souvent) un voyage en terre inconnue. Nous ne parlons assurément pas le même langage mais vous avez fait de votre mieux pour me guider et m'enseigner votre savoir, avec gentillesse et, bien sûr, une bonne dose d'humour. Vous avoir à mes côtés pour Emocrises est une véritable chance.

Aux **équipes soignantes** du CHRU, 2C-3C, 4B, 3A-5C, HDJ et épileptologie. Vous faites un métier incroyablement difficile mais vous êtes toujours souriantes, humaines et attentionnées. Et malgré votre manque cruel de temps et de moyens, vous avez toujours pris le temps d'échanger avec moi, et (très) souvent de m'aider.

A tous ceux que j'ai oublié de remercier. Ne m'en veuillez pas, j'étais stressée.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	3
I. <u>Première partie : Etat des connaissances actuelles</u>	5
1) <u>Epilepsie et cognition</u>	5
a. Définition de l'épilepsie et épidémiologie des troubles cognitifs.....	5
b. Effet des traitements antiépileptiques.....	7
i. Traitements médicamenteux.....	7
ii. Traitement chirurgical.....	9
c. Localisation de la zone épileptogène.....	10
d. Facteurs psychiatriques.....	11
e. Rôle des activités épileptiques.....	12
i. Crises.....	12
ii. Status epilepticus.....	13
iii. Activités épileptiques intercritiques (AEI).....	14
2) <u>Mémoire visuo-spatiale et hippocampe</u>	17
a. Présentation des concepts de mémoire et de navigation spatiale.....	17
b. L'hippocampe : acteur majeur de la mémoire visuo-spatiale	18
c. La mémoire épisodique visuo-spatiale chez les patients épileptiques	20
3) <u>Sommeil et mémoire</u>	22
a. Architecture normale du sommeil chez l'Homme.....	22
b. Consolidation mnésique au cours du sommeil.....	23
c. Support électrophysiologique de la consolidation mnésique au cours du sommeil	24
4) <u>Epilepsie et sommeil</u>	26
5) <u>Problématique</u>	27
II. <u>Deuxième partie : Etude Clinique</u>	29
1) <u>Introduction</u>	29
2) <u>Material and Methods</u>	31
a. Patients.....	31
b. Neuropsychological paradigm.....	31
c. EEG recording.....	32
d. Sleep analyses.....	34
i. Detection of hippocampal sleep spindles.....	34
ii. Hippocampal spikes detection.....	35

e. Statistical analyses.....	36
3) <u>Results</u>	37
a. Studied population.....	37
b. Neuropsychological data.....	37
c. Sleep analysis.....	38
d. Hippocampal spindles and spikes.....	39
e. Correlation analysis.....	39
4) <u>Discussion</u>	41
III. <u>Troisième partie : Conclusion</u>	45
1) <u>Population étudiée</u>	45
2) <u>Données comportementales</u>	46
3) <u>Etude de corrélation entre figures électrophysiologiques et performances cognitives</u>	49
4) <u>Limites de ce travail</u>	52
5) <u>Conclusion</u>	54
<u>Bibliographie</u>	55
<u>Annexes</u>	65

LISTE DES ABREVIATIONS

AED : Anti-Epileptic Drugs

AEI : Activités Epileptiques Intercritiques

BOLD : Blood-Oxygen-Level Dependent

CA : Cornu Ammonis

EEG : Électroencéphalogramme

ELT : Epilepsie du Lobe Temporal

IED : Interictal Epileptic Discharges

ILAE : International League Against Epilepsia

IQ : Intellectual Quotient

IR : Interquartil Range

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

LTP : Long-Term Potentiation

TLE : Temporal Lobe Epilepsy

NDDI-E : Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy

NREM : Non-Rapid Eye Movement

PLT : Potentialisation à Long Terme

PRI : Perceptual Reasoning Index

QI : Quotient Intellectuel

RAVLT : Rey Auditory-Verbal Learning Task

REM : Rapid Eye Movement

SEEG : StéréoElectroEncéphaloGraphie

STAI-A : State-Trait Anxiety Inventory-A

TMS : Transcranial Magnetic Stimulation

VCI : Verbal Comprehension Index

WAIS-RC : Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised by China

WMS MQ : Wechsler Memory Scale-Memory Quotient

WMS-R : Wechsler Memory Scale-Révisée

WMS-IV : Wechsler Memory Scale-IVème édition

I. Première partie : Etat des connaissances actuelles

1) Epilepsie et cognition

a. Définition de l'épilepsie et épidémiologie des troubles cognitifs

En 2005 puis en 2014, l'International League Against Epilepsy (ILAE) proposait une nouvelle définition de l'épilepsie. Cette définition avait le mérite de ne plus considérer l'épilepsie seulement comme la prédisposition à présenter des crises, mais de prendre en compte ses conséquences biologiques, **cognitives**, psychologiques et sociales (1,2).

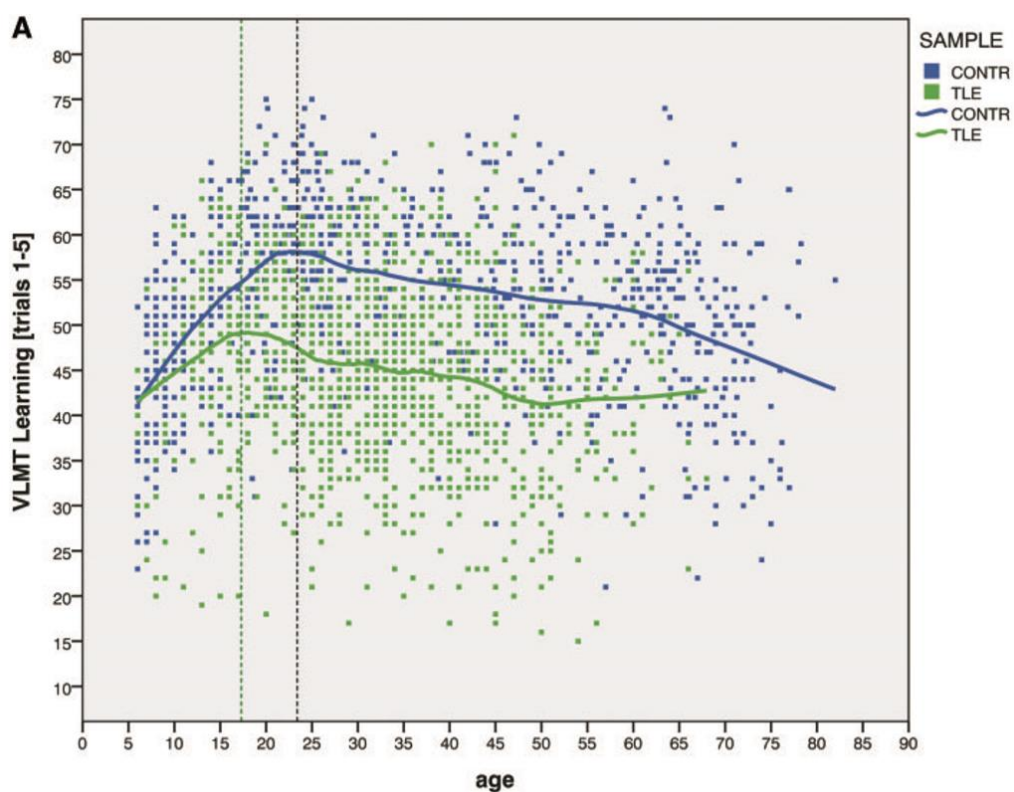
Parmi ces conséquences cognitives, l'une des plaintes les plus fréquemment rencontrées en pratique clinique est celle des troubles mnésiques. Sous cette appellation, se cache un vaste panel de déficits, tout aussi variable que la pathologie épileptique elle-même. De fait, il est difficile d'estimer la prévalence de ces troubles en l'absence d'étude épidémiologique spécifique à grande échelle. Cependant, en 2012, l'étude publiée par Witt et Helmstaedter rapportaient les résultats neuropsychologiques de 247 patients épileptiques nouvellement diagnostiqués et non traités. Ils démontraient que **47,8% d'entre eux présentaient une diminution des performances en mémoire verbale** et 49,4% des difficultés attentionnelles et exécutives. L'autre point intéressant de cette étude est que la moitié des patients mésestimaient l'existence de leur déficit (3).

Chez les patients présentant une épilepsie focale, deux facteurs sont reconnus comme prédictifs d'une atteinte cognitive et mnésique. Il s'agit d'abord d'un début précoce de la pathologie épileptique. Par exemple, en 2009, Kaaden et Helmstaedter retrouvait une association significative entre un début de la pathologie avant 14 ans et une diminution significative des performances en mémoire spatiale, visuelle et verbale chez des patients présentant une épilepsie du lobe temporal (4). De plus, en 2013, l'équipe de Korman *et al.* démontrait chez 57 patients épileptiques opérés qu'un début de l'épilepsie avant 2 ans était associé de manière indépendante avec un score de QI plus bas (5). Le deuxième facteur prédictif est corollaire du premier puisqu'il s'agit d'une durée de la maladie plus longue (6,7).

Néanmoins, l'évolution naturelle de ces troubles mnésiques est méconnue. La durée de la maladie étant reconnue comme un facteur de mauvais pronostic, il serait tentant de penser que ces troubles s'aggravent avec le temps. Mais cette hypothèse est contestée. En effet, certains travaux défendent l'idée d'une relative stabilité au fil du temps. Par exemple, l'étude pilotée par Helmstaedter et Elger et publiée en 2009 a comparé les performances cognitives de 1156 patients porteurs d'une épilepsie du lobe temporal (ELT), âgés de 6 à 70 ans, par rapport à 1000

volontaires sains. Cette étude n'est pas longitudinale mais elle a mis en évidence que les patients épileptiques présentaient un pic d'apprentissage plus précoce et moins élevé en mémoire verbale que les volontaires sains. Mais la courbe d'évolution des performances en mémoire verbale en fonction de l'âge chez les patients épileptiques était parallèle à celle des volontaires sains. Ceci sous-entendrait que l'épilepsie, certes critique pour la cognition dans les premières années de vie, n'accélérerait en revanche pas le vieillissement cognitif (8).

Figure 1 : Courbe d'évolution des performances en mémoire verbale en fonction de l'âge chez les patients présentant une épilepsie du lobe temporal gauche (courbe verte) versus les sujets contrôles (courbe bleue). Selon Helmstaedter et Elger (8).



Au contraire, d'autres études argumentent en faveur d'une progression des troubles mnésiques, du moins pour une partie des patients. Ces travaux regroupent pour la plupart de faibles effectifs (environ 50 patients) et s'intéressent essentiellement au cadre de l'épilepsie du lobe temporal. Par exemple, l'étude d'Hermann *et al.* montre une aggravation des performances en mémoire verbale, en dénomination et dans les tests de fonctions exécutives chez environ 25% de patients épileptiques connus (9). Ces résultats sont également retrouvés dans une population de patients nouvellement diagnostiqués : à 5 ans, 38% d'entre eux présentent une aggravation du déficit en mémoire visuelle et verbale notamment (10). Malheureusement, ces

études n'ont pas identifié de facteurs pronostiques permettant de prédire quels patients s'aggravaient et lesquels resteraient stables.

Nous pouvons supposer que ces difficultés mnésiques peuvent impacter la vie personnelle et professionnelle. Dans la population épileptique pédiatrique, les conséquences sociales associées à ces troubles sont mieux connues que chez les adultes. En effet, les enfants épileptiques avec troubles cognitifs ont plus de difficultés psychosociales à l'âge adulte (moins de personnes mariées et parents que la population contrôle) que ceux sans troubles cognitifs (11). Dans la population adulte, une étude s'est intéressée aux conséquences sociales de l'épilepsie et notamment des troubles cognitifs. Celle-ci n'a pas montré de lien entre cognition et vie sociale. Cependant, la cognition a été évaluée par auto-questionnaire et il faut donc considérer ces résultats avec prudence (12).

Etonnamment, la présence de difficultés cognitives n'a pas forcément d'impact sur la qualité de vie des patients épileptiques (13,14). En fait, c'est plutôt la perception des patients de leur propre fonctionnement cognitif comme étant altéré qui semble associé à une médiocre qualité de vie (15,16). Cependant, cette perception peut être distordue par la présence d'une comorbidité dépressive associée et il faut donc rester prudent dans l'interprétation de ces résultats.

Les causes de ces troubles mnésiques et cognitifs font l'objet d'une abondante littérature. Ces troubles sont d'origine multifactorielle et à l'heure actuelle, nous pouvons en distinguer quatre : **les traitements anti-épileptiques, la localisation de la zone épileptogène, les comorbidités psychiatriques et les activités épileptiques.**

b. Effet des traitements antiépileptiques

i. Traitements médicamenteux

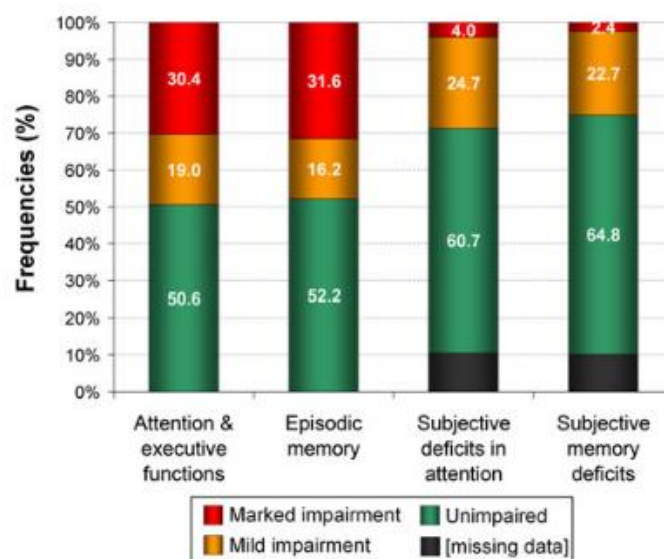
Les effets indésirables des traitements antiépileptiques sont souvent incriminés en premier lieu. A ce sujet, il est intéressant de noter que dans une étude de 1997, portant sur plus de 5000 patients épileptiques interrogés par questionnaire, environ la moitié d'entre eux rapportaient des difficultés de mémoire dans l'onglet « effets indésirables des traitements » (17). Aujourd'hui encore, cette association est rapportée par les patients en pratique clinique quotidienne et de nombreuses études ont démontré un impact, certes variable mais indéniable, de ces thérapeutiques sur la cognition (18–20). Cependant, ce serait une erreur de considérer

les traitements médicamenteux comme seuls responsables. En effet, plusieurs études ont démontré que des troubles cognitifs préexistaient à la mise en place de toute thérapeutique médicamenteuse.

En plus de l'étude déjà citée de Witt et Helmstaedter, d'autres travaux se sont intéressés à cette problématique. Par exemple, Äikiä *et al.* ont démontré que des patients nouvellement diagnostiqués d'une épilepsie du lobe temporal et non traités présentaient déjà une diminution des performances en mémoire verbale par rapport aux sujets sains (21). En 2010, l'équipe de Taylor *et al.* a étudié le bilan neuropsychologique de 155 patients épileptiques non traités *versus* 87 sujets contrôles. Les auteurs ont démontré une diminution significative des performances dans les subtests de mémoire verbale, de flexibilité mentale et de traitement d'information chez les patients épileptiques (22).

Les traitements médicamenteux anti-convulsivants contribuent probablement aux troubles cognitifs dans la population épileptique. Cependant, ce serait une erreur de les rendre seuls responsables.

Figure 2 : Pourcentage des patients épileptiques nouvellement diagnostiqués non traités présentant des troubles cognitifs. Selon Witt et Helmstaedter (3).



ii. Traitement chirurgical

L'ablation chirurgicale de la zone épileptogène est le traitement de choix des épilepsies focales pharmaco-résistantes. Elle est nécessairement précédée d'un bilan pré-chirurgical visant à éliminer tout risque de séquelles post-opératoires inacceptables (déficit moteur, aphasie, ...). Elle n'est cependant pas dénuée de conséquences sur le plan cognitif, variables selon la zone enlevée, la technique chirurgicale et le profil cognitif pré-opératoire.

Dans l'épilepsie du lobe temporal médian, les conséquences cognitives les plus étudiées sont les fonctions langagières et la mémoire épisodique. Dans un article publié en 2016, l'équipe de Giovagnoli *et al.* rapporte de manière prospective les résultats de tests langagiers avant et après chirurgie de 106 patients. Contrairement aux idées reçues, ces résultats montrent une amélioration des performances à 5 ans sur les tests de dénomination chez 31% des patients opérés d'une épilepsie du lobe temporal gauche et 71% des patients opérés d'une épilepsie du lobe temporal droit (23). Cette amélioration était associée notamment avec l'état cognitif antérieur (niveau scolaire, score pré-chirurgical), une moindre fréquence des crises post-opératoires et un nombre moins élevé de traitements anti-épileptiques. De même, les performances moyennes à 5 ans des tests de fluence verbale se sont améliorées, là aussi en lien avec l'état cognitif antérieur.

Concernant la mémoire, Sherman *et al.*, ont effectué une revue de la littérature en 2011. En mettant en commun les résultats mnésiques post-chirurgicaux, ils ont montré que selon la modalité mémorielle et la latéralité de la chirurgie, les patients pouvaient perdre ou au contraire gagner en performance. Dans la modalité verbale, 44 % des patients opérés à gauche et 20% des patients opérés à droite déclinaient en post-opératoire. Au contraire, respectivement 7 et 14% d'entre eux s'amélioraient. Dans la modalité visuelle, 23% des patients opérés à droite et 21% des patients opérés à gauche déclinaient tandis que, respectivement, 10% et 15% d'entre eux s'amélioraient (24). Fait intéressant, cette revue rapporte également des résultats sur l'attention et les fonctions exécutives. Ceux-ci sont moins nombreux mais là encore, les patients peuvent s'aggraver ou encore s'améliorer en post-opératoire qu'ils soient opérés à droite ou à gauche.

Cependant, l'impact de la chirurgie ne peut pas être correctement évalué sans prendre en compte son succès ou au contraire son échec. Ainsi, une étude publiée par Helmstaedter *et al.* a démontré que le contrôle des crises était un facteur prédictif de l'amélioration des performances cognitives en post-opératoire (25).

Les études s'intéressant aux conséquences cognitives de la chirurgie du lobe frontal sont plus contradictoires. L'une rapporte une aggravation chez près de la moitié des patients dans de multiples domaines (QI, attention, langage, vitesse de traitement de l'information, fonctions exécutives, mémoire épisodique verbale et visuelle). Ces résultats n'étaient pas en lien avec le côté de la chirurgie ou le site de la résection mais étaient associés avec de meilleures performances pré-opératoires, l'absence de malformation visible, un âge plus élevé au moment de la chirurgie, et un résultat médiocre en terme de fréquence des crises (26). Une autre en revanche, suggère au moins une stagnation voire une amélioration des performances en post-opératoire (27).

Dans le cortex postérieur, une seule étude a rapporté les conséquences cognitives dans la population adulte. Celle-ci rapporte les résultats de 28 patients et ne montre aucune différence significative entre tests pré et post-opératoires à 6 mois (échelle de QI verbal et de performance) (28). Mais cette étude est réalisée sur un échantillon modeste, ne s'intéresse qu'à l'échelle de QI et est rétrospective.

Il n'existe pas d'étude comparant les performances cognitives avant et après chirurgie insulaire.

Le traitement chirurgical peut donc impacter sur la cognition et notamment la mémoire épisodique. Le résultat cognitif dépend de l'état cognitif antérieur mais une relation claire entre localisation de la résection et déficit post-opératoire n'est pas toujours franche. En revanche, le succès de la chirurgie sur les crises a un impact certain, ce qui suggérerait un impact négatif des crises sur le devenir cognitif.

c. Localisation de la zone épileptogène

La localisation de la zone épileptogène semble être une autre piste prometteuse. En effet, selon un concept d'adéquation fonctionnelle, il paraît logique que les difficultés cognitives soient en rapport direct avec les aires et les fonctions impliquées. L'exemple le plus connu et le plus robuste est sans conteste celui de l'épilepsie du lobe temporal mésial gauche. Ce syndrome est notamment caractérisé par un déficit en mémoire épisodique verbale, largement étudié au cours des dernières décennies. D'autres études plus modestes ont démontré que les épilepsies postérieures se caractérisaient par des difficultés en tâches visuo-spatiales et visuo-constructives (29,30). Cependant, ces déficits ne sont pas sélectifs. En effet, les patients

présentant une ELT gauche présentent également des troubles des fonctions extra-temporales, telles des dysfonctions exécutives (31).

De plus, les patients présentant une épilepsie généralisée présumée d'origine génétique présentent également des troubles cognitifs. En effet, une méta-analyse de 2014 a analysé les performances cognitives dans l'épilepsie absence de l'enfant, l'épilepsie myoclonique juvénile, l'épilepsie avec crises généralisées tonico-cloniques et autres épilepsies généralisées idiopathiques. Elle rapporte une diminution significative par rapport aux contrôles dans de multiples domaines, notamment le score de QI, la mémoire à long terme, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire de travail, les capacités visuo-spatiales et les fonctions exécutives (32).

Malgré des profils cognitifs spécifiques selon la localisation de la zone épileptogène, la présence ou non d'une zone épileptogène focale n'est donc pas un facteur explicatif suffisant.

d. Facteurs psychiatriques

De même, la présence de comorbidités psychiatriques est associée à de moins bonnes performances cognitives. Les troubles anxieux et dépressifs actifs (c'est-à-dire présents dans les 12 derniers mois) sont parmi les comorbidités psychiatriques les plus fréquentes dans la population épileptique. Ils concernent respectivement 12.8% (33) et 23.1% (34) des patients.

Or ces deux troubles peuvent impacter sur la fonction cognitive. Dans une étude publiée en 2016 et portant sur 200 patients, l'équipe de Tedrus *et al.* a démontré que 26 d'entre eux présentaient un score NDDI-E supérieur à 15, suggérant un épisode dépressif. Or cet événement était significativement associé avec une diminution de leurs performances en fluences catégorielles par rapport aux patients épileptiques non dépressifs (35). La même diminution de performance a été ensuite retrouvée chez les patients présentant un trouble dysphorique interictal (36). Enfin, en 2001, l'équipe de Paradiso *et al.* a démontré chez 70 patients porteurs d'une épilepsie du lobe temporal, que ceux présentant une dépression obtenaient des performances significativement plus basses en mémoire verbale et visuelle notamment (37).

Pour ce qui est de l'influence des troubles anxieux, la littérature est plus controversée. Chez 40 patients épileptiques, Kampf, Walter et Rösche n'ont pas montré de corrélation

significative entre les performances cognitives et le score au STAI-A, conçu pour dépister un trouble anxieux généralisé (12). Mais dans une autre population, celle de patients porteurs d'une épilepsie du lobe temporal âgés de plus de 60 ans, il existait une corrélation négative entre le score au STAI-A et les performances en mémoire visuelle (38).

La présence d'un trouble de l'humeur peut donc influencer les performances cognitives. En revanche, l'implication des troubles anxieux sur la cognition n'est pas formellement démontrée.

e. Rôle des activités épileptiques

i. Crises

Les crises pourraient également jouer un rôle dans les troubles cognitifs. Outre les symptômes ictaux (rupture de contact, sensation de déjà vu, pensée forcée, syndrome frontal, troubles phasiques, etc...) donc l'impact est immédiatement visible et la récupération totale en interictal, la répétition des crises pourrait participer à l'installation de troubles cognitifs. Et plus exactement leur fréquence.

Chez les patients porteurs d'une épilepsie du lobe temporal, une haute fréquence des crises pourrait être un facteur associé à de moindres performances cognitives. C'est le résultat démontré par l'équipe de Hendricks *et al.* sur 192 patients (39). En effet, une fréquence de plus de 50 crises focales ou plus de 10 crises généralisées par an était significativement associée à de moins bonnes performances notamment en attention et en mémoire verbale. Ces résultats ont été confirmés dans une étude portant sur 71 patients. Ceux présentant des crises hebdomadaires avaient de moins bonnes performances dans les tests de mémoire verbale, non verbale et autobiographique en comparaison avec ceux présentant des crises mensuelles (40). Cette hypothèse est également confortée par l'amélioration des performances cognitives en post-chirurgicale dès lors que les patients sont libres de crise (25).

Mais là encore, il existe des études infirmant ces propos. Elles ont été réalisées chez de plus petits effectifs. L'une publiée en 2014 compare les performances cognitives entre des patients présentant au moins une crise par mois (groupe à fréquence élevée) et ceux présentant maximum 3 crises par an (groupe à fréquence rare). Entre les deux groupes, les auteurs n'ont montré aucune différence sur les tests en mémoire verbale et visuelle et le QI (41). Dans d'autres travaux datant de 2017, 41 patients (dont 14 présentant une épilepsie extra-temporale) ont été

testés en mémoire verbale et visuelle. Les auteurs n'ont pas démontré d'impact significatif de la fréquence des crises sur la présence ou non d'un oubli accéléré. Cependant, les deux groupes avaient une fréquence respective de 48.7 et 32.5 crises/an, soit plus d'une crise par mois (42).

Sur la base des études précitées, nous pouvons déduire que la fréquence des crises peut avoir un impact sur les performances cognitives, dès lors qu'elle est plus élevée que mensuelle. Par ailleurs, une liberté totale de crise a un impact cognitif sur la cognition en post-chirurgical.

ii. Status epilepticus

Les états de mal épileptiques généralisés ont un pronostic dramatique en terme de survie. Chez l'adulte, elle s'échelonne entre 2 à 40% selon les études (43). L'impact cognitif en revanche est moins bien connu. En effet, la plupart des études pronostiques utilisent des échelles fonctionnelles telles que la Glasgow Outcome Scale ou le score de Rankin modifié.

Sur des modèles cellulaires, une étude a démontré une corrélation significative entre durée d'activités épileptiques de haute fréquence (simulant un état de mal) et intensité de la perte neuronale (44). Mais cette corrélation n'a été retrouvée qu'à partir de 3 heures de durée. Or, si la durée de l'état de mal est reconnue comme un critère pronostique dans la population pédiatrique (43), ceci n'a pas été démontré dans la population pédiatrique.

Chez l'Homme, une seule étude rapporte les performances antérieures à la survenue de l'état de mal et les compare aux données postérieures à cet événement (entre 2 et 6 ans). Publiée en 2005 par Adachi *et al.*, elle rapporte une absence de différence sur l'échelle d'intelligence, suggérant que les états de mal ne provoquent pas de déclin intellectuel. Ces résultats sont plutôt étonnants mais il faut rappeler que l'étude portait sur un nombre très restreint de patients (15 patients inclus) et ne disposait pas de données plus fines concernant la mémoire (45).

En ce qui concerne les états de mal focaux, la littérature est encore moins fournie. Une étude datant de 1995 rapportait le devenir de 10 patients ayant présenté un état de mal « partiel complexe » selon l'ancienne nomenclature. 3 d'entre eux décédèrent de cet état de mal. Parmi les 7 survivants, tous présentaient des troubles mnésiques ou cognitifs, de modérés à sévères (46). Là encore, cette étude est limitée par le petit nombre de patients inclus. De plus, leur état cognitif antérieur était inconnu.

A l'heure actuelle, dans la population adulte, il n'existe pas d'arguments formels pour relier état de mal et déclin cognitif.

iii. Activités épileptiques intercritiques (AEI)

Enfin, il ne faut pas oublier les facteurs électrophysiologiques, notamment les activités épileptiques inter-critiques (47,48), définies comme des figures électrophysiologiques de nature épileptique mais asymptomatiques sur le plan clinique. A ce jour, leur impact sur la cognition reste encore controversé. Si elles semblent franchement délétères dans des syndromes très particuliers (par exemple le syndrome des Pointes-Ondes Continues du Sommeil), leur impact est moins clair par ailleurs.

Les premières études publiées sur le sujet concernent la population pédiatrique, particulièrement vulnérable aux troubles cognitifs et à leur impact futur. Chez 28 enfants atteints d'épilepsie avec pointes centro-temporales, dite « bénigne », une diminution significative entre les scores académiques et comportementaux était corrélée à la fréquence des pointes lors du sommeil et notamment lors de la 1^{ère} heure (49). Dans des études s'intéressant à des enfants porteurs de tout type d'épilepsie, une haute fréquence de décharges intercritiques était associée à de moins bonnes performances cognitives (50,51). Enfin, chez 103 enfants présentant une épilepsie focale lésionnelle, la haute fréquence des AEI durant la veille et le sommeil était associée avec la diminution du score de QI total et de QI verbal (52).

En modèle animal, nous pouvons citer deux études. Dans l'étude de Kleen *et al.*, 14 rats mâles ont été implantés en intra-hippocampique puis testés en mémoire de travail (Delayed-match-to-sample task). Or les pointes intercritiques survenant pendant le rappel étaient associées à une moindre performance (53). De même, dans l'étude de Shatskikh *et al.*, des rats ont également été implantés dans le CA1 (Cornu Ammonis 1) et des pointes étaient provoquées par stimulation intra-hippocampique, durant la veille ou le sommeil selon les tâches. Or, ces pointes provoquaient de moins bonnes performances dans la Water Morris Task et le Radial Eight-Arm Task, toutes deux tâches de mémoire spatiale (54).

Chez les patients adultes, 67 patients épileptiques toutes causes, ont été testés par l'échelle de QI WAIS-RC et l'échelle de mémoire, WMS MQ. Il existait une différence significative des performances en fonction de la fréquence des AEI, inférieure ou supérieure à 10% du temps enregistré en veille (55). De même, chez des patients épileptiques explorés par

sEEG, les performances en mémoire de travail étaient corrélés négativement aux performances (56–58). Or, les AEI avaient plus d'impact si elles survenaient durant le rappel ou l'encodage et surtout en dehors de la zone épileptogène, soit dans l'hippocampe sain. Celui-ci correspond à une zone de propagation extrêmement fréquente en cas d'épilepsie temporale interne controlatérale. D'autres études ont démontré en mémoire de travail spatial, la même relation entre AEI hippocampiques, notamment gauche, et diminution des performances a été retrouvée (59). Enfin, la présence d'AEI sur l'EEG de scalp, et notamment pendant le sommeil lent, était corrélée négativement à l'efficacité générale chez 167 patients (60).

Nous pourrions donc conclure que les activités épileptiformes intercritiques perturbent le bon fonctionnement de la mémoire. En effet, il semble exister un effet de causalité chez l'animal et dans des syndromes épileptiques très particuliers entre AEI et cognition. En dehors de ces cadres, les études qui ont démontré un tel lien sont hétérogènes en terme de méthodologie et il faut donc rester prudent quant à l'interprétation de ces données.

Figure 3 : Illustration tirée de la revue d'Elger et al. (61), illustrant les différents facteurs influençant la cognition dans la population épileptique.

Morphological factors
(largely irreversible)

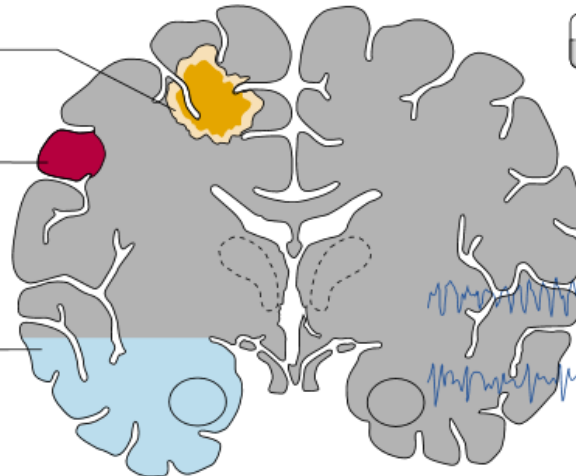
Clinical and demographic features
Age at onset
Lateralisation or topography of epileptogenic area
Duration of epilepsy
Sex

Functional factors
(largely reversible)

Potentially progressive lesions
(eg, tumour, encephalitis,
paraneoplastic lesions)

Broadly stationary lesions
(eg, HS, FCD,
post-traumatic lesions)

Epilepsy surgery



Antiepileptic drugs

Psychiatric
comorbidity

Seizures

Interictal epileptic
discharges?

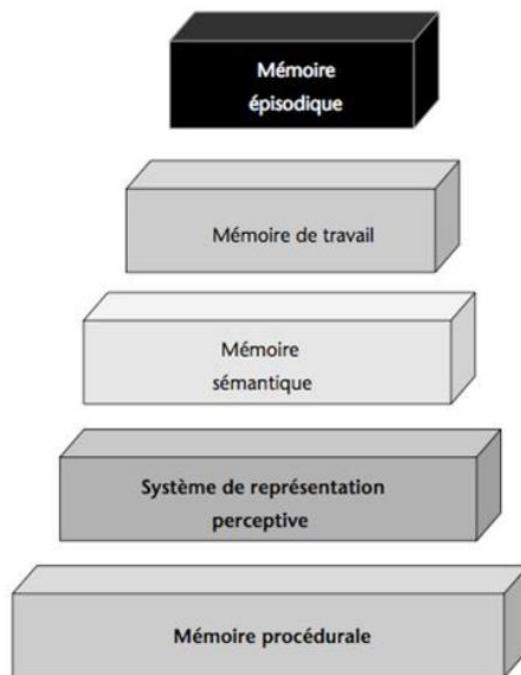
Les troubles mnésiques font donc partie intégrante de la pathologie épileptique et sont d'origine multifactorielle (âge de début de la maladie, comorbidités psychiatriques, activités épileptiques intercritiques, localisation de la zone épileptogène, etc.).

2) Mémoire visuo-spatiale et hippocampe

a. Présentation des concepts de mémoire et de navigation spatiale

Sous le terme unique de « mémoire », se cache une multitude de concepts et de modèles neuropsychologiques. La mémoire épisodique en particulier, est définie comme la mémoire des épisodes de la vie du sujet, situés dans leur contexte spatio-temporel mais aussi émotionnel. Selon le modèle de Tulving de 1995, la mémoire épisodique serait la mémoire la plus évoluée sur le plan phylogénétique, et celle qui serait acquise le plus tardivement dans le développement de l'enfant (62). Cette mémoire épisodique peut ensuite être divisée en sous-ensembles, selon la modalité dans laquelle les souvenirs sont encodés, par exemple la mémoire épisodique visuo-spatiale.

Figure 4 : Modèle de Tulving et al (62). Illustration provenant de Martins, Guillery-Girard et Eustache (63).



La mémoire épisodique visuo-spatiale est la mémoire qui est mise en jeu pour s'orienter dans l'espace et donc mémoriser des itinéraires. Ces mêmes itinéraires servent ensuite à orienter le déplacement, ce qui donne le concept de navigation spatiale, c'est-à-dire la détermination puis le maintien d'une trajectoire. Schématiquement, la navigation est dite allocentrique si le sujet se sert « d'objets », au sens cognitif du terme, comme référentiel (« le stylo vert est devant l'ordinateur »), ou est dite égocentrique si le sujet en lui-même sert de référentiel (« Le stylo vert est à ma droite ») (64). La navigation spatiale allocentrique serait liée au lobe temporal mésial et notamment à l'hippocampe. En revanche, la navigation égocentrique, très liée au

concept de schéma corporel, est considérée classiquement comme sous-tendue par les régions associatives pariétales et notamment le cortex pariétal postérieur (65). Cependant, de récents travaux, montrent que les navigations égo et allocentrique font appel à des réseaux beaucoup plus vastes (66,67).

b. L'hippocampe : acteur majeur de la mémoire visuo-spatiale

Depuis la publication du cas de H.M en 1957 par le neurochirurgien William Scoville et la neuropsychologue Brenda Miller mettant en lumière le rôle fondamental de l'hippocampe dans la mémoire épisodique, la mémoire et la navigation spatiale ont fait l'objet de très nombreuses recherches. Les travaux fondamentaux remontent à 1971. L'équipe d'O'Keefe et Dostrovsky implantèrent des rats dans les régions hippocampiques (CA1, CA4 et gyrus denté) et démontrèrent la présence de cellules déclenchant des potentiels d'action lorsque le rat se trouvait dans une partie spécifique de l'espace. Ces cellules furent nommées place cells ou cellules de lieu (68). L'existence de ces cellules sous-entend l'existence d'une véritable carte mentale au sein même de l'hippocampe. Bien sûr, leur présence seule ne suffit pas pour conclure que l'hippocampe joue un rôle dans la mémoire visuo-spatiale. Cependant, c'est un indice majeur qui a conduit à la réalisation de très nombreuses études, tant chez l'homme que chez l'animal, afin de déterminer le rôle exact de l'hippocampe.

En modèle animal, l'équipe de Lenck-Santini *et al.* ont implanté 12 rats en hippocampiques puis les ont testés en mémoire spatiale à l'aide d'une tâche d'alternance dans un labyrinthe en Y. Ils ont ensuite manipulé les champs de tir des cellules de lieu afin que ceux-ci ne correspondent plus au labyrinthe. Ils ont alors observé une diminution des performances lors de l'épreuve du labyrinthe, démontrant ainsi que l'hippocampe, et les cellules de lieu en particulier ont un rôle clé dans la mémoire spatiale (69).

D'autres méthodologies ont été utilisées. Chez le rat, l'équipe de Morris *et al.* a inclus 31 rats, dont 10 ont eu des lésions hippocampiques totales et 8 contrôles. Les rats qui présentaient des lésions hippocampiques totales réalisaient de moins bonnes performances dans la tâche de mémoire spatiale Water Morris Task (70). De même, Broadbent *et al.* a recruté 92 rats divisés en deux groupes : contrôles ou avec lésion hippocampique de taille variable. Les rats présentant des lésions supérieures à 30% du volume total de l'hippocampe présentaient de moins bonnes performances en tâche de mémoire spatiale (71). Chez le singe rhésus, l'équipe

de Blue *et al.* a étudié les performances en mémoire spatiale allocentrique (Visual-Paired-Comparison-Object-in-Place) et égocentrique (Visual-Paired-Comparison-Spatial-Location) chez 6 contrôles et 5 singes avec des lésions hippocampiques néo-natales. Ils ont montré que la mémoire spatiale égocentrique se développait plus précocement qu'en modalité allocentrique. De plus, le développement de la mémoire spatiale égocentrique était repoussée chez les singes lésés tandis que la modalité allocentrique n'émergeait pas à l'âge adulte comparée aux singes contrôles (72). Chez l'homme, une étude notamment a démontré le rôle de l'hippocampe. Vingt-huit patients présentant une épilepsie du lobe temporal droit pharmacorésistante ont été recrutés. Quinze d'entre eux présentaient une sclérose hippocampique. Or, ceux-ci présentaient de moins bonnes performances, entre autres, en visualisation spatiale. Ces déficits ne s'amélioraient pas après chirurgie (73).

En IRM structurelle et fonctionnelle, les différentes études montrent également un lien solide entre l'hippocampe et la mémoire spatiale. Cependant, si l'hippocampe gauche est relié de manière robuste à la mémoire verbale (74), les résultats sont plus disparates pour la mémoire spatiale et l'hippocampe droit. Ainsi, dans l'étude de Maguire *et al.* qui s'est intéressée au volume hippocampique chez les chauffeurs de taxis londoniens, les auteurs trouvèrent une corrélation positive entre le volume hippocampique postérieur et la durée de carrière en tant que chauffeur de taxi (75). Bien plus tard, l'équipe d'Ezatti *et al.* recruta 115 patients, âgés de plus de 70 ans, non déments. Ceux-ci devaient effectuer des tests de mémoire verbale (Free and Cued Selective Reminding Test de la WMS-R) et spatiale (dot memory task). Or, leurs performances en mémoire spatiale étaient positivement corrélées au volume hippocampique droit (76). En IRM fonctionnelle, l'équipe de Lee *et al.* a recruté 22 sujets sains, droitiers. Ceux-ci étaient entraînés à une tâche de navigation spatiale avec reconnaissance d'objets familiers *versus* objets nouveaux. La tâche de navigation spatiale activait l'hippocampe droit et l'intensité du signal BOLD était corrélée positivement à cette activation (77).

Cependant, cette latéralisation n'a pas été retrouvée dans la méta-analyse de Kühn et Gallinat, portant sur l'IRM fonctionnelle avec tâche de mémoire spatiale, soit 51 études en tout. La conclusion de cette méta-analyse indique que l'encodage en mémoire spatiale est plutôt corrélé à l'activation de l'hippocampe postérieur et le rappel plutôt corrélé à l'activation de l'hippocampe droit. Le rappel immédiat est quant à lui plutôt corrélé à l'activation des régions postérieures (queue de l'hippocampe droit et gyri parahippocampiques) tandis que le rappel différé est corrélé à l'activation du corps hippocampiques droit et des gyri parahippocampiques (78).

L'hippocampe est donc un des substrats anatomiques de la mémoire et de la navigation spatiale. Cependant, les travaux ne démontrent pas de manière formelle une latéralisation de cette fonction.

c. La mémoire épisodique visuo-spatiale chez les patients épileptiques

Dans la population épileptique, il existe des déficits en mémoire visuo-spatiale. Dans l'étude publiée par Cánovas *et al.*, 25 patients présentant une épilepsie du lobe temporal mésial pharmaco-résistante et 25 sujets contrôles ont réalisé une tâche de navigation spatiale. Or les patients présentaient de moins bonnes performances que les sujets contrôles (79). Dans une autre étude publiée en 2013, les auteurs ont testé 47 patients porteurs d'une épilepsie du lobe temporal. Les patients devaient réaliser une tâche de mémoire spatiale allocentrique ce qui a permis de les diviser en deux groupes. De moins bonnes performances étaient significativement associées avec un QI plus faible, un début de la maladie plus précoce et une durée de la maladie plus longue (80). Cependant, ce déficit n'est pas spécifique de l'épilepsie du lobe temporal. En effet, la mémoire spatiale a été testée chez des enfants présentant une épilepsie généralisée présumée d'origine génétique ou d'étiologie inconnue *versus* des sujets sains de même âge. Là encore, les enfants épileptiques présentaient de moins bonnes performances (81).

Dans les modèles animaux, des travaux publiés en 2018 ont étudié le lien entre épilepsie du lobe temporal, connectivité fonctionnelle en IRM de repos et mémoire spatiale chez le rat. Les rats du groupe épilepsie du lobe temporal passaient moins de temps à explorer les objets dans une nouvelle localisation comparés aux rats contrôles, ce qui sous-entendrait un déficit en mémoire spatiale. Les rats bénéficiaient ensuite d'une IRM fonctionnelle de repos. En utilisant une analyse en composantes indépendantes, les auteurs ont défini un réseau hippocampique (hippocampe, thalamus, cortex rétro-splénial, cortex moteur et sensitif). Or, ils ont démontré que la connectivité fonctionnelle entre ce réseau et l'hippocampe dorsal et antérieur était diminuée chez les rats du groupe épilepsie du lobe temporal par rapport aux rats contrôles. De plus, la diminution de cette connectivité fonctionnelle était corrélée positivement avec de moindres performances en tâche de mémoire spatiale (82)

La mémoire visuo-spatiale est donc en partie soutenue par l'hippocampe, sans latéralisation clairement déterminée. Les patients épileptiques, notamment ceux

présentant une épilepsie du lobe temporal mésial, ont des troubles mnésiques en mémoire visuo-spatiale.

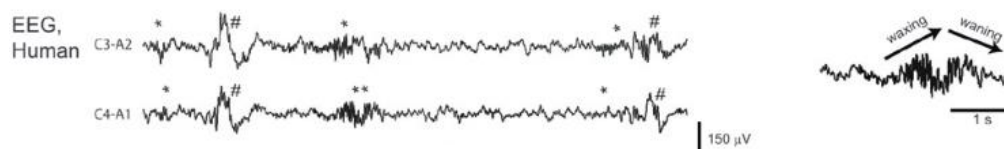
3) Sommeil et mémoire

a. Architecture normale du sommeil chez l'Homme

Chez l'Homme, le sommeil physiologique peut être subdivisé en 4 stades : le sommeil lent ou NREM (Non Rapid Eye Movement), côté de 1 à 3 selon la profondeur du sommeil, et le sommeil paradoxal ou REM (Rapid Eye Movement). Ces stades sont tous caractérisés par leurs aspect en EEG de surface (83).

Le stade N2 en particulier est caractérisé par la présence de figures nommées fuseaux de sommeil ou spindles. Ceux-ci peuvent également être retrouvés dans le stade N3 où ils se superposent aux ondes lentes delta. Selon l'American Academy of Sleep Medicine, ces fuseaux sont d'allure arciforme, de fréquence comprise entre 9 et 16Hz et d'une durée minimale de 0.5s. Sur l'EEG de surface, les fuseaux sont visibles de manière maximale dans les dérivations centrales et sont souvent accompagnés d'autres figures nommées complexes K. Sur le plan physiologique, la baisse de l'inhibition aminergique de la veille permettrait l'émergence de bouffées de potentiels d'activation des neurones GABAergiques des noyaux thalamiques réticulaires et périgéniculés (83). Ces bouffées de potentiels d'action activeraient ensuite les boucles thalamo-corticales, à l'origine des fuseaux de sommeil.

Figure 5 : Fuseaux hippocampiques (*) et complexes K (#) en EEG de surface, selon Lüthi, 2013 (84).



Cependant, ces fuseaux sont également détectables en intracrânien, notamment au niveau hippocampique. Dans une étude publiée par Andrillon *et al.*, 13 patients ont été explorés en sEEG. Chez ces patients, des fuseaux physiologiques ont pu être détectés en intra-hippocampique. Ceux-ci étaient plus fréquents si l'hippocampe était situé en dehors de la zone épileptogène. Par ailleurs, ils étaient plus volontiers associés avec des fuseaux détectés sur les électrodes implantées dans le lobe frontal (85). Dans une autre étude publiée par Carpentier *et al.* et portant sur 6 patients explorés en sEEG, des fuseaux typiques de sommeil ont également pu être enregistrés dans l'hippocampe. Ces fuseaux furent détectés non seulement au cours du sommeil N2 mais aussi N3. Leur bande de fréquence se situait principalement entre 11.5 et 16Hz (86).

Les fuseaux sont des figures caractéristiques du sommeil lent chez l'Homme. Ceux-ci peuvent être également enregistrés en intra-hippocampique où ils surviennent lors du stade N2 mais aussi N3.

b. Consolidation mnésique au cours du sommeil

La consolidation mnésique est définie comme le processus permettant de renforcer les traces mnésiques après leur acquisition initiale. Au cours des dernières années, il a été démontré que le sommeil est indispensable à ce phénomène.

Le design le plus simple pour asseoir cette idée est représenté par les études de privation de sommeil. Au cours de ce type d'étude, deux groupes de sujets réalisent une tâche cognitive, puis l'un des deux groupes est privé de sommeil. Le lendemain, les sujets réalisent la même tâche cognitive que la veille. Or ceux qui ont été privés de sommeil montrent inévitablement de moins bonnes performances cognitives. Ce type de résultats a été retrouvé en particulier dans les tâches mnésiques visuo-spatiales, chez l'Homme comme chez les modèles murins (87,88).

D'autres indices existent pour corroborer ces résultats. Ainsi, chez le rat, les cellules de lieu qui s'activent ensemble au cours d'une tâche d'exploration spatiale ont tendance à se réactiver ensemble durant le sommeil (89). Les auteurs n'ont pas exploré s'il existait une corrélation entre l'intensité ou la fréquence de cette réactivation et l'amélioration d'éventuelles performances cognitives. Mais ces résultats restent intéressants dans le sens où ils démontrent une réactivation des structures impliquées dans la mémoire spatiale au cours du sommeil. Chez l'Homme, des études en IRM fonctionnelle ont démontré le même type de résultats. Par exemple, l'équipe de Peigneux *et al.* a montré que dans la nuit suivant une tâche mnésique visuo-spatiale, les structures activées durant l'apprentissage se réactivaient durant le sommeil (notamment l'hippocampe). Or, l'intensité de cette activation au cours du sommeil était positivement corrélée à l'amélioration des performances lors du rappel suivant la nuit de sommeil (90).

De fait, la consolidation mnésique au cours du sommeil est actuellement définie par l'amélioration des performances entre deux tests identiques séparés par une nuit de sommeil. L'absence de consolidation décrite comme « un oubli accéléré » se définit quant à elle, comme l'absence d'amélioration de cette performance.

Il est admis que les deux catégories de sommeil, lent et paradoxal, sont nécessaires à la consolidation mnésique mais les mécanismes exacts de celle-ci restent encore méconnus. Plusieurs hypothèses existent, non exclusives. Celle du double processus (Dual Process Hypothesis) suppose que le sommeil N3 serait plutôt bénéfique à la mémoire déclarative (épisode et sémantique) tandis que le sommeil paradoxal serait davantage lié à la mémoire procédurale. Cette hypothèse, héritière du paradigme de moitié de nuit, ne prend malheureusement pas en compte le rôle du sommeil N2. Au contraire, l'hypothèse du traitement séquentiel (Sequential Hypothesis) postule que ce serait plutôt la succession des stades de sommeil qui permet une consolidation efficace (91).

Au final, le sommeil est indispensable à la consolidation mnésique. Les figures de sommeil sont le reflet de patterns de potentiels d'action très particuliers. Or, ces patterns ont très probablement un rôle fondamental dans l'homéostasie du sommeil et la consolidation mnésique.

c. Support électrophysiologique de la consolidation mnésique au cours du sommeil

De nombreux travaux ont investigué le rôle joué par les figures physiologiques du sommeil lent dans la consolidation mnésique. Leurs caractéristiques électriques (amplitude, fréquence) et leur co-occurrence avec d'autres figures semblent être liées avec une amélioration des performances cognitives. C'est le cas notamment des ondes lentes du sommeil N3 (92,93) mais aussi des rythmes hippocampiques (94,95).

La fréquence d'apparition des fuseaux en particulier semble être corrélée aux performances cognitives. Corrélation n'est pas causalité mais avec un peu d'extrapolation, nous pourrions supposer que plus les fuseaux sont nombreux au cours du sommeil, plus les performances cognitives sont améliorées. Cette corrélation significative a notamment été démontré pour des tâches verbales (96,97). Par ailleurs, une étude de 2013 a démontré une augmentation du nombre de fuseaux durant le sommeil diurne suite à l'ingestion de Zolpidem par rapport au placebo, et cette augmentation était faiblement mais significativement corrélée à l'amélioration des performances verbales (98). Des corrélations ont également été retrouvées pour des tâches motrices (99) et visuelles (100).. De plus, augmenter le nombre de fuseaux par stimulation magnétique transcrânienne améliore la performance motrice après le sommeil

(101–103). En revanche, ce lien n'a pas encore été démontré de manière robuste dans la mémoire visuo-spatiale.

En effet, en 2005, l'équipe de Clemens, Fabó et Halász publiaient les résultats d'une étude réalisée chez 15 volontaires sains. Ils démontraient que la fréquence des fuseaux de sommeil dans les dérivations pariétales à la suite d'une tâche visuo-spatiale était corrélée de manière positive aux performances au rappel différé. Cependant, la tâche utilisée était la figure de Rey-Osterrieth. S'il est vrai que ce test explore la mémoire spatiale, il ne faut pas méconnaître qu'il explore également de nombreuses autres fonctions telles que l'attention, la planification mais également la mémoire visuelle (104). Etablir un lien entre mémoire spatiale et fréquence des fuseaux reste donc prématuré.

L'architecture physiologique du sommeil, notamment la présence et l'abondance des fuseaux de sommeil est donc très probablement reliée à l'amélioration des performances cognitives. Cependant, ce lien n'a pas été démontré de manière robuste pour la mémoire visuo-spatiale.

4) Epilepsie et sommeil

L'architecture du sommeil est délicate et nécessite la coopération de multiples structures corticales mais aussi profondes. Il est donc licite d'imaginer que l'apparition d'activités épileptiques imprévisibles puisse perturber cette symphonie. L'exemple le plus caricatural est celui du syndrome des pointes-ondes continues du sommeil. Cette encéphalopathie épileptique débute entre 2 et 4 ans le plus souvent et se manifeste sur le plan clinique par des crises motrices diurnes, souvent unilatérales, ou des absences atypiques. Sur le plan électrophysiologique, elle est caractérisée par la présence de pointes-ondes très fréquentes durant le sommeil, pouvant réaliser un véritable état de mal épileptique. Or cet aspect du sommeil est relié à une régression développementale (105).

De manière moins spectaculaire, d'autres indices pointent vers une altération de l'architecture normale du sommeil par la pathologie épileptique. En 2015, l'équipe de Frauscher *et al.* a étudié la fréquence des fuseaux et des pointes hippocampiques chez 25 patients épileptiques implantés en intracrânien. Or, ils ont démontré l'existence d'une corrélation négative entre la fréquence des fuseaux hippocampiques et celle des pointes hippocampiques (106). Ces travaux suggéreraient donc que les AEI seraient à l'origine d'une perturbation du sommeil normal.

Il semblerait donc que les activités épileptiques intercritiques ne soient pas anodines car elles modifient l'architecture normale du sommeil.

5) Problématique

Au cours de cet exposé, nous avons donc démontré les points suivants :

- Les patients épileptiques présentent des troubles mnésiques, notamment en mémoire visuo-spatiale. Ces troubles sont d'origine multifactorielle. L'un des facteurs étiologiques explicatifs possibles est représenté par les activités épileptiques intercritiques (AEI).
- L'hippocampe est un acteur majeur dans la mémoire visuo-spatiale, chez l'Homme comme chez l'animal.
- Le sommeil est indispensable à la consolidation mnésique. Sur le plan électrophysiologique, l'abondance des fuseaux de sommeil est corrélée de manière positive aux performances cognitives.
- Les fuseaux de sommeil peuvent également être enregistrés en intracrânien et notamment au niveau hippocampique.
- L'abondance des activités épileptiques intercritiques au cours du sommeil est corrélée négativement avec celle des fuseaux intra-hippocampiques.

Si nous croisons ces différentes affirmations, émerge alors l'hypothèse suivante : la consolidation mnésique visuo-spatiale pourrait-elle être diminuée par les activités épileptiques intercritiques *via* une diminution des fuseaux hippocampiques ? Autrement dit :

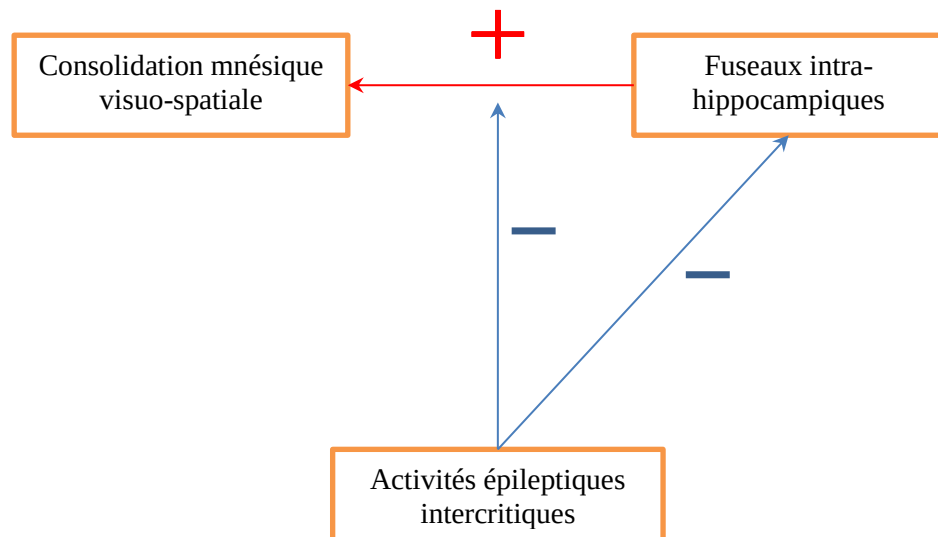
Existe-t-il un lien entre activités épileptiques intercritiques durant le sommeil, fuseaux hippocampiques et consolidation mnésique visuo-spatiale ?

Pour répondre à cette question, nous avons mené une étude rétrospective au sein de l'unité de monitoring EEG du service de Neurologie du CHRU de Nancy. Nous avons donc inclus des patients épileptiques explorés par sEEG et implanté en hippocampique de manière bilatérale. Ceci nous a permis de recueillir le nombre de fuseaux hippocampiques et d'AEI au cours des sommeils N2 et N3 entre deux tests de mémoire spatiale, verbale et visuelle à 24h d'intervalle. Puis nous avons effectué des études de corrélation entre ces différentes données afin de confirmer ou d'infirmer notre hypothèse.

Notre **objectif principal** était d'étudier la corrélation entre delta de performance en mémoire spatiale entre J0 et J1 et fréquence des fuseaux hippocampiques. Nos objectifs secondaires étaient d'étudier la corrélation entre le même delta de performance et fréquences

des AEI hippocampiques d'une part, et entre fréquence des AEI et des fuseaux hippocampiques d'autre part.

Figure 6 : Schéma de notre hypothèse. Les fuseaux hippocampiques favorisent la consolidation mnésique. En diminuant leur fréquence, les AEI diminuent la consolidation mnésique.



II. Deuxième partie : Etude Clinique

Sleep spindles, Memory consolidation and Interictal epileptiform discharges in Epileptic patients explored by Stereo-electroencephalography

1) Introduction

Memory impairment is a common co-morbidity in epilepsy (3). All domains of memory may be impacted, such as spatial memory (79). Etiological factors are numerous : anti-epileptic drugs (AEDs) (19,20), surgery (24), psychiatric co-morbidities (36,37), topography of epileptogenic area (8), age at onset (4), duration of disease (6) or seizure frequency (39). Taken in isolation, these factors are not sufficient or necessary. In pediatric population, the abundance of interictal epileptiform discharges (IED) is strongly associated with poorer memory performance (50,52). Consequences of IED in adult population are more controversial. Nevertheless, some studies have shown that high frequency of IED, in scalp EEG or intracranial recording, is associated with poorer general efficiency (60) and working memory (56–58).

Spatial memory is included in episodic memory and “spatial” refers to the encoding modality (62). On the anatomical side, hippocampus is a major structure implicated in allocentric visuo-spatial memory and spatial navigation. This is first suggested by O’Keefe et Dostrovsky’s publication in which they highlighted the existence of place cells (68). These cells, localized in rat hippocampus, fire when the animal is in a particular location of space. This may imply that hippocampus is a spatial map and then, is implicated in spatial memory. Since, link between hippocampus and spatial memory was demonstrated by other studies in rodents model (70,71), healthy human subjects (76,78) and temporal epilepsy (73).

Furthermore, sleep is absolutely necessary for memory consolidation (91). Memory consolidation in sleep is defined by an improvement of cognitive performance between two same tasks separated by sleep. For instance, sleep enhances spatial memory performance (87), and reactivation of hippocampus in fMRI during sleep is positively correlated with improvement of spatial memory (90).

On the electrophysiological side, many studies have investigated the role of sleep figures in consolidation, particularly sleep spindles. According to the American Academy of Sleep

Medicine, spindles are sleep figures which sign the entering in N2 stage. These figures are waking and waning and occur in a frequency range between 9 and 16Hz. Spindles last minimum 0.5 seconds. They would be produced by thalamic nucleus reticularis. Usually, spindles are visualized in central derivation in scalp EEG. However, they may be recorded in stereo electroencephalography (sEEG), especially in hippocampus (85,86,107).

Few studies have shown that high abundance of spindles is positively correlated with performances improvement for motor task (99), verbal (96,97) and visual memory (100). In spatial memory, the link between increased performance and high frequency of spindles has not strongly demonstrated in humans. Clemensz *et al.* have shown that the frequency of spindles detected over parietal derivations is correlated with visuo-spatial memory. However, the chosen task for this study is Rey-Osterrieth Complex Figure Test, a task exploring more visual memory and executive functions than spatial memory (104). But, in rodents model, enhancing the dialog between hippocampal sharp waves-ripples, thalamo-cortical spindles and neocortical delta waves could improve the consolidation in spatial memory (94). However, spindles occurrence may be impacted by IED. Indeed, the spindles abundance may be negatively correlated with IED frequency (106), which suggests that IED disturb the normal hippocampal sleep.

Finally, patients with epilepsy (temporal lobe epilepsy or generalized epilepsy) present spatial memory impairment (79–81). So, given that hippocampus is a major actor of visuo-spatial memory, spindles are linked with memory consolidation and IED disturb the hippocampal sleep, we postulate that spatial memory impairment in epileptic patients may be explained by the occurrence of hippocampal IED which disturb hippocampal spindles appearance. Our primary objective is to study correlation between intra-hippocampal spindles frequency and performance delta between Day 0 and Day 1 in spatial memory task. Our secondary objectives are on the one hand, to study correlation between intra-hippocampal IED frequency during sleep and the same performance delta, and on the other hand to study correlation between intra-hippocampal spindle frequency and IED frequency.

2) Material and Methods

a. Patients

From September 2018 to March 2019, we recruited patients with drug-resistant focal epilepsy, age > 18 years old, mastering the French language, explored by stereo electroencephalography in Video-Monitoring EEG unit, Department of Neurology of Central University Hospital, Nancy, with bihippocampal implantation, able to give a free and informed consent. Non-inclusion criteria included not recording with simultaneously sEEG and scalp EEG or refused to participate at this study. Finally, patients were excluded from the analysis if they had not finished spatial memory task.

b. Neuropsychological paradigm

Verbal memory was investigated by Rey Auditory-Verbal Learning Task (RAVLT) (108–114), a verbal task commonly used and validated in epileptic population. We have also chosen this test to avoid test-retest effect since it has not been used in our presurgical evaluation. 15 words were read by the investigator, with speed of 1 word per second, for 5 consecutive trials. After each trial, free recall test was performed by patient. The order of presentation of words was fixed across the trials and instructions were repeated before each reading. Delayed recall was performed after completion of other tasks. Test was finished by recognition.

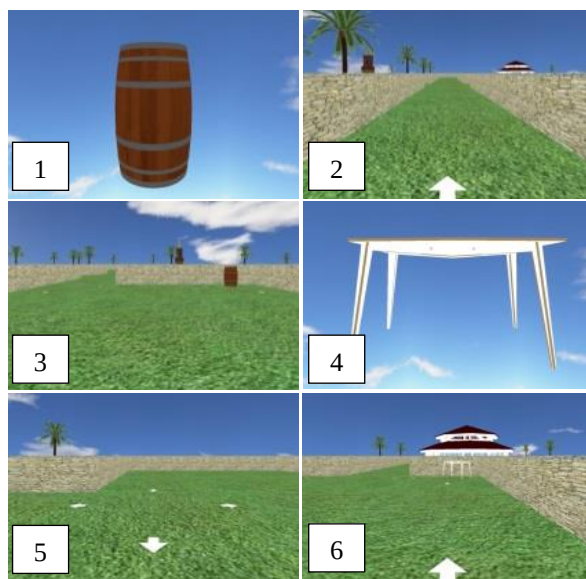
Visual memory was tested by visual reproduction task I and II of Wechsler Memory Scale-4th edition (WMS-IV). We have chosen this test for the same reasons that the choice of RAVLT (115–118). Seven abstract figures were presented by the investigator. The first five were presented one by one. Then, two figures were presented in same time, one on the left side, the other on the right side. Each presentation of figures has lasted ten seconds. After each presentation, patient had to reproduce the figure seen before. Delayed recall and recognition were performed after other task, especially spatial memory task.

For spatial memory task, there is no standardized test. Consequently, we designed a virtual labyrinth on computer. Patients had a color, 3D and first-person view. They navigated using keyboard arrows. The road was defined by gray bricks walls and behind, there were landmarks (palm tree, houses, ...) allowing allocentric and egocentric navigation. Firstly, one object appeared on the screen (a table, a barrel, a dresser or a television). The patients had to find this object in the maze. Once found, another object was projected on the screen. The

patients began on the same point where they found the precedent object and had to recover the next (Figure 1). To assess better learning (119), the task was repeated in the same manner twice for three trials in all on D0 (after one test to familiarize patient with the exercise). After spatial navigation task, patients realized delayed recall for RAVLT and WMS-IV. Next day, Day 1 (D1), at the same hour to avoid nycthemeral fluctuations, patients realized 24 hours recall for RAVLT, WMS-IV and spatial navigation task.

Figure 1: Spatial navigation task.

1: visualization of the first object to find; 2: start of labyrinth; 3: first object found; 4: visualization of the second object to find; 5: start on precedent location of first object; 6: second object found.

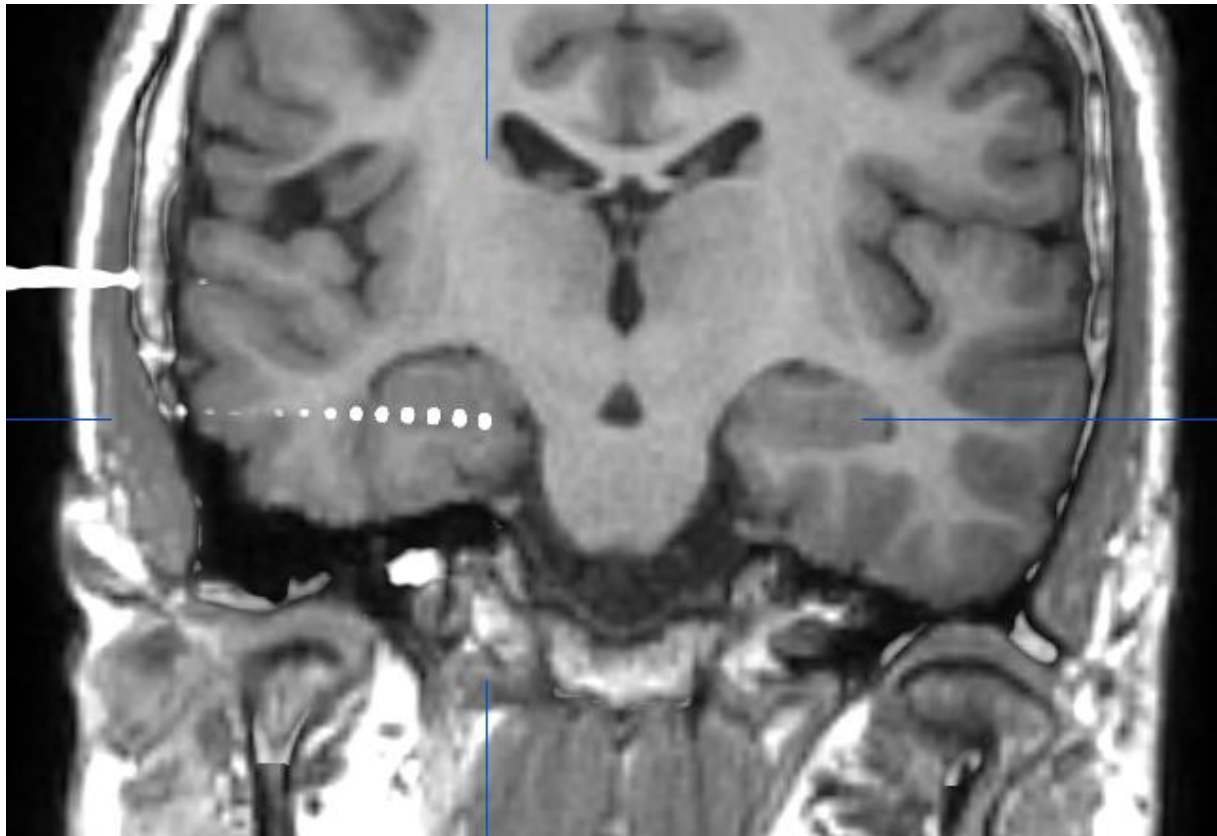


RAVLT and WMS-IV performances were scored according to standards. For spatial navigation task, average elapsed time between two objects was computed.

c. EEG recording

Intracerebral electrodes were stereotactically implanted on Day -1 (D-1) (Figure 2). Implantation was realized in accordance with the pre-surgical scheme which was optimized to localize epileptogenic area and to map functional cortex.

Figure 2: Example of localization of mesial contact of right hippocampus (B) electrode on patient 1 (MRI, 3DT1 coronal slice).



For sEEG recording, electrodes were composed of 5–18 circular contacts, each with a diameter of 0.8 mm, a contact length of 2.0 mm and an intercontact distance of 1.5 mm (Microdeep ®, Medical Dixi, Besançon, France). Each patient had at least one contact on the hippocampus. The reference electrode was a cup-shaped surface electrode (Impedance $<5\text{ k}\Omega$), placed in FPz position according to the international 10/20 system. S EEG signal was recorded on a 128-channel amplifier at a 1024 Hz sampling rate (2 SD LTM 64 Headbox, Micromed, Italy; analog high-pass filter: 0.5 Hz; analog low-pass filter: 1800 Hz; digital low-pass filter: 231.5 Hz; precision conversion: 22 bits). A high-definition video coupled with an infrared video for low luminosity was synchronized with the S EEG signal to carry out 24 h/day time-locked electro-clinical correlations. The S EEG data were stored on a S EEG server through SystemPlus Evolution software (Micromed, Italy). Acquisition files were converted to ASCII files to be handled with MatLab software (MatLab 7.0, The Mathworks, Inc.).

For scalp EEG recording, electrodes were placed according to the 10/20 system. The reference electrode was a cup-shaped surface electrode (Impedance $<5\text{ k}\Omega$), placed in FPz position according to the international 10/20 system. EEG signal was recorded on a 128-channel amplifier at a 1024 Hz sampling rate (2 SD LTM 64 Headbox, Micromed, Italy; analog high-

pass filter: 0.5 Hz; analog low-pass filter: 1800 Hz; digital low-pass filter: 231.5 Hz; precision conversion: 22 bits). The SEEG and scalp EEG data were stored on a SEEG server through SystemPlus Evolution software (Micromed, Italy).

d. Sleep analyses

In the absence of concomitant polysomnography, we used scalp EEG to score. Montage used was: Fp1T4, Fp2T4, Fp1T3, F4T3, C4T3, O2T3, F3T4, C3T4 and O1T4. Next, sleep was visually scored by expert according to recommendations of American Academy of Sleep Medicine.

We selected time ranges of N2 and N3 sleep for later analyses. We selected only the SEEG bipolar signal from the contact located in anterior hippocampus (B and B' electrodes).

i. Detection of hippocampal sleep spindles

First, we eliminated time ranges which contains disruptive phenomenon. These ranges were characterized by sudden variation of great amplitude ($> 500\mu\text{V}$). To localize them, we band-pass filtered the raw signal (Butterworth' filter, $n = 3$, $[0.53-120]$ Hz) and then computed point-to-point difference. The obtained difference signal reported fast variations of raw signal and was compared to two thresholds fixed at ± 5 standard deviations of filtered signal. If difference signal exceeded one of the two thresholds or if raw signal exceeded $500\mu\text{V}$, ranges were taken off. Furthermore, interzones ranges $< 0.5\text{s}$ were eliminated (spindle minimal duration is 0.5s). Finally, we suppressed 50ms upstream and downstream of detection.

Secondly, we applied a second band-pass filter. According the spindles definition (frequency range between, 9 and 16Hz) and previous studies (85,86), signal was filtered by a Finite Impulse Response (FIR) filter ($n=1000$, $[8.5\ 16.5]$ Hz, -0.1dB at 9 and 16Hz).

Thirdly, we computed signal envelope. To facilitate processing and attenuate amplitude modulations, signal was smoothed with low-band pass filter (FIR, $n = 200$, 5 Hz). Instantaneous amplitude was computed from Hilbert's transformation. Once signal envelope obtained, we computed the standard deviation of filtered instantaneous amplitude, cleared of spikes and artifacts. Detection threshold was determined at $0.5 \times$ standard deviation with a minimal value of $5.5\mu\text{V}$.

To report the predominance of spindles band pass in raw signal, we used Hjorth descriptor (named "mobility")(120). For mobility to adapt to predominant frequency variations,

it was calculated on a sliding window of 0.5s (minimal duration of spindles). Furthermore, to exclude low frequencies components and smooth high frequency variations, we filtered signal with band-pass filter (Butterworth, $n = 6$, [3-30] Hz). Finally, mobility signal was filtered with a low band-pass filter (FIR, $n = 70$, 16 Hz).

Totally, we considered that range contains potential spindles if the filtered envelop signal was higher than threshold during at least 0.5s, localized out of range which contained disturbing phenomenon and if filtered mobility was between 8 and 17 Hz.

To evaluate spectral repartition of signal, we used Yule-Walker AR method ($p = 200$, spectral precision: 1 Hz), method which allow estimate spectrum of signal. Raw signal spectrum, high pass-filtered (Butterworth, $n = 3$, 3 Hz), was calculated on a sliding window of 0.4s. Then, we compared frequency value of maximal amplitude to [8-16] Hz (frequency terminal of the spindle band). Samples which test is positive, and duration exceeded 0.5s are validated like spindles.

Next, we considered that two spindles detected on different derivation but whose temporal range were intersected, were concomitants. So, they were defined like a single event. Finally, spindles were validated by an expert. Results were normalized according to the number of derivations in the hippocampus and the number of minutes in N2 and N3 stages (n/dev/min).

ii. Hippocampal spikes detection

First, signal was filtered with a band-pass filter (Chebyshev filter type 2, $n = 8$, associated at plug filter with $\Delta f = 4$ Hz). Indeed, spikes are defined like an event lasting between 20 and 70ms, which is seen like an increase in energy in the band [14.3-50] Hz. After decimation to 200Hz, we filtered the signal in the band [10-60] Hz.

Secondly, we calculated the envelop signal, using absolute value of instantaneous amplitude, calculated with Hilbert's transformation.

Thirdly, we calculated detection threshold using the same method of previous studies (121). Standard deviation and average of envelop signal were estimated on sliding window of 5s. This window advanced with a step of 1s. From these values, we determined mode, median and threshold of each range. Obtained points make the object of cubic interpolation (spline) to draw the curve that defines the value of the detection threshold in every point. Since high

amplitude spikes can provoke important variations of this curve, it is filtered with a sliding average as larger than segmentation window (5s).

Spike was detected when envelop signal exceeded threshold. Its positions corresponded at maximal local of envelop curve. Spikes detected on the same derivation with an interval inferior to 120ms were considered like a single spike. However, spikes are part of a network. In order not to count spikes at the identical origin several times, it is considered that spikes detected within 5ms of each other in several derivations are part of the same event.

Finally, detection threshold κ_1 was computed ($\kappa_1 = 3.65$ for all patients). Detection method was tested on referential spikes, beforehand selected by epileptologist. This allowed showing that κ_1 gave many false alarms. In consequence, κ_1 was increased (to $\kappa_2 = 5$ for patient 3 and 6, $\kappa_2 = 4$ for other patients). To avoid non detection of low amplitude spikes, detected spikes with κ_1 were preserved if another spike was detected with κ_2 on another derivation.

Results were normalized according to the number of derivation in the hippocampus and the number of minutes in N2 and N3 stages (n/dv/min).

e. Statistical analyses

Statistical analyses were performed in R software, version 3.6.0 (The R foundation for Statistical Computing). Quantitative values are described by median and interquartil range (IR). Correlations were obtained with Spearman test, according to non-normal distribution of data. To avoid inflation of alpha risk caused by multiple analyses, Bonferroni's correction was applied.

3) Results

a. Studied population

Between 2018 September and 2019 March, 6 patients met inclusion criteria. Demographical characteristics may be visualized in Table 1. All patients were right-handed and presented attention disorders. IQ was normal except for one, who presented learning disability. Interestingly, right hippocampus was healthy in all patients.

Table 1: Patients information.

Patient	Age (y)	Age at onset (y)	Handed-ness	IQ	VCI	PRI	Attention deficit	Epileptic hippocampus	AEDs
1	34	22	R	93	108	92	Yes	No	LEV/LCS
2	23	21	R	85	83	76	Yes	L	LEV
3	40	28	R	83	104	82	Yes	L	LEV/LCS
4	23	16	R	62	68	77	Yes	L	ESL/LCS
5	20	10	R	80	110	104	Yes	L	CBZ/PER
6	23	5	R	89	86	112	Yes	L	LEV/LTG
Median	23	18.5	-	84	95	87	-	-	-
IR	15.5	17.5	-	20	33.5	31.5	-	-	-

Abbreviations: AEDs : Anti-Epileptic Drugs ; IQ : Intellectual Quotient ; IR : Interquartile range ; PRI : Perceptual Reasoning Index ; VCI : Verbal Comprehension Index

b. Neuropsychological data

For spatial navigation task, improvement between D0 and D1 on mean spent time between each object improved for 2 patients (patient 1 and 2). Change was negligible for two patients (patient 4 and 6) and two patients had worse performance (patient 3 and 5) (figure 3). Median of mean elapsed time between each object diminished between each trial on D0 (D0-A : 46.07s, IR 13.47s ; D0-B : 42.22s, IR 16.99s ; D0-C : 35.18s, IR 14.73s), but not between D0 and D1 (37.46s, IR 28.75s). Delta of mean spent time between D1 and minimal performance on D0 was -5.45% (IR 54.00%).

Only five patients have completed WMS-IV. Performance was stable between D0 and D1 for 3 patients (patient 1, 4 and 5), and decreased for two patients (patient 2 and 3). Median performance was greater on D1 (35/43, IR 25) *versus* D0 (31/43, IR 23).

On RAVLT, performance was worst on D1 *versus* D0 in all patients except patient 4 (Figure 4). Median performance was lower on D1 (6.5/15, IR 7) *versus* D0 (8.5/15, IR 7).

Figure 3: Mean spent time between each object on spatial navigation task in every patient (1-6) in best performance on D0 (A-C) and D1

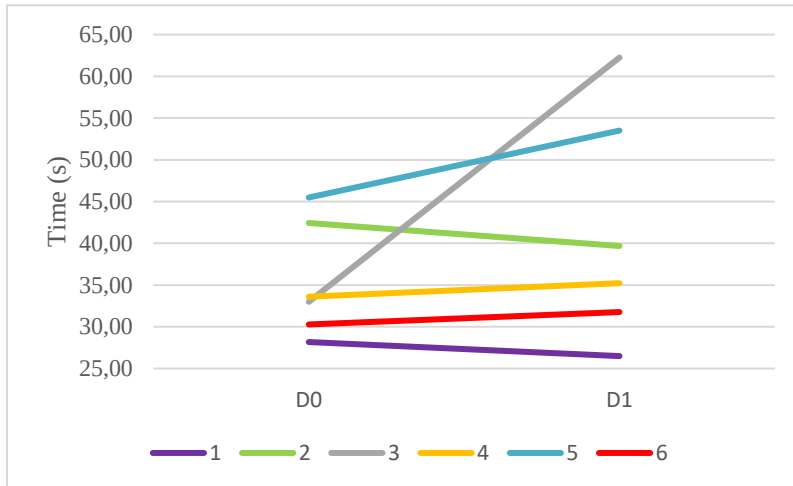
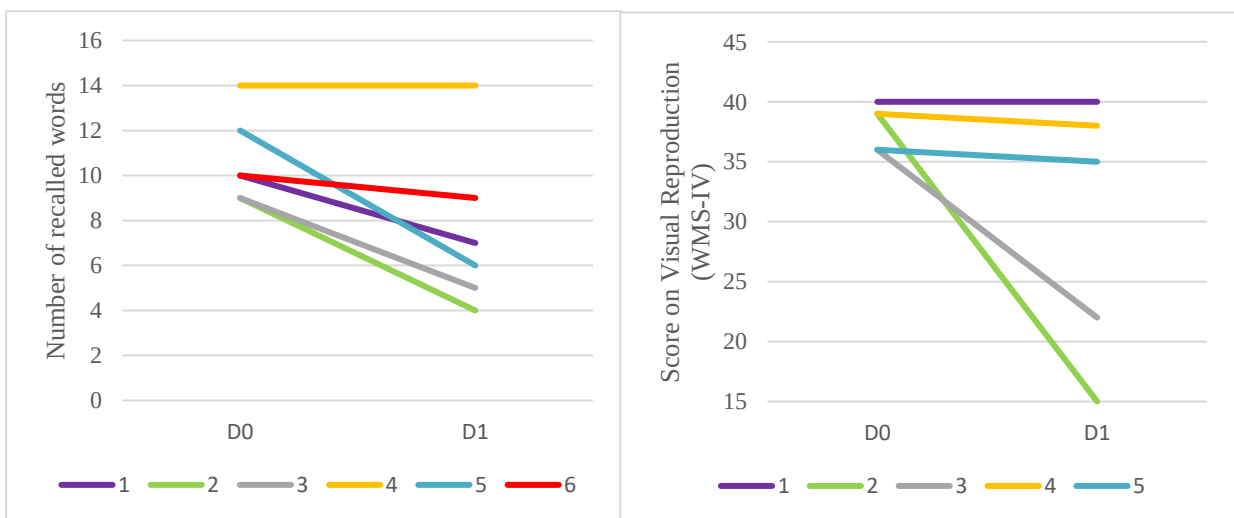


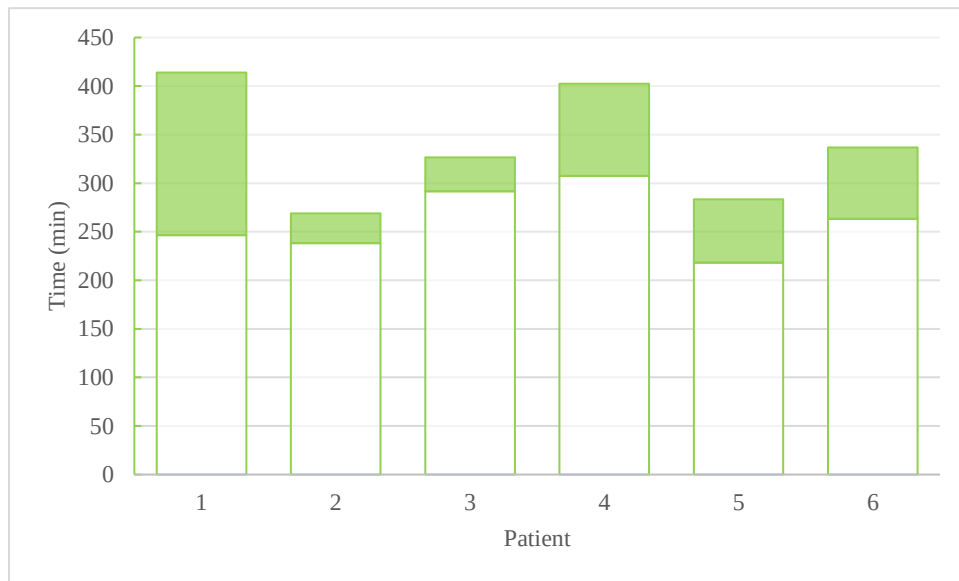
Figure 3: Cognitive performance between D0 and D1 on RAVLT (left) and WMS-IV (right)



c. Sleep analysis

All patients have slept between D0 and D1. Number of sleep cycles is comprised between 1 and 4. Time spent on N2/N3 stages has extended between 218.25 and 307.57 minutes (median 254.9 min, IR 71.37 min) (Figure 4).

Figure 4: Time spent on N2/N3 stages (white bar) and total sleep (green bar)



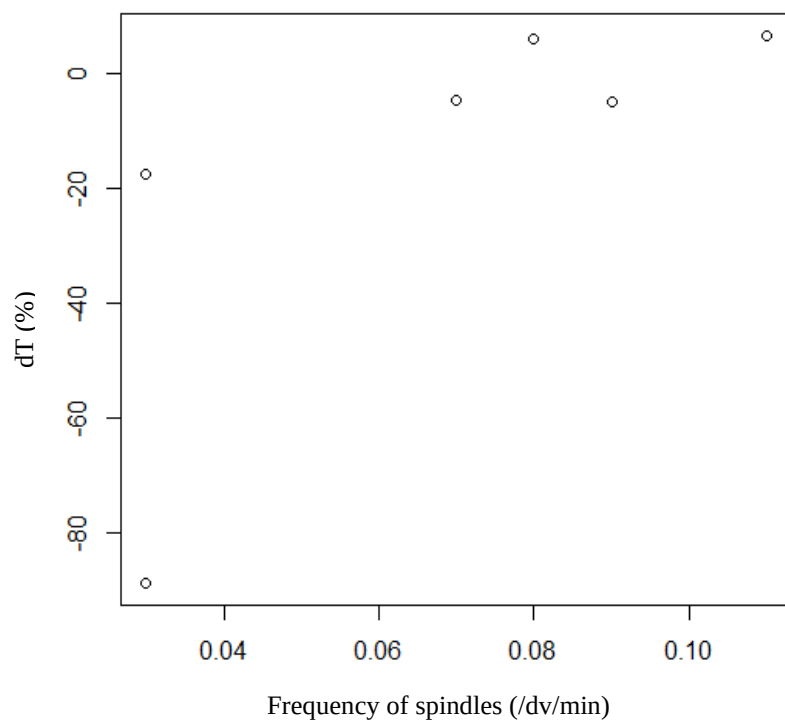
d. Hippocampal spindles and spikes

During N2/N3 sleep, spindles and spikes were detected in all patients. Median accuracy of spindles was 0.08/dev/min (IR 0.07/dv/min). Median frequency of hippocampal spikes was 17.95/dev/min (IR 16.15/dv/min).

e. Correlation analysis

Accuracy of spindles and spikes were not correlated (ρ 0.41, $p = 0.42$). Likewise, frequency of spikes and difference of performance between D0 and D1 on mean spent time between each object were not correlated (ρ 0.26, $p = 0.66$). However, correlation between difference of performance between D0 and D1 and frequency of hippocampal spindles was significant (ρ 0.81, $p = 0.05$) (figure 5). Unfortunately, this correlation did not survive to Bonferroni's correction (ρ 0.81, $p = 0.15$).

Figure 5: Correlation between difference of performance on mean spent time between each object on spatial navigation task (dt) and frequency spindles.



4) Discussion

To summarize, we show correlation between performance difference on spatial navigation task and sleep spindles tend to significance. According our knowledge, these results are the first to imply positive correlation between behavioral performance on spatial navigation task and frequency of hippocampal spindles. Link between neuropsychological and electrophysiological data was early suggested on motor, verbal and visual task (96–101,104). Furthermore, on healthy human subjects, artificial increase of spindles accuracy or activity by transcranial magnetic stimulation (TMS) improve motor performance after sleep (102,103), imply a major role of spindles on declarative and procedural memory consolidation. At first sight, our results concord with existing literature. However, all studies on human subjects which investigated role of spindles on memory consolidation used scalp EEG and not intracranial recording, and then not hippocampal spindles. So, if it is necessary to be cautious in extrapolation of these results, our work is original precisely because we used intracranial recording.

Actually, mechanisms of memory consolidation remain unclear. On network scale, spindles are not the only figures implicated in memory consolidation. For example, in epileptic population explored by intracranial recording, increase of hippocampal delta waves is positively correlated with performance on spatial navigation task (95). Moreover, hippocampal ripples (figures of hippocampal sleep, range 120-250Hz and 40-150ms) (122) are correlated with rhinal ripples, themselves correlated with increase of visual memory performance (123). Nonetheless, an extensive literature suggests the preponderant role of temporal coupling between up and down slow waves, thalamic spindles and hippocampal ripples, and not only frequency of these different events. Then, on rodent model, disturb temporal coupling is associated with a decrease on memory consolidation (124–126), especially on spatial performance (94).

On cellular side, it is supposed that the role of spindles in memory consolidation is mediated by long-term potentiation (LTP). Indeed, in rat model, spindles stimulation provokes excitatory post-synaptic potential and action potential on layer V pyramidal cells of sensorimotor cortex, which induces NMDA-mediated short-term potentiation and Ca²⁺-mediated LTP (127). In mice model, neuronal response in primary visual cortex in response of visual stimuli was enhanced after sleep (equivalent of LTP). And this improvement is proportional to synchrony between neuronal activity and spindles oscillation (128). This effect is probably mediated by inhibitory interneurons. Indeed, thalamic spindles occur strong

excitatory of cortical interneurons (129) and inactivation of hippocampal interneurons disturb temporal coupling between spindles and ripples (130).

Taken together, these data suggest that sleep spindles make part of complex symphony with neo-cortical slow waves and hippocampal sharp-waves ripples. Synchrony between these events, reactivation of neurons during sleep and implication of inhibitory interneurons is delicate and need strict cooperation.

That is why IED during sleep are suspected to participate to cognitive impairment in epileptic population. However, neither correlation was found between performance on spatial navigation task and frequency of hippocampal spikes in our study. These results are discordant with other trials. For example, in adult population, Kleen *et al.* have shown that hippocampal IED frequency was associated with poorer performance on recall (56). However, this study explore working memory, which has not the same properties than episodic memory (131). Indeed, working memory is supported by persistent neuronal firing, willingly in prefrontal cortex, and not long-term potentiation like hippocampal-dependent memory. Otherwise, this study does not investigate the role of sleep since, by definition, working memory is short-term memory and, then, does not depend on sleep consolidation. Furthermore, this trial, and other by Ung *et al.* (57), have demonstrated that IED were most harmful if they occurred in healthy zone, and not in epileptogenic zone. Finally, Horak *et al.* have shown that IED were most deleterious if they occurred during encoding and recall *versus* distracting task or rest (58).

Given this previously data and our results, and in contrary our hypothesis, it seems that IED have effect on cognitive performance in particular situation, not explored here. Then, effect of IED on memory is dependent of when and where they occur: present effect during encoding or recall and in healthy zone and not or minor effect during sleep consolidation and in pathological zone.

Our apparent independence between cognitive performance evolution and IED is supported by the fact we have not found significant correlation between IED and hippocampal spindles. This is really surprising, first because of the activation of IED by sleep (132,133) and second, because of the strong necessary coordination of electrophysiological events for an efficient consolidation, and then, may be disturbed by IED occurrence. Moreover, these results are not concordant with the study of Frauscher *et al.* (106). However, authors have counted

spindles in only first sleep cycle since spindle frequency is not stable through sleep cycle (134). Furthermore, our method of spindle quantification differs too (quantitative *versus* semi-quantitative). This may explain difference between our study and Frauscher *et al.* (106).

So, to explain the absence of correlation between cognitive performance and IED frequency, we can make three hypotheses. Firstly, presence of hippocampal IED is not enough to prevent hippocampal spindles formation (no correlation between spindles and spikes) and to disturb electrophysiological temporal coupling and long-term potentiation (no correlation between spikes and cognitive performance). Secondly, IED in sleep may be associated with poor cognitive performance but if they occur in healthy zone. Our experiment does not investigate this problem. Indeed, we have counted total hippocampal IED, comprising pathological and healthy hippocampal spikes, which may be a confusing factor. Thirdly, correlation between IED, spindles and cognitive performance really exists but our population is too weak to show this effect.

The poor number of included patients, reflected by a great dispersion of data, is the most damaging limit of this work. Indeed, in absence of a population more numerous, we cannot explore all our hypotheses (notably correlation of lateralized IED or spindles and cognitive performance, IED during encoding or recall and cognitive performance, correlation between electrophysiological data and performance in verbal and visual memory). However, these patients (bi-hippocampal implementation) are relatively rare. Furthermore, if our population is small, it nevertheless homogenous: all patients had wealthy right hippocampus (with the majority had left hippocampus comprised in epileptogenic zone) and all patients presented attentional disorders. Moreover, our population remains representative of LTE population on IQ (135,136) and verbal memory (110,112).

Secondly, we use spatial navigation task especially conceived for this study and not pre validated. However, there is no standardized test to explore spatial memory and thus used in clinical practice (Rey's figure, Brief Visuospatial Memory Task-Revisited) are not ecological. In literature, studies exploring spatial memory used maze task especially conceived for trials. That is why we choose to conceive the task from the definition of spatial navigation (determination and retention of an itinerary) to conceive the task. Furthermore, it was designed on the model of other test exploring hippocampus-dependent memory: learning phase with

repeated trials and 24h later recall. So, we retrieved learning curve, which imply encoding process.

In conclusion, in this study, using SEEG, we have shown a probable link between hippocampal spindles and spatial memory consolidation. Contrary to our hypotheses, there is no correlation, in one hand between spatial performance and IED, and in other hand between hippocampal spindles and IED. Despite few limitations, especially a reduced population, this trial allows to bring a better comprehension of memory mechanisms in patients with TLE. Studies exploring link between IED occurring in healthy hippocampus and cognitive performance are necessary to complete our comprehension of impact of epilepsy on cognition.

III. Troisième partie : Conclusion

1) Population étudiée

Dans cette étude clinique, nous avons donc inclus 6 patients et patientes. Malgré ce faible effectif, cette population est représentative de celle porteuse d'une d'épilepsie du lobe temporal (110,112,135). Par ailleurs, malgré la dispersion des données démographiques et électrophysiologiques, notre population reste homogène. En effet, toutes les patientes et tous les patients ont un hippocampe droit retrouvé sain sur les données de la sEEG et présentent des troubles attentionnels. Si leur épilepsie est différente, nous pouvons donc raisonnablement penser que leur traitement mnésique partage de fortes similitudes.

De même, les patients et patientes qui ont participé à cette étude ont tous présenté un sommeil N2/N3. Or, la durée du stade N2/N3 (218.25min) et la durée totale de sommeil (307.57min) semblent se rapprocher de celles retrouvées dans la population porteuse d'une épilepsie du lobe temporal pharmaco-résistante pré-chirurgicale (137). Ces données nous confortent d'autant plus dans la représentativité de notre population. Cependant, nous pouvons remarquer qu'elles sont inférieures à celles retrouvées dans la population saine de la même tranche d'âge (respectivement 300 et 450 minutes en moyenne) (138). Or, il semblerait que la durée du sommeil lent soit corrélé à la consolidation mnésique dans cette population (139). En prenant en compte ces deux données, nous mettons là en évidence que la durée du sommeil N2/N3 puisse être un facteur de confusion dans l'exploration d'un lien entre figures électrophysiologiques du sommeil et performances cognitives à J1.

Au total, nous avons inclus un faible effectif. Cependant, à la lumière des caractéristiques démographiques et de sommeil, il semblerait que cette population soit homogène et représentative de la population porteuse d'une épilepsie du lobe temporal.

2) Données comportementales

Les performances comportementales retrouvées lors des trois tests neuropsychologiques entre J0 et J1 sont tout à fait intéressantes. Ainsi, nous retrouvons chez 5 sur 6 patients un oubli accéléré en mémoire verbale. Ceci est tout à fait concordant avec l'épilepsie temporale gauche présentée par cette population (8) et notamment la composition de la zone épileptogène comportant l'hippocampe gauche (74). Ceci conforte le fait que notre population bien que petite, reste représentative. En ce qui concerne les performances en mémoire visuelle, elles sont plus disparates : 2 patients se sont aggravés et 3 sont restés globalement stable. Si nous comparons ces performances à la littérature (116), elles sont comparable avec une population porteuse d'une épilepsie du lobe temporal gauche au rappel immédiat. Nous ne pouvons en revanche comparer le rappel à 24h, en l'absence de littérature explorant cet aspect avec la WMS-IV. En revanche, ce qui est intéressant, c'est que les patients ont un profil globalement identique à celui présenté en mémoire verbale mais qui est différent de celui présenté en mémoire visuo-spatiale.

Pour expliquer cette différence, nous pouvons formuler deux hypothèses. La première concerne la spécificité de la mémoire spatiale. La dichotomie entre mémoire visuelle, verbale et visuo-spatiale reste assez artificielle en elle-même. En effet, une trace mnésique n'est jamais purement verbale ou purement visuelle mais les souvenirs encodés le sont selon de multiples modalités. Dans tous les cas, ces sous-types de mémoire font tous partie de la mémoire épisodique et en ce sens, sont tous dépendants de l'hippocampe (140). Ils partagent donc des caractéristiques communes, notamment la nécessité d'un dialogue robuste entre hippocampe et néo-cortex. Sur le long terme, ce dialogue permet d'une part un rappel efficace (via le cortex préfrontal) (141), et d'autre part la « copie » des souvenirs dans le néo-cortex à des fins de stockage (140).

Cependant, la mémoire spatiale présente également des différences. En effet, le comportement de rappel de cette mémoire, c'est-à-dire la navigation spatiale, est aussi dépendant de multiples autres régions. Or certaines de ces régions sont différentes de celles impliquées dans la mémoire verbale, telles que le cortex rétrospénial et le cortex pariétal postérieur (65,142,143). De plus, la latéralisation de la mémoire spatiale n'est pas aussi claire que celle de la mémoire verbale, fortement reliée à l'hippocampe gauche. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que la différence de profil entre les tâches de mémoire visuelle et la tâche

de navigation spatiale pourrait être sous-tendue par cette différence structurelle. L'épilepsie du lobe temporal gauche impacterait différemment la mémoire spatiale, du fait d'une distribution plus vaste des différentes structures impliquées dans cette mémoire.

Nous pourrions également évoquer une limite méthodologique : la tâche utilisée ne mesurerait pas ce que nous souhaitons mesurer. Celle que nous avons utilisée au cours de ce travail a été spécialement conçue pour cette étude et n'a donc pas été validée. Cependant, nous ne pouvions pas nous reposer sur un test valide et reproductible car il n'existe pas à l'heure actuelle chez l'Homme de test neuropsychologique standardisé explorant la mémoire spatiale. Ceux utilisés dans la pratique clinique courante (Brief Visuospatial Memory Task-Revisited, figure de Rey) mesurent aussi bien la mémoire spatiale que la mémoire visuelle ou les stratégies de planification. De plus, ils ne sont absolument pas écologiques. C'est pour cela que les différents travaux étudiant la mémoire et la navigation spatiale utilisent préférentiellement des tâches spécialement créées pour ces études (77,90,144).

Partant du principe que la navigation spatiale est le comportement qui sous-tend le déplacement entre deux points (64), nous avons donc conçu cette tâche sous la forme d'un labyrinthe à mémoriser afin de retrouver les différents objets répartis dans ce lieu virtuel. Afin de reproduire la méthodologie des tests explorant la mémoire épisodique, nous avons instauré 3 essais à J0 ce qui devait permettre un apprentissage. Cette donnée est soutenue par le fait que nous obtenons effectivement une courbe d'apprentissage entre ces trois essais. Enfin, afin de s'affranchir d'un éventuel biais perceptivo-moteur, la tâche est précédée d'un test où les patients et les patientes pouvaient se familiariser avec la manipulation du labyrinthe. Concernant la mesure de performance, il est vrai que la plupart des travaux sur la mémoire spatiale utilise la distance parcourue plutôt que le temps moyen écoulé entre chaque item. Cependant, il nous a paru plus pertinent d'utiliser le temps moyen écoulé. En effet, la mesure de la distance parcourue est sujette à la notion de trajet le plus efficace, c'est-à-dire le trajet utilisant la distance minimale possible. Cela nécessite bien sûr de mémoriser la carte, mais surtout de planifier l'itinéraire idéal en fonction de la demande. Or cette capacité dépend donc des capacités de planification, soit des fonctions exécutives classiquement soutenues par le cortex préfrontal. Nous intéressant dans ce travail à la mémoire spatiale, nous avons donc préféré utiliser le temps moyen écoulé entre chaque objet.

Donc, si notre test n'est effectivement pas validé, il n'en demeure pas moins un outil comparable à ce qui a déjà été fait dans la littérature. Idéalement, nous devrions soit le tester

dans une cohorte de sujets sains, soit l'utiliser chez un plus grand nombre de patients (toujours porteurs d'une épilepsie du lobe temporal et implanté de manière bihippocampique), ce qui permettrait ensuite de déterminer des *z-scores*. C'est à ces conditions seulement que nous pourrions valider cette tâche dans l'épilepsie du lobe temporal.

Au total, notre population présente un oubli accéléré en mémoire verbale et en mémoire visuelle. Cependant, les performances en mémoire spatiale sont plus disparates. Cette hétérogénéité pourrait être expliquée par l'absence d'atteinte des autres structures impliquées dans la mémoire spatiale (cortex pariétal postérieur, cortex rétro-spénial) ou par des limites méthodologiques.

3) Etude de corrélation entre figures électrophysiologiques et performances cognitives

Concernant un lien éventuel entre le sommeil hippocampique, représenté par les fuseaux de sommeil hippocampiques, et les performances cognitives en mémoire visuo-spatiale, nous avons mis en évidence une corrélation positive tendant vers la significativité ($p = 0.81$, $p\text{-value} = 0.15$). A l'heure actuelle, nous manquons probablement de puissance statistique pour obtenir cette significativité. Si cette intuition se confirmait avec un plus grand nombre de patients, cela serait concordant avec la littérature déjà existante. En effet, de multiples travaux ont rapporté des corrélation positives statistiquement significatives entre fuseaux de sommeil et amélioration des performances cognitives à J1 (96,97,104). Cependant, ces travaux n'étaient basés que sur l'EEG de surface. L'utilisation de l'enregistrement intracérébral et l'étude de la mémoire visuo-spatiale marquent donc l'originalité de ce travail.

La question demeure cependant de savoir si les fuseaux sont un support robuste de la consolidation mnésique au cours du sommeil, ou simplement un marqueur d'un sommeil efficace. Des études réalisées chez l'animal plaident en faveur de la première hypothèse (127,128), en rapportant un lien fort entre fuseaux de sommeil et potentialisation à long terme (PLT).

Bien sûr, il est illusoire de résumer le mécanisme de la consolidation mnésique au cours du sommeil aux seuls fuseaux de sommeil. En effet, une littérature extensive a déjà montré le rôle également important des ondes lentes néo-corticales au cours du sommeil N3, suspectes de synchroniser fortement les différentes aires corticales par un état UP et DOWN (92,93), des sharp-waves ripples hippocampiques (145), ou encore du rythme thêta du sommeil paradoxal (146). Ces différentes figures ne surviennent pas isolément mais sont hautement dépendantes les unes des autres (147). En effet, le couplage temporel entre ondes lentes, fuseaux de sommeil et sharp-waves ripples est critique pour la consolidation mnésique (94,124).

C'est cette synchronisation forte entre toutes ces figures physiologiques (et par extension, entre les différentes régions corticales), l'activation des AEI par le sommeil (132) et la présence de troubles mnésiques, notamment visuo-spatiaux chez les patients épileptiques (79), qui font souvent évoquer un rôle délétère des activités épileptiques intercritiques sur ce processus délicat. Indirectement, cette hypothèse a été démontrée par plusieurs études réalisées en intracérébral chez des patients porteurs d'une épilepsie du lobe temporal. En effet, celles-ci ont montré que la survenue d'AEI était liée à une moindre performance en mémoire de travail (56–58). Cette survenue était néfaste si elle avait lieu durant le rappel ou l'encodage, et d'autant

plus si elle était située dans une zone saine. Ces travaux sous-entendraient donc un modèle élégant où les AEI ne seraient pas seulement le marqueur d'une épilepsie sous-jacente mais seraient bien pathologiques en elles-mêmes : leur survenue suffirait à perturber le dialogue normal entre les différentes structures impliquées dans les processus cognitifs.

Cependant, et contrairement à la littérature et à nos hypothèses initiales, nous n'avons pas montré au cours de ce travail de corrélation entre fréquence des AEI hippocampiques et performance cognitive en mémoire visuo-spatiale. Nous pourrions l'expliquer par les différences fondamentales entre mémoire de travail et mémoire épisodique. En effet, elles ne répondent pas aux mêmes mécanismes, que ce soit sur le plan régional (respectivement soutenue par le cortex préfrontal et les aires associatives postérieures (148) *versus* l'hippocampe (62,140)) ou cellulaire (respectivement activation neuronale persistante (131) *versus* PLT). De plus, par définition, la mémoire de travail ne dépend pas de la consolidation mnésique au cours du sommeil. Il apparaît donc que les données retrouvées en enregistrement intracrânien et qui avaient mis en évidence une association entre AEI et performances cognitives ne peuvent être extrapolées à la mémoire épisodique. Ou du moins, à la consolidation mnésique au cours du sommeil.

De fait, l'absence de corrélation entre fuseaux et AEI hippocampiques retrouvée dans notre travail prend tout son sens. Il est vrai que ce résultat entre en contradiction avec notamment l'étude publiée par Frauscher *et al.* (106). Cependant, nous avons choisi d'utiliser une méthode quantitative, moins sujette au biais que la méthode semi-quantitative utilisée dans ces travaux. Par ailleurs, partant du principe que la consolidation mnésique au cours du sommeil est un processus continu et nécessitant l'ensemble du sommeil (91), nous avons choisi de comptabiliser l'ensemble des fuseaux de sommeil et pas seulement lors du premier cycle. Ces deux différences pourraient expliquer cette différence de résultat.

Cependant, si les AEI n'ont pas d'effet sur le sommeil hippocampique et sur la consolidation mnésique au cours du sommeil, reste à savoir pourquoi. Nous pourrions imaginer trois hypothèses. La première, c'est que les AEI seraient provoquées par la survenue des fuseaux. En effet, les fuseaux de sommeil sont une marque indirecte d'une synchronisation cérébrale à large échelle. Cette synchronisation réactiverait alors les réseaux épileptogènes et déclencherait ensuite la survenue d'AEI. Cette hypothèse est indirectement soutenue par des travaux réalisés en intracrânien qui ont démontré que les réseaux activés lors d'une crise diurne étaient réactivés lors du sommeil, mimant la potentialisation à long terme normale induite par

les fuseaux (149). Mais si cette hypothèse était la bonne, nous devrions au moins retrouver une corrélation entre AEI et fuseaux, ce qui n'est pas le cas. Nous pourrions également imaginer que les AEI ne sont pas assez puissantes en terme électrophysiologiques et cellulaires pour perturber le couplage temporel entre fuseaux de sommeil et les autres figures électrophysiologiques du sommeil. Pour répondre à cette question, il faudrait étudier la co-occurrence de ces figures et son éventuel lien avec la survenue d'AEI. Enfin, nous pouvons toujours évoquer que nous ne sommes pas dans la bonne zone. En effet, nous avons inclus des patients qui ont été implantés de manière bihippocampique mais dans l'hippocampe antérieur (électrode B et B'). Or, certains travaux chez l'animal et chez l'Homme plaident pour une spécificité de l'hippocampe postérieur dans la mémoire spatiale (78,150). Mais là encore, si cela pourrait expliquer l'absence de corrélation entre performances cognitives et AEI, cette hypothèse n'explique pas l'absence de corrélation entre AEI et fuseaux hippocampiques.

Au total, nous avons montré l'absence de corrélation entre AEI et différence de performance en mémoire visuo-spatiale et entre AEI et fuseaux hippocampiques. Cela plaiderait en défaveur d'un lien pathogène des AEI sur la cognition, ce qui est contraire à nos hypothèses initiales. En revanche, la corrélation entre différence de performance et fuseaux de sommeil tend à la significativité. Si ce résultat venait à être confirmé sur un échantillon plus grand, ce serait la première étude à notre connaissance qui démontrerait de tels résultats.

4) Limites de ce travail

Nous avons déjà évoqué au cours des précédents chapitres les limites fondamentales de cette étude. La première limite et la plus importante est bien sûr celle du faible effectif, reflété par une grande dispersion des données. Ce petit échantillon nous limite dans les tests statistiques que nous aurions souhaité effectuer. En effet, pour aller plus loin dans la compréhension de cette problématique, il aurait été intéressant d'une part de comparer les performances des différents tests entre apprentissage et rappel différé afin de s'assurer d'un apprentissage efficient à J0, puis de comparer l'apprentissage et la performance à J1 pour rechercher à l'échelle de la population l'absence ou la présence d'une consolidation aux différentes tâches effectuées. Nous aurions également pu tester des corrélations entre AEI, fuseaux et performances en fonction de la latéralisation des figures physiologiques (hippocampe sain ou pathologique). Enfin, il aurait été intéressant de tester des facteurs de confusion éventuels (durée de sommeil, durée de sommeil N2/N3, QI, indice de compréhension verbale, indice de raisonnement perceptif, durée de la maladie) dans un modèle multivarié. Cependant, l'effectif de ce travail ne permet pas de comparaisons multiples et notre compréhension du lien entre mémoire visuo-spatiale, AEI et fuseaux hippocampiques reste donc à ce jour très parcellaire. Mais il faut tout de même signaler que la population nécessaire à ce travail est relativement rare puisqu'elle nécessite un centre tertiaire dans la prise en charge de l'épilepsie avec réalisation d'explorations stéréo-électroencéphalographiques avec implantation bihippocampique.

La deuxième limite, là encore déjà évoqué, est celle de la méthodologie. Il s'agit de la tâche de navigation spatiale, non validée (cf III.3), mais également de la méthode de détection des fuseaux et des AEI hippocampiques. Concernant les fuseaux, nous avons utilisé la même méthode qu'une précédente étude réalisée par notre équipe (86) et qui avait permis d'identifier des fuseaux en intra-hippocampique. Cependant, nous n'avons à l'heure actuelle que la validation manuelle pour confirmer ou infirmer la nature des figures détectées, ce qui n'est pas infaillible. Pour améliorer cet aspect, une étude récente a démontré l'existence d'une co-occurrence forte entre fuseaux hippocampiques et ondes lentes néo-corticales (147), ce qui pourrait apporter une validation supplémentaire aux fuseaux hippocampiques détectés. Concernant les AEI hippocampes, le rapport signal/bruit est tellement important en enregistrement en sEEG que la validation manuelle n'est pas nécessaire. C'est dans la co-occurrence des AEI que réside la difficulté mais la littérature est plus fournie concernant cette problématique.

La faiblesse principale de ce travail réside dans le faible échantillon recruté. Cependant, la population nécessaire à ce travail est relativement rare. Il est également possible de critiquer notre méthodologie mais nous avons évoqué des pistes d'amélioration si ce travail venait à être reproduit ou complété.

5) Conclusion

Pour résumer, nous avons inclus une population, certes petite, mais homogène et représentative de la population présentant une épilepsie du lobe temporal. Contrairement à nos hypothèses initiales, nous avons démontré l'absence de corrélation entre AEI hippocampiques et différence de performance en mémoire visuo-spatiale et entre AEI et fuseaux hippocampiques. Cependant, nous montrons une tendance à la significativité entre la fréquence des fuseaux hippocampiques et différence de performance en mémoire visuo-spatiale. Ceci plaiderait en faveur d'une importance capitale du sommeil hippocampique dans la consolidation mnésique visuo-spatiale chez les patients épileptiques et donnerait une nouvelle piste dans la compréhension des troubles cognitifs dans cette population. Bien sûr, ces résultats doivent être confirmés par des études ultérieures. Cependant, ce travail est le premier à utiliser les méthodes d'enregistrement intracrânien par stéréo-électroencéphalographie pour explorer cette problématique et à sous-entendre une importance capitale du sommeil hippocampique dans la consolidation mnésique visuo-spatiale.

Bibliographie.

1. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr 1;46(4):470–2.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr 1;55(4):475–82.
3. Witt J-A, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol*. 2012 Aug;259(8):1727–31.
4. Kaaden S, Helmstaedter C. Age at onset of epilepsy as a determinant of intellectual impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009 Jun 1;15(2):213–7.
5. Korman B, Krsek P, Duchowny M, Maton B, Pacheco-Jacome E, Rey G. Early seizure onset and dysplastic lesion extent independently disrupt cognitive networks. *Neurology*. 2013 Aug 20;81(8):745–51.
6. Kent GP, Schefft BK, Howe SR, Szaflarski JP, Yeh H-S, Privitera MD. The effects of duration of intractable epilepsy on memory function. *Epilepsy Behav*. 2006 Nov 1;9(3):469–77.
7. Mameniškienė R, Rimšienė J, Purnaitė R. Cognitive changes in people with temporal lobe epilepsy over a 13-year period. *Epilepsy Behav*. 2016 Oct 1;63:89–97.
8. Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain*. 2009 Oct 1;132(10):2822–30.
9. Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, Jones J, Rutecki P, Bhattacharya A, et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2006;60(1):80–7.
10. Taylor J, Baker GA. Newly diagnosed epilepsy: Cognitive outcome at 5years. *Epilepsy Behav*. 2010 Aug 1;18(4):397–403.
11. Chin RFM, Cumberland PM, Pujar SS, Peckham C, Ross EM, Scott RC. Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: A population-based birth-cohort study. *Epilepsia*. 2011;52(8):1513–21.
12. Kampf C, Walter U, Rösche J. The impact of anxiety, seizure severity, executive dysfunction, subjectively perceived psychological deficits, and depression on social function in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* EB. 2016 Apr;57(Pt A):5–8.
13. Gilliam F, Kuzniecky R, Meador K, Martin R, Sawrie S, Viikinsalo M, et al. Patient-oriented outcome assessment after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology*. 1999 Sep 11;53(4):687–94.
14. Taylor RS, Sander JW, Taylor RJ, Baker GA. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*. 2011;52(12):2168–80.
15. Piazzini A, Beghi E, Turner K, Ferraroni M. Health-related quality of life in epilepsy: Findings obtained with a new Italian instrument. *Epilepsy Behav*. 2008 Jul 1;13(1):119–26.
16. Giovagnoli AR, Avanzini G. Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2000;101(5):295–300.

17. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of Life of People with Epilepsy: A European Study. *Epilepsia*. 1997 Mar 1;38(3):353–62.
18. Devinsky O. Cognitive and Behavioral Effects of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*. 1995;36(s2):S46–65.
19. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *The Lancet*. 2001 Jan;357(9251):216–22.
20. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Nov;4(6):385–407.
21. Äikiä M, Salmenperä T, Partanen K, Kälviäinen R. Verbal Memory in Newly Diagnosed Patients and Patients with Chronic Left Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2001 Feb 1;2(1):20–7.
22. Taylor J, Kolamunnage-Dona R, Marson AG, Smith PEM, Aldenkamp AP, Baker GA. Patients with epilepsy: Cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2010 Jan 1;51(1):48–56.
23. Giovagnoli AR, Parente A, Didato G, Manfredi V, Deleo F, Tringali G, et al. The course of language functions after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective study. *Eur J Neurol*. 2016;23(12):1713–21.
24. Sherman EMS, Wiebe S, Fay-McClymont TB, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*. 2011;52(5):857–69.
25. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2003 Oct 1;54(4):425–32.
26. Busch RM, Floden DP, Ferguson L, Mahmoud S, Mullane A, Jones S, et al. Neuropsychological outcome following frontal lobectomy for pharmacoresistant epilepsy in adults. *Neurology*. 2017 Feb 14;88(7):692–700.
27. Ljunggren S, Andersson-Roswall L, Rydenhag B, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome two years after frontal lobe resection for epilepsy – A prospective longitudinal study. *Seizure*. 2015 Aug;30:50–6.
28. Luerding R, Boesebeck F, Ebner A. Cognitive changes after epilepsy surgery in the posterior cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Apr;75(4):583–7.
29. Santangelo G, Trojano L, Vitale C, Improta I, Alineri I, Meo R, et al. Cognitive dysfunctions in occipital lobe epilepsy compared to temporal lobe epilepsy. *J Neuropsychol*. 2017;11(2):277–90.
30. Traianou A, Patrikelis P, Kosmidis MH, Kimiskidis VK, Gatzonis S. The neuropsychological profile of parietal and occipital lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019 May;94:137–43.
31. Allone C, Lo Buono V, Corallo F, Pisani LR, Pollicino P, Bramanti P, et al. Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. *J Neurol Sci*. 2017 Oct;381:7–15.
32. Loughman A, Bowden SC, D’Souza W. Cognitive functioning in idiopathic generalised epilepsies: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jun 1;43:20–34.
33. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis. *Epilepsia*. 2007;48(12):2336–44.

34. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, et al. Depression in epilepsy. *Neurology*. 2013 Feb 5;80(6):590–9.
35. Tedrus GMAS, Fonseca LC, Augusto MN, Trindade FS. Major depressive episode, cognition, and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016 Nov 1;64:219–23.
36. Tedrus G, de Lima Silva R. Cognitive and clinical variables associated with interictal dysphoric disorder in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018 May 1;82:175–8.
37. Paradiso S, Hermann B, Blumer D, Davies K, Robinson R. Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Feb;70(2):180–5.
38. Miller LA, Galioto R, Tremont G, Davis J, Bryant K, Roth J, et al. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: Characterization and risk factor analysis. *Epilepsy Behav*. 2016 Mar;56:113–7.
39. Hendriks MPH, Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, Ellis J, Vermeulen J, Vlugt HVD. Relationships between epilepsy-related factors and memory impairment. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(5):291–300.
40. Voltzenlogel V, Vignal J-P, Hirsch E, Manning L. The influence of seizure frequency on anterograde and remote memory in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2014 Oct 1;23(9):792–8.
41. Pacagnella D, Lopes TM, Morita ME, Yasuda CL, Cappabianco FAM, Bergo F, et al. Memory impairment is not necessarily related to seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2014;55(8):1197–204.
42. Miller LA, Mothakunnel A, Flanagan E, Nikpour A, Thayer Z. Accelerated Long Term Forgetting in patients with focal seizures: Incidence rate and contributing factors. *Epilepsy Behav*. 2017 Jul 1;72:108–13.
43. Sculier C, Gaínza-Lein M, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: A critical assessment. *Epilepsia*. 2018 Oct;59(Suppl Suppl 2):155–69.
44. Deshpande LS, Lou JK, Mian A, Blair RE, Sombati S, DeLorenzo RJ. In vitro status epilepticus but not spontaneous recurrent seizures cause cell death in cultured hippocampal neurons. *Epilepsy Res*. 2007 Jul;75(2–3):171–9.
45. Adachi N, Kanemoto K, Muramatsu R, Kato M, Akanuma N, Ito M, et al. Intellectual Prognosis of Status Epilepticus in Adult Epilepsy Patients: Analysis with Wechsler Adult Intelligence Scale–Revised. *Epilepsia*. 2005;46(9):1502–9.
46. Krumholz A, Sung GY, Fisher RS, Barry E, Bergey GK, Grattan LM. Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology*. 1995 Aug 1;45(8):1499–504.
47. Lenck-Santini P-P, Scott RC. Mechanisms Responsible for Cognitive Impairment in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Oct;5(10):a022772.
48. Holmes GL, Lenck-Santini P-P. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav*. 2006 May 1;8(3):504–15.

49. Nicolai J, Linden IVD, Arends JBAM, Mil SGMV, Weber JW, Vles JSH, et al. EEG Characteristics Related to Educational Impairments in Children with Benign Childhood Epilepsy with Centrottemporal Spikes. *Epilepsia*. 2007;48(11):2093–100.
50. Aldenkamp A, Arends J. The Relative Influence of Epileptic EEG Discharges, Short Nonconvulsive Seizures, and Type of Epilepsy on Cognitive Function. *Epilepsia*. 2004;45(1):54–63.
51. Ebus S, Arends J, Hendriksen J, van der Horst E, de la Parra N, Hendriksen R, et al. Cognitive effects of interictal epileptiform discharges in children. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2012 Nov;16(6):697–706.
52. Glennon JM, Weiss-Croft L, Harrison S, Cross JH, Boyd SG, Baldeweg T. Interictal epileptiform discharges have an independent association with cognitive impairment in children with lesional epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(9):1436–42.
53. Kleen JK, Scott RC, Holmes GL, Lenck-Santini PP. Hippocampal Interictal Spikes Disrupt Cognition in Rats. *Ann Neurol*. 2010 Feb;67(2):250–7.
54. Shatskikh TN, Raghavendra M, Zhao Q, Cui Z, Holmes GL. Electrical induction of spikes in the hippocampus impairs recognition capacity and spatial memory in rats. *Epilepsy Behav*. 2006 Dec 1;9(4):549–56.
55. Lv Y, Wang Z, Cui L, Ma D, Meng H. Cognitive correlates of interictal epileptiform discharges in adult patients with epilepsy in China. *Epilepsy Behav*. 2013 Oct 1;29(1):205–10.
56. Kleen JK, Scott RC, Holmes GL, Roberts DW, Rundle MM, Testorf M, et al. Hippocampal interictal epileptiform activity disrupts cognition in humans. *Neurology*. 2013 Jul 2;81(1):18–24.
57. Ung H, Cazares C, Nanivadekar A, Kini L, Wagenaar J, Becker D, et al. Interictal epileptiform activity outside the seizure onset zone impacts cognition. *Brain J Neurol*. 2017 Aug 1;140(8):2157–68.
58. Horak PC, Meisenhelter S, Song Y, Testorf ME, Kahana MJ, Viles WD, et al. Interictal Epileptiform Discharges Impair Word Recall in Multiple Brain Areas. *Epilepsia*. 2017 Mar;58(3):373–80.
59. Krauss GL, Summerfield M, Brandt J, Breiter S, Ruchkin D. Mesial temporal spikes interfere with working memory. *Neurology*. 1997 Oct;49(4):975–80.
60. Liu X-Y, Shi T, Yin W-N, Ren Z-Y, Deng Y-L, Chen S-D. Interictal epileptiform discharges were associated with poorer cognitive performance in adult epileptic patients. *Epilepsy Res*. 2016 Dec 1;128:1–5.
61. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*. 2004 Nov 1;3(11):663–72.
62. Tulving E. Organization of memory: Quo vadis? In: *The cognitive neurosciences*. Cambridge, MA, US: The MIT Press; 1995. p. 839–53.
63. Martins S, Guillery-Girard B, Eustache F. Modèles de la mémoire humaine : concepts et modèles en neuropsychologie de l’adulte et de l’enfant. *Epilepsies*. 2006 Sep 1;18(2):4–14.
64. Lithfous S, Dufour A, Després O. Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer’s disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev*. 2013 Jan 1;12(1):201–13.

65. Weniger G, Ruhleder M, Wolf S, Lange C, Irle E. Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia*. 2009 Jan 1;47(1):59–69.
66. Boccia M, Nemmi F, Guariglia C. Neuropsychology of Environmental Navigation in Humans: Review and Meta-Analysis of fMRI Studies in Healthy Participants. *Neuropsychol Rev*. 2014;24(2):236–51.
67. Wilber AA, Clark BJ, Forster TC, Tatsuno M, McNaughton BL. Interaction of Egocentric and World-Centered Reference Frames in the Rat Posterior Parietal Cortex. *J Neurosci*. 2014 Apr 16;34(16):5431–46.
68. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res*. 1971 Nov;34(1):171–5.
69. Lenck-Santini P-P, Save E, Poucet B. Evidence for a relationship between place-cell spatial firing and spatial memory performance. *Hippocampus*. 2001 Jan 1;11(4):377–90.
70. Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*. 1982 Jun;297(5868):681–3.
71. Broadbent NJ, Squire LR, Clark RE. Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci*. 2004 Oct 5;101(40):14515–20.
72. Blue SN, Kazama AM, Bachevalier J. Development of Memory for Spatial Locations and Object/Place Associations in Infant Rhesus Macaques with and without Neonatal Hippocampal Lesions. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2013 Nov;19(10):1053–64.
73. Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Nov 1;65(5):665–9.
74. Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2019 Jul 31];7(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856217/>
75. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RSJ, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci*. 2000 Apr 11;97(8):4398–403.
76. Ezzati A, Katz MJ, Zammit AR, Lipton ML, Zimmerman ME, Sliwinski MJ, et al. Differential association of left and right hippocampal volumes with verbal episodic and spatial memory in older adults. *Neuropsychologia*. 2016 Dec;93(Pt B):380–5.
77. Lee C-H, Ryu J, Lee S-H, Kim H, Lee I. Functional cross-hemispheric shift between object-place paired associate memory and spatial memory in the human hippocampus: Lateralization of Hippocampal Memory. *Hippocampus*. 2016 Aug;26(8):1061–77.
78. Kühn S, Gallinat J. Segregating cognitive functions within hippocampal formation: A quantitative meta-analysis on spatial navigation and episodic memory - Kühn - 2014 - Human Brain Mapping - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2018 May 20]. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/doi/full/10.1002/hbm.22239>
79. Cánovas R, León I, Serrano P, Roldán MD, Cimadevilla JM. Spatial navigation impairment in patients with refractory temporal lobe epilepsy: Evidence from a new virtual reality-based task. *Epilepsy Behav*. 2011 Oct 1;22(2):364–9.

80. Amlerova J, Laczo J, Vlcek K, Javurkova A, Andel R, Marusic P. Risk factors for spatial memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013 Jan;26(1):57–60.
81. Cimadevilla JM, Lizana JR, Roldán MD, Cánovas R, Rodríguez E. Spatial memory alterations in children with epilepsy of genetic origin or unknown cause. *Epileptic Disord.* 2014 Jun 1;16(2):203–7.
82. Jiang Y, Han C-L, Liu H-G, Wang X, Zhang X, Meng F-G, et al. Abnormal hippocampal functional network and related memory impairment in pilocarpine-treated rats. *Epilepsia.* 2018;59(9):1785–95.
83. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012 Jul;92(3):1087–187.
84. Lüthi A. Sleep Spindles: Where They Come From, What They Do. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* 2014 Jun;20(3):243–56.
85. Andrillon T, Nir Y, Staba RJ, Ferrarelli F, Cirelli C, Tononi G, et al. Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings. *J Neurosci.* 2011 Dec 7;31(49):17821–34.
86. Carpentier N, Cecchin T, Koessler L, Louis-Dorr V, Jonas J, Vignal J-P, et al. Stereo-electroencephalography identifies N2 sleep and spindles in human hippocampus. *Clin Neurophysiol.* 2017 Sep 1;128(9):1696–706.
87. Nguyen ND, Tucker MA, Stickgold R, Wamsley EJ. Overnight Sleep Enhances Hippocampus-Dependent Aspects of Spatial Memory. *Sleep.* 2013 Jul;36(7):1051–7.
88. Inostroza M, Binder S, Born J. Sleep-dependency of episodic-like memory consolidation in rats. *Behav Brain Res.* 2013 Jan 15;237:15–22.
89. Wilson MA, McNaughton BL. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science.* 1994 Jul 29;265(5172):676–9.
90. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, et al. Are Spatial Memories Strengthened in the Human Hippocampus during Slow Wave Sleep? *Neuron.* 2004 Oct 28;44(3):535–45.
91. Rasch B, Born J. About Sleep's Role in Memory. *Physiol Rev.* 2013 Apr;93(2):681–766.
92. Mölle M, Eschenko O, Gais S, Sara SJ, Born J. The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *Eur J Neurosci.* 2009 Mar 1;29(5):1071–81.
93. Oyanedel CN, Binder S, Kelemen E, Petersen K, Born J, Inostroza M. Role of slow oscillatory activity and slow wave sleep in consolidation of episodic-like memory in rats. *Behav Brain Res.* 2014 Dec 15;275:126–30.
94. Maingret N, Girardeau G, Todorova R, Goutierre M, Zugaro M. Hippocampo-cortical coupling mediates memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci.* 2016 Jul;19(7):959–64.
95. Moroni F, Nobili L, Iaria G, Sartori I, Marzano C, Tempesta D, et al. Hippocampal slow EEG frequencies during NREM sleep are involved in spatial memory consolidation in humans. *Hippocampus.* 2014;24(10):1157–68.
96. Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-Dependent Increases in Sleep Spindle Density. *J Neurosci.* 2002 Aug 1;22(15):6830–4.

97. Clemens Z, Fabó D, Halász P. Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience*. 2005 Jan 1;132(2):529–35.
98. Mednick SC, McDevitt EA, Walsh JK, Wamsley E, Paulus M, Kanady JC, et al. The critical role of sleep spindles in hippocampal-dependent memory: a pharmacology study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2013 Mar 6;33(10):4494–504.
99. Morin A, Doyon J, Dostie V, Barakat M, Tahar AH, Korman M, et al. Motor Sequence Learning Increases Sleep Spindles and Fast Frequencies in Post-Training Sleep. *Sleep*. 2008 Aug 1;31(8):1149–56.
100. Bergmann TO, Mölle M, Diedrichs J, Born J, Siebner HR. Sleep spindle-related reactivation of category-specific cortical regions after learning face-scene associations. *NeuroImage*. 2012 Feb 1;59(3):2733–42.
101. Barakat M, Carrier J, Debas K, Lungu O, Fogel S, Vandewalle G, et al. Sleep spindles predict neural and behavioral changes in motor sequence consolidation. *Hum Brain Mapp*. 2013 Nov 1;34(11):2918–28.
102. Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*. 2006 Nov;444(7119):610.
103. Lustenberger C, Boyle MR, Alagapan S, Mellin JM, Vaughn BV, Fröhlich F. Feedback-controlled transcranial alternating current stimulation reveals functional role of sleep spindles in motor memory consolidation. *Curr Biol CB*. 2016 Aug 22;26(16):2127–36.
104. Clemens Z, Fabó D, Halász P. Twenty-four hours retention of visuospatial memory correlates with the number of parietal sleep spindles. *Neurosci Lett*. 2006 Jul 31;403(1):52–6.
105. Veggiotti P, Pera MC, Teutonico F, Brazzo D, Balottin U, Tassinari CA. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. *Epileptic Disord*. 2012 Mar;(1):1–11.
106. Frauscher B, Bernasconi N, Caldairou B, von Ellenrieder N, Bernasconi A, Gotman J, et al. Interictal Hippocampal Spiking Influences the Occurrence of Hippocampal Sleep Spindles. *Sleep*. 2015 Dec 1;38(12):1927–33.
107. Malow BA, Carney PR, Kushwaha R, Bowes RJ. Hippocampal sleep spindles revisited: physiologic or epileptic activity? *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 1999 Apr;110(4):687–93.
108. Elst WVD, Boxtel MPJV, Breukelen GJPV, Jolles J. Rey's verbal learning test: Normative data for 1855 healthy participants aged 24–81 years and the influence of age, sex, education, and mode of presentation. *J Int Neuropsychol Soc*. 2005 May;11(3):290–302.
109. Geffen GM, Butterworth P, Geffen LB. Test-retest reliability of a new form of the auditory verbal learning test (AVLT). *Arch Clin Neuropsychol*. 1994 Jul 1;9(4):303–16.
110. Helmstaedter C, Wietzke J, Lutz MT. Unique and shared validity of the “Wechsler logical memory test”, the “California verbal learning test”, and the “verbal learning and memory test” in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009 Dec 1;87(2):203–12.
111. Lavoie M, Bherer L, Joubert S, Gagnon J-F, Blanchet S, Rouleau I, et al. Normative data for the Rey Auditory Verbal Learning Test in the older French-Quebec population. *Clin Neuropsychol*. 2018 Nov 30;32(sup1):15–28.

112. Ljung H, Nordlund A, Strandberg M, Bengzon J, Källén K. Verbal memory decline from hippocampal depth electrodes in temporal lobe surgery for epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(12):2143–52.
113. Mitrushina M, Satz P, Chervinsky A, D’Elia L. Performance of four age groups of normal elderly on the rey Auditory-Verbal learning test. *J Clin Psychol*. 1991;47(3):351–7.
114. van den Burg W, Kingma A. Performance of 225 Dutch school children on Rey’s Auditory Verbal Learning Test (AVLT): parallel test-retest reliabilities with an interval of 3 months and normative data. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 1999 Aug;14(6):545–59.
115. Bouman Z, Hendriks MPH, Aldenkamp AP, Kessels RPC. Temporal Stability of the Dutch Version of the Wechsler Memory Scale-Fourth Edition (WMS-IV-NL). *Clin Neuropsychol*. 2015;29 Suppl 1:30–46.
116. Bouman Z, Elhorst D, Hendriks MPH, Kessels RPC, Aldenkamp AP. Clinical utility of the Wechsler Memory Scale - Fourth Edition (WMS-IV) in patients with intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2016 Feb;55:178–82.
117. Bouman Z, Hendriks MPH, Kerkmeier MC, Kessels RPC, Aldenkamp AP. Confirmatory Factor Analysis of the Dutch Version of the Wechsler Memory Scale-Fourth Edition (WMS-IV-NL). *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 2015 May;30(3):228–35.
118. Bouman Z, Hendriks MPH, Van Der Veld WM, Aldenkamp AP, Kessels RPC. Clinical validation of three short forms of the Dutch Wechsler Memory Scale-Fourth Edition (WMS-IV-NL) in a mixed clinical sample. *Assessment*. 2016;23(3):386–94.
119. Jung J, Skeebo S. Multitrial free recall as a function of constant versus varied input orders and list length. *Can J Psychol*. 1967 Aug;21(4):329–36.
120. Hjorth B. The physical significance of time domain descriptors in EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1973 Mar;34(3):321–5.
121. Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Tomasek M, Worrell GA, Stead M, et al. Detection of interictal epileptiform discharges using signal envelope distribution modelling: application to epileptic and non-epileptic intracranial recordings. *Brain Topogr*. 2015 Jan;28(1):172–83.
122. Korte M, Schmitz D. Cellular and System Biology of Memory: Timing, Molecules, and Beyond. *Physiol Rev*. 2016 Mar 9;96(2):647–93.
123. Axmacher N, Elger CE, Fell J. Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain J Neurol*. 2008 Jul;131(Pt 7):1806–17.
124. Latchoumane C-FV, Ngo H-VV, Born J, Shin H-S. Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic, and Hippocampal Rhythms. *Neuron*. 2017 Jul 19;95(2):424-435.e6.
125. Binder S, Mölle M, Lippert M, Bruder R, Aksamaz S, Ohl F, et al. Monosynaptic hippocampal-prefrontal projections contribute to spatial memory consolidation in mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2019 Jul 8;
126. Novitskaya Y, Sara SJ, Logothetis NK, Eschenko O. Ripple-triggered stimulation of the locus coeruleus during post-learning sleep disrupts ripple/spindle coupling and impairs memory consolidation. *Learn Mem*. 2016 May;23(5):238–48.

127. Rosanova M, Ulrich D. Pattern-Specific Associative Long-Term Potentiation Induced by a Sleep Spindle-Related Spike Train. *J Neurosci*. 2005 Oct 12;25(41):9398–405.
128. Aton SJ, Suresh A, Broussard C, Frank MG. Sleep Promotes Cortical Response Potentiation Following Visual Experience. *Sleep*. 2014 Jul 1;37(7):1163–70.
129. Peyrache A, Battaglia FP, Destexhe A. Inhibition recruitment in prefrontal cortex during sleep spindles and gating of hippocampal inputs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Oct 11;108(41):17207–12.
130. Xia F, Richards BA, Tran MM, Josselyn SA, Takehara-Nishiuchi K, Frankland PW. Parvalbumin-positive interneurons mediate neocortical-hippocampal interactions that are necessary for memory consolidation. *eLife*. 2017 29;6.
131. Zylberberg J, Strowbridge BW. Mechanisms of Persistent Activity in Cortical Circuits: Possible Neural Substrates for Working Memory. *Annu Rev Neurosci*. 2017 Jul 25;40:603–27.
132. Clemens Z, Janszky J, Szucs A, Békésy M, Clemens B, Halász P. Interictal epileptic spiking during sleep and wakefulness in mesial temporal lobe epilepsy: a comparative study of scalp and foramen ovale electrodes. *Epilepsia*. 2003 Feb;44(2):186–92.
133. de Guzman PH, Nazer F, Dickson CT. Short-duration epileptic discharges show a distinct phase preference during ongoing hippocampal slow oscillations. *J Neurophysiol*. 2010 Oct;104(4):2194–202.
134. De Gennaro L, Ferrara M. Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*. 2003 Oct;7(5):423–40.
135. Tavakoli M, Barekatin M, Doust HTN, Molavi H, Nouri RK, Moradi A, et al. Cognitive impairments in patients with intractable temporal lobe epilepsy. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2011 Nov;16(11):1466–72.
136. Soble JR, Eichstaedt KE, Waseem H, Mattingly ML, Benbadis SR, Bozorg AM, et al. Clinical utility of the Wechsler Memory Scale--Fourth Edition (WMS-IV) in predicting laterality of temporal lobe epilepsy among surgical candidates. *Epilepsy Behav EB*. 2014 Dec;41:232–7.
137. Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, Goyal V, Srivastava A, Garg A, et al. Effect of successful epilepsy surgery on subjective and objective sleep parameters – a prospective study. *Sleep Med*. 2013 Apr;14(4):333–8.
138. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004 Nov 1;27(7):1255–73.
139. Sarkis RA, Alam J, Pavlova MK, Dworetzky BA, Pennell PB, Stickgold R, et al. Sleep-dependent memory consolidation in the epilepsy monitoring unit: A pilot study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2016;127(8):2785–90.
140. Winocur G, Moscovitch M, Bontempi B. Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. *Neuropsychologia*. 2010 Jul;48(8):2339–56.
141. Eichenbaum H. Prefrontal–hippocampal interactions in episodic memory. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Sep;18(9):547–58.

142. Sherrill KR, Erdem UM, Ross RS, Brown TI, Hasselmo ME, Stern CE. Hippocampus and retrosplenial cortex combine path integration signals for successful navigation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2013 Dec 4;33(49):19304–13.
143. Minderer M, Brown KD, Harvey CD. The Spatial Structure of Neural Encoding in Mouse Posterior Cortex during Navigation. *Neuron*. 2019 Apr 3;102(1):232-248.e11.
144. Orban P, Rauchs G, Balteau E, Degueldre C, Luxen A, Maquet P, et al. Sleep after spatial learning promotes covert reorganization of brain activity. *Proc Natl Acad Sci*. 2006 May 2;103(18):7124–9.
145. Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus*. 2015 Oct;25(10):1073–188.
146. Boyce R, Glasgow SD, Williams S, Adamantidis A. Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science*. 2016 May 13;352(6287):812–6.
147. Staresina BP, Bergmann TO, Bonnefond M, van der Meij R, Jensen O, Deuker L, et al. Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep. *Nat Neurosci*. 2015 Nov;18(11):1679–86.
148. Lara AH, Wallis JD. The Role of Prefrontal Cortex in Working Memory: A Mini Review. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2015 Dec 18 [cited 2019 Jul 31];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4683174/>
149. Bower MR, Stead M, Bower RS, Kucewicz MT, Sulc V, Cimbalnik J, et al. Evidence for Consolidation of Neuronal Assemblies after Seizures in Humans. *J Neurosci*. 2015 Jan 21;35(3):999–1010.
150. Sato M, Kawano M, Mizuta K, Islam T, Lee MG, Hayashi Y. Hippocampus-Dependent Goal Localization by Head-Fixed Mice in Virtual Reality. *eneuro*. 2017;4(3):ENEURO.0369-16.2017.

ANNEXE 1 : Rey Auditory-Verbal Learning Task

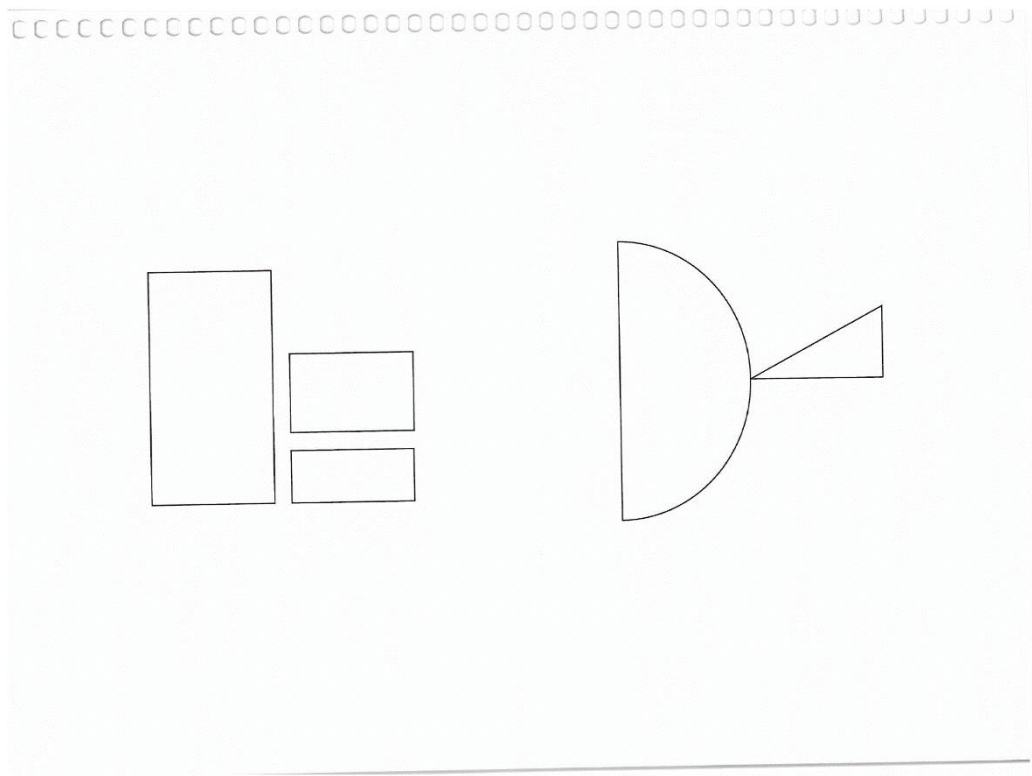
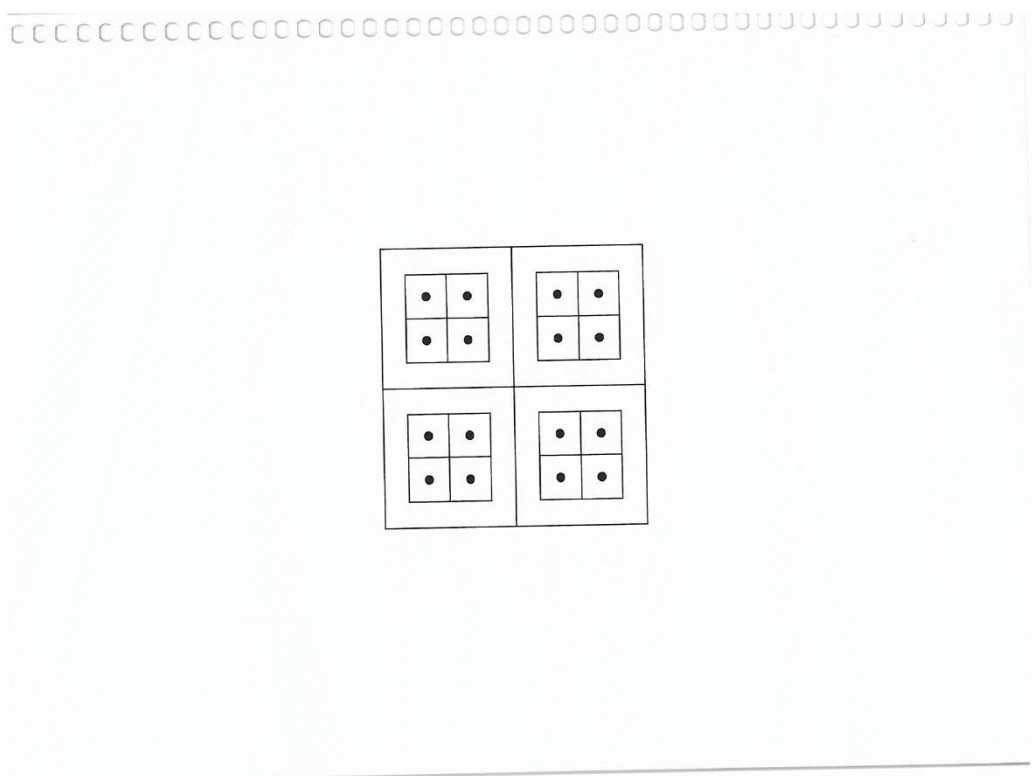
	R1	R2	R3	R4	R5	RD	R 24
Tambour							
Rideau							
Ceinture							
Café							
Ecole							
Parent							
Soleil							
Jardin							
Casquette							
Paysan							
Moustache							
Dindon							
Couleur							
Maison							
Rivière							

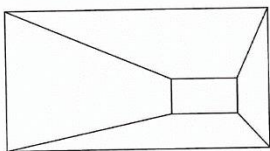
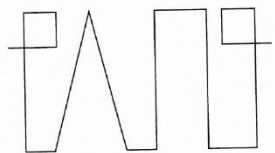
Reconnaissance J0

Un vieux *paysan* à longues *moustaches*, assis sur un banc, au *soleil*, dans son *jardin*, près de la *rivière*, surveillait ses *dindons* et ses poules en fumant sa pipe ; il regardait passer sur la route devant le *café*, près de la gare, un enfant, qui allait à l'*école*. Cet enfant avait oublié sa *casquette*, son manteau et ses livres. Il soufflait dans une trompette, tenait un drapeau et portait, attaché à la *ceinture*, un petit *tambour* aux *couleurs* vives. De la *maison* au bout de la rue, les *parents* et le frère, derrière les *rideaux* de la fenêtre garnie de fleurs, observaient attentivement le petit écolier.

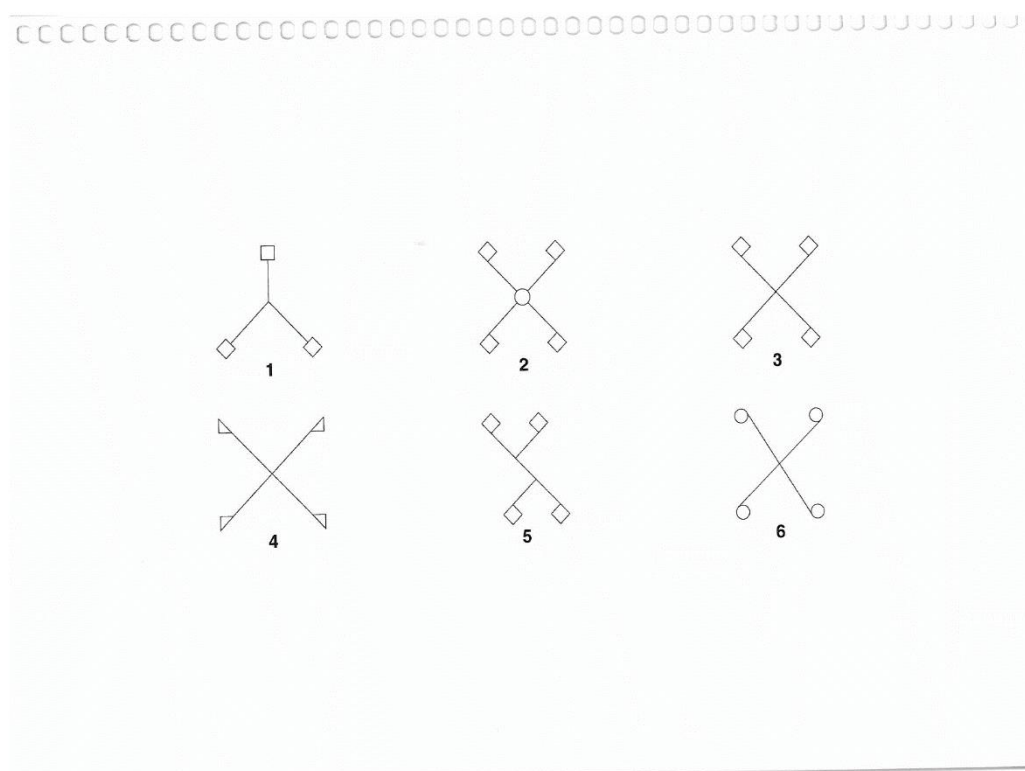
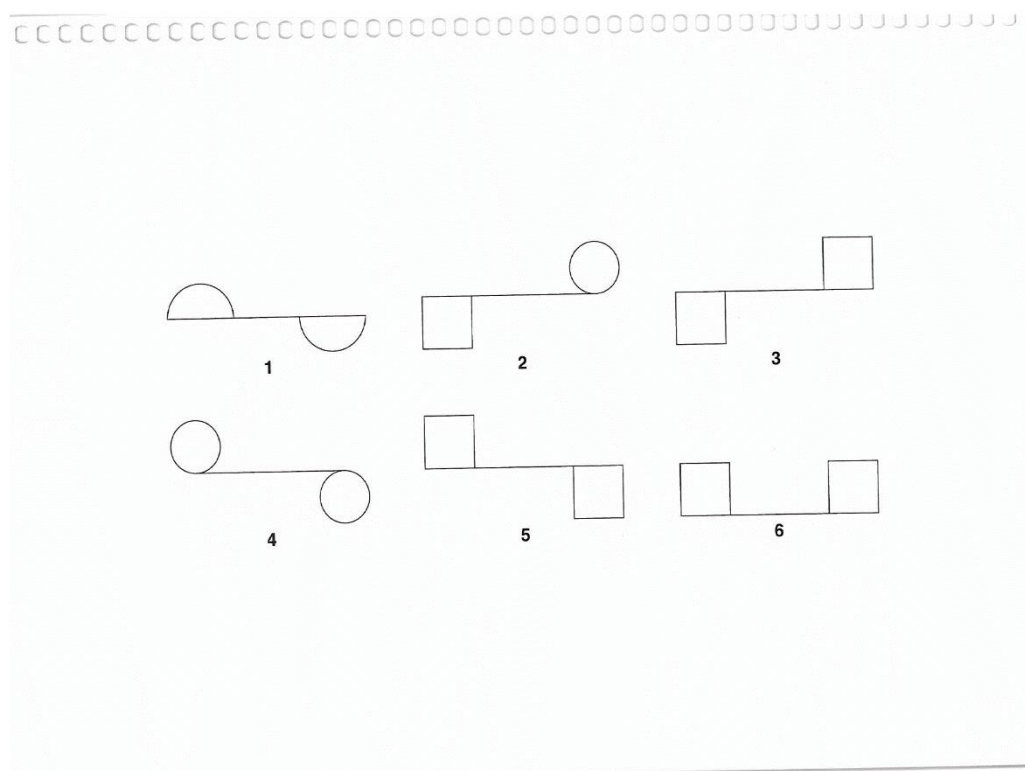
Reconnaissance J1

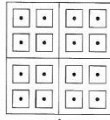
Un vieux *paysan* à longues *moustaches*, assis sur un banc, au *soleil*, dans son *jardin*, près de la *rivière*, surveillait ses *dindons* et ses poules en fumant sa pipe ; il regardait passer sur la route devant le *café*, près de la gare, un enfant, qui allait à l'*école*. Cet enfant avait oublié sa *casquette*, son manteau et ses livres. Il soufflait dans une trompette, tenait un drapeau et portait, attaché à la *ceinture*, un petit *tambour* aux *couleurs* vives. De la *maison* au bout de la rue, les *parents* et le frère, derrière les *rideaux* de la fenêtre garnie de fleurs, observaient attentivement le petit écolier.



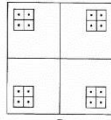


Annexe 3 : Test de reproduction visuelle (WMS-IV) : reconnaissance J0 et J1

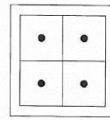




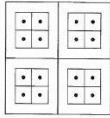
1



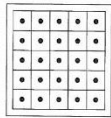
2



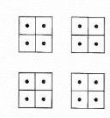
3



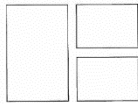
4



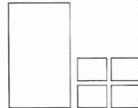
5



6



1



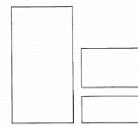
2



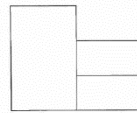
3



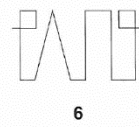
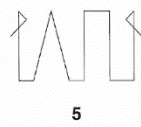
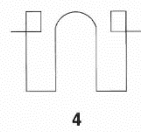
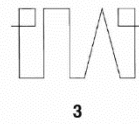
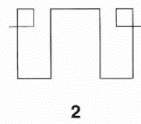
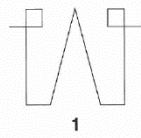
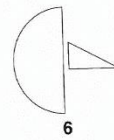
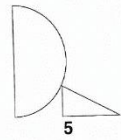
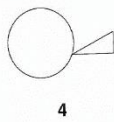
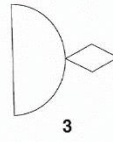
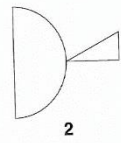
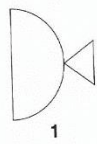
4

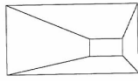


5

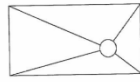


6

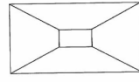




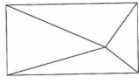
1



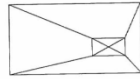
2



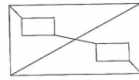
3



4



5



6

VU

NANCY, le **13 août 2019**

Le Président de Thèse

Professeur Marc DEBOUVERIE

NANCY, le **26 août 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10810**

NANCY, le **30 août 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE :

Les troubles cognitifs, et notamment mnésiques, sont fréquents dans la population épileptique. Leur étiologie est multifactorielle : traitements anti-épileptiques, co-morbidités psychiatriques ou encore localisation de la zone épileptogène. Le rôle des activités épileptiques intercritiques (AEI) reste controversé dans la population adulte. Le sommeil est indispensable à la consolidation mnésique et les figures de sommeil, dont les fuseaux de sommeil, sont probablement le support électrophysiologique de ce phénomène. Le but de cette étude était d'étudier la corrélation entre consolidation mnésique visuo-spatiale et fréquence des fuseaux de sommeil intra-hippocampiques chez des patients épileptiques pharmaco-résistants explorés par stéréo-électroencéphalographie au CHRU de Nancy. Par ailleurs, nous avons également étudié d'une part la corrélation entre consolidation mnésique et AEI, et d'autre part entre fréquence des AEI et des fuseaux hippocampiques. La consolidation mnésique visuo-spatiale a été explorée par réalisation d'une tâche de navigation spatiale à J0 et à J1. Un algorithme de détection automatique a été utilisé pour comptabiliser les figures électrophysiologiques. 6 patients ont été inclus. Une corrélation positive tendant à la significativité a été retrouvée entre consolidation mnésique et entre fréquence des fuseaux de sommeil intra-hippocampiques ($\rho = 0.81$, $p\text{-value} = 0.15$). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre AEI et fuseaux de sommeil et entre consolidation mnésique et AEI. Ces résultats doivent être confirmés sur une population large mais permettent déjà une compréhension fine des mécanismes sous-jacents aux troubles cognitifs chez les patients présentant une épilepsie focale pharmaco-résistante.

TITRE EN ANGLAIS :

Sleep spindles, Memory consolidation and Interictal epileptiform discharges in Epileptic patients explored by Stereo-electroencephalography

THESE MEDECINE SPECIALISTE ANNEE 2019

MOTS CLEFS :

Troubles cognitifs, épilepsie, consolidation mnésique, sommeil, fuseaux de sommeil, activités épileptiques intercritiques.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY, Cedex