



**L'APPORT DE L'IMAGERIE DE SOURCE ELECTRIQUE INTER-CRITIQUE ET
CRITIQUE DANS L'EVALUATION PRE-CHIRURGICALE DES EPILEPSIES
FOCALES PHARMACO-RESISTANTES EN VUE D'AMELIORER LA
LOCALISATION DE LA ZONE EPILEPTOGENE**

**INTER-ICTAL AND ICTAL ELECTRICAL SOURCE IMAGING CONTRIBUTION IN
REFRACTORY FOCAL EPILEPSY PRESURGICAL WORKUP IN ORDER TO
IMPROVE EPILEPTOGENIC ZONE LOCALISATION**

Estelle Rikir, M.D.

Université de Liège

Faculté de médecine

Mandat de recherche clinique

du Conseil médical du CHU Liège

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de Docteur en Sciences Médicales

Année académique 2017-2018

© Estelle Rikir, 2017

Les travaux présentés dans cette thèse ont été en partie financés par le Conseil Médical du CHU Liège, Belgique (mandat de recherche Clinique 2011-2013) et par le Ministère français de la Santé (PHRC 1705, 2009)

« Qui auget scientiam, auget et dolorem »

Ecclésiaste

*« Quant à ton serviteur il va mieux sans précisément aller bien.
Il ne se passe pas de jour sans que je ne voie de temps à autre passer devant mes yeux
comme des paquets de cheveux ou des feux du Bengale.
Cela dure plus ou moins longtemps.
Néanmoins ma dernière grande crise a été plus légère que les autres »*

Gustave Flaubert, lettre à Ernest Chevalier, 7 juin 1844

*« Mon père, à la fin, m'avait défendu d'imiter certaines gens
(persuadé que j'en devais beaucoup souffrir, ce qui était vrai quoique je le niasse),
entre autres un mendiant épileptique que j'avais un jour rencontré au bord de la mer.
Il m'avait conté son histoire, il avait été d'abord journaliste, etc. C'était superbe.
Il est certain que quand je rendais ce drôle j'étais dans sa peau.
On ne pouvait rien voir de plus hideux que moi à ce moment-là.
Comprends-tu la satisfaction que j'en éprouvais ?
Je suis sûr que non »*

Gustave Flaubert, lettre à Louise Colet, 8 octobre 1846

*« J'ai en moi, au fond de moi, un embêtement radical, intime, âcre et incessant
qui m'empêche de rien goûter et qui me remplit l'âme à la faire crever »*

Gustave Flaubert, lettre à Louise Colet, 20 décembre 1846

Table des matières

TABLE DES MATIERES

RESUME DU TRAVAIL.....	13
1. Version française du résumé.....	15
2. Version anglaise du résumé	16
INTRODUCTION	19
1. Le parcours du patient épileptique réfractaire et la démarche anatomo-électro-clinique.....	21
1.1 Définition et données épidémiologiques de l'épilepsie	21
1.2 Le bilan pré-chirurgical de l'épilepsie réfractaire.....	23
2. La stéréo-électroencéphalographie : SEEG	26
3. La notion de zone épileptogène et réseau de la zone épileptogène	27
3.1 La vision anglo-saxonne	27
3.2 La vision française	29
4. Les malformations du développement cortical	31
4.1 Classification des malformations du développement cortical	31
4.2 Malformations du développement cortical et épilepsie	32
5. L'imagerie de source électrique: ISE.....	33
5.1 Le signal EEG	33
5.1.1 Bases physiologiques du signal enregistré par l'EEG	33
5.1.2 Modélisation dipolaire des courants secondaires	36
5.1.3 Facteurs influençant le signal EEG ou le potentiel EEG enregistré.....	37
5.1.4 Facteurs influençant la détectabilité des sources par l'EEG de surface	37
5.1.5 Echantillonnage spatial du signal EEG	39
5.1.6 Choix du signal EEG pour l'imagerie de source électrique : pointes inter-critiques vs décharges critiques.....	41
5.2 La modélisation des milieux de propagation : les modèles de tête	43
5.3 Les modèles de sources et algorithmes de résolution du problème inverse	43
OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	47
METHODOLOGIE	51
1. Les patients.....	53
2. L'enregistrement vidéoEEG 64 électrodes et l'imagerie de source électrique	53
2.1 L'enregistrement vidéoEEG 64 électrodes	53
2.1.1 Collage	53
2.1.2 Repérage de la position des 64 électrodes en vue de la fusion des données électro-physiologiques (EEG) et structurelles (IRM)	54
2.1.3 Acquisition.....	54

2.2 L'imagerie de source électrique	54
2.2.1 Sélection du signal EEG.....	54
2.2.1.1 La sélection des pointes inter-critiques pour la première, la seconde et la troisième études	54
2.2.1.2 La sélection des décharges critiques pour la troisième étude	55
2.2.2 Le modèle de tête : modèle réaliste et individuel.....	55
2.2.3 Fusion des données électro-physiologiques (EEG) et anatomiques (IRM).....	56
2.2.4 Les modèles de sources.....	56
2.3 L'interprétation des localisations de source	58
2.3.1 Interprétation des localisations de source réalisées à partir des pointes inter-critiques	58
2.3.2 Interprétation des localisations de source réalisées à partir des activités critiques.....	58
3. L'enregistrement SEEG et la détermination de la zone épileptogène	59
4. L'établissement des concordances sous-lobaires	59
4.1 Première étude : imagerie de source électrique inter-critique dans les malformations du développement cortical	60
4.2 Seconde étude : quels sont les meilleurs candidats à l'imagerie de source électrique inter-critique? ..	61
4.3 Troisième étude : imagerie de source électrique critique vs inter-critique	62
RESULTATS	65
1. Première étude: Electrical Source Imaging in cortical malformation-related epilepsy: a prospective EEG-SEEG concordance study. <i>Epilepsia</i>, 55(6):918–932, 2014. Estelle Rikir, Laurent Koessler, Martine Gavaret, Fabrice Bartolomei, Sophie Colnat-Coulbois, Jean-Pierre Vignal, Herve Vespignani, Georgia Ramantani, Louis G. Maillard.	67
1.1 Patients	67
1.2 Valeur localisatrice de l'imagerie de source inter-critique (iiESI)	73
1.3 Comparaison de la valeur localisatrice du vidéoEEG, l'IRM et l'iiESI	73
1.4 Valeur ajoutée de l'iiESI par rapport au bilan pré-chirurgical standard	73
2. Seconde étude: Localizing value of electrical source imaging: Frontal lobe, malformations of cortical development and negative MRI related epilepsies are the best candidates. <i>Neuroimage : Clinical</i>, 16: 319-329, 2017. Chifaou Abdallah, Louis G. Maillard, Estelle Rikir, Jacques Jonas, Anne Thiriaux, Martine Gavaret, Fabrice Bartolomei, Sophie Colnat-Coulbois, Jean-Pierre Vignal, Laurent Koessler.	79
2.1 Patients	79
2.2 Valeur localisatrice de l'imagerie de source inter-critique (iiESI)	81
2.3 Valeur localisatrice de l'imagerie de source inter-critique (iiESI) au sein des sous-groupes	81
2.3.1 Selon le type d'épilepsie.....	81
2.3.2 Selon la profondeur de la zone épileptogène	82
2.3.3 Selon la présence ou l'absence de lésion structurelle en IRM	82
2.3.4 Selon l'étiologie	82
3. Troisième étude : Ictal versus inter-ictal electrical source imaging in refractory epilepsy: a prospective comparison. Estelle Rikir, Louis G. Maillard, Chifaou Abdallah, Martine Gavaret, Fabrice Bartolomei, Sophie Colnat-Coulbois, Jean-Pierre Vignal, Louise Tyvaert, Bernard Sadzot, Georgia Ramantani, Laurent Koessler. <i>In preparation</i>	86
3.1 Patients	86
3.2 Pattern EEG critique	91
3.3 Valeur localisatrice de l'iESI	91
3.4 Valeur localisatrice de l'iiESI	93
3.5 Comparaison des valeurs localisatrices de l'iESI et iiESI et valeur ajoutée de l'iESI	93

DISCUSSION.....	101
1. La méthodologie utilisée pour l'ISE	104
1.1 Pointe unique vs pointes moyennées	104
1.2 Echantillonnage spatial : 64 électrodes	104
1.3 Modèle de tête individuel et réaliste	105
1.4 Modèles de sources utilisés	105
1.5 Concordance à un niveau de précision sous-lobaire.....	106
2. La méthode de référence choisie (la ZE définie par la SEEG) et les définitions de sensibilité et spécificité	106
3. L'imagerie de source électrique inter-critique dans les épilepsies focales en rapport avec une malformation du développement cortical.	108
3.1 Valeur localisatrice de l'imagerie de source inter-critique dans les MCD	109
3.2 Valeur ajoutée de l'imagerie de source inter-critique dans les MCD	110
3.3 Limites de la première étude	111
4. L'imagerie de source électrique inter-critique dans les épilepsies focales pharmaco-résistantes: quels sont les meilleurs candidats ?.....	112
4.1 Valeur localisatrice de l'imagerie de source électrique inter-critique	112
4.2 Analyse des sous-groupes et identification des meilleurs candidats à l'ISE inter-critique.....	113
4.2.1 Le type d'épilepsie.....	113
4.2.2 La présence d'une lésion IRM.....	114
4.2.3 L'étiologie	115
4.3 Limites de la seconde étude	115
5. L'imagerie de source électrique dans les épilepsies focales pharmaco-résistantes: analyse des activités inter-critiques ou critiques?	116
5.1 Valeur localisatrice de l'imagerie de source électrique critique	117
5.2 Comparaison de l'imagerie de source électrique inter-critique et critique	118
5.3 Limites de la troisième étude	119
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	121
REMERCIEMENTS	125
REFERENCES.....	127
ABRÉVIATIONS UTILISÉES	139

RESUME DU TRAVAIL

1. Version française du résumé

Dans le contexte des épilepsies focales pharmaco-résistantes, la chirurgie reste le traitement offrant les meilleures chances de guérison, mais, elle ne peut s'envisager que si le réseau épileptogène a été correctement localisé et délimité: ce qui implique, encore fréquemment, le recours à des explorations électrophysiologiques invasives.

Au cours des 30 dernières années, s'est notamment développé l'EEG de haute résolution, qui, couplé aux techniques de localisation de sources, peut contribuer à l'identification du réseau épileptogène, et ce, de façon non invasive tout en combinant données électrophysiologiques et anatomiques individuelles. Dans une perspective de pratique clinique, nous avons voulu déterminer de façon prospective (i) quel pouvait être l'apport ou valeur ajoutée de cette technique par rapport à l'évaluation pré-chirurgicale traditionnellement réalisée, (ii) quels patients constituent les meilleurs candidats pour cette technique et (iii) à quel signal (inter-critique ou critique) appliquer prioritairement les techniques de localisation de sources.

Nous avons mené trois études prospectives dont la méthodologie était strictement identique. Pour chaque patient, les localisations de sources ont été obtenues à partir d'enregistrement vidéoEEG de 64 électrodes ainsi que d'un modèle de tête réaliste et individuel. Des modèles de sources dipolaires et distribuées ont été utilisés. Les localisations de sources obtenues ont été interprétées avant la réalisation de la stéréoelectroencéphalographie, et, donc, avant l'évaluation intra-cérébrale du réseau épileptogène qui constituait notre méthode de référence. La concordance anatomique entre localisation de source retenue et localisation intra-cérébrale (SEEG) du réseau épileptogène était établie à un niveau de précision sous-lobaire.

Dans un premier travail ayant porté sur 28 patients dont l'épilepsie focale réfractaire était en rapport avec une malformation du développement cortical, nous avons d'abord confirmé la **valeur localisatrice** de l'imagerie de source électrique inter-critique dans cette population puisque la zone épileptogène était identifiée dans **89%** des cas. Dans un second temps, nous avons montré que l'imagerie de source électrique présentait une **valeur ajoutée** par rapport à l'évaluation pré-chirurgicale classique dans moins de 50% des cas, mais, que cette valeur ajoutée était particulièrement élevée chez les patients dont **l'IRM structurelle était négative** (73% vs 23% pour les IRM positives) et plus élevée chez les patients avec **épilepsie extra-temporale** (50% vs 33% pour les épilepsies temporales) alors même que l'absence de lésion IRM et une épilepsie extra-temporale constituent habituellement des facteurs de mauvais pronostic post-chirurgie.

Dans une seconde étude ayant porté sur 74 patients épileptiques réfractaires engagés dans une évaluation pré-chirurgicale, nous avons montré que l'imagerie de source électrique inter-critique était particulièrement et statistiquement plus précise chez les patients avec une **épilepsie frontale** (46% : p= 0.05), **en l'absence de lésion IRM** (36% : p= 0.01) et en présence d'une **malformation du développement cortical** (27% : p=0.03).

Enfin, dans un troisième travail ayant porté sur 54 patients, nous avons d'abord montré que (i) **l'imagerie de source électrique critique** contribuait à localiser le réseau épileptogène dans **75%** des cas, (ii) sa spécificité était plus élevée lorsque les localisations portaient sur une **pointe ictale** ou une **décharge rythmique « rapide »** (59%, 50%: p=0.38), et, (iii) sa spécificité était statistiquement plus élevée en présence d'une **malformation du développement cortical** (60%: p=0.04). Après **comparaison** des résultats obtenus en imagerie de source inter-critique et critique, nous avons

montré une **meilleure spécificité de l'imagerie de source critique** en présence **d'une malformation du développement cortical** (60% vs 43%; $p=0.18$) et **d'une lésion IRM** (49% vs 30%; $p=0.07$). La **valeur ajoutée** de l'imagerie de source critique par rapport à l'imagerie de source inter-critique a été évaluée à 25 % seulement, mais, parmi ces patients, une majorité (71%) présentait une malformation du développement cortical et /ou une lésion structurelle à l'IRM.

L'ensemble de ces résultats montre donc que l'imagerie de source électrique apporte des informations utiles sur la localisation du réseau épileptogène: informations qui peuvent éventuellement guider le choix des cibles intracrânielles à explorer lors des EEG invasifs et ainsi améliorer l'échantillonnage spatial des régions corticales supposées épileptogènes.

Dans une perspective de pratique clinique, l'ensemble de ces résultats suggère que (i) la réalisation d'une imagerie de source électrique inter-critique devrait prioritairement être proposée aux patients avec épilepsie frontale, IRM négative et malformation du développement cortical, (ii) en présence d'une malformation du développement cortical, cette technique présente une valeur ajoutée par rapport à l'évaluation pré-chirurgicale classique en cas d'épilepsie extra-temporale et surtout en l'absence de lésion IRM, et enfin, (iii) la réalisation d'une imagerie de source électrique critique pourrait s'envisager d'abord chez les patients avec malformation du développement cortical, et, ensuite, chez ceux dont les crises débutent par une pointe ictale ou une décharge rythmique « rapide ».

2. Version anglaise du résumé

In structural focal drug-resistant epilepsies, functional neurosurgery remains the only potentially curative treatment. Presurgical evaluation in this context aims to localize the epileptic zone, the complete resection of which is the best predictor of post-surgical seizure freedom. Delineating the epileptogenic zone still often requires intracranial EEG recordings, especially in cases with negative MRI or discrepancy between MRI and videoEEG findings. In recent years, high resolution EEG combined to electrical source imaging techniques achieve a promising performance in pre-surgical investigation by localizing epileptic sources in the individual anatomical space in a non-invasive way.

We aimed to prospectively assess (i) the added-value of electrical source imaging compared to standard presurgical evaluation primarily based on videoEEG recordings and structural MRI, (ii) the best candidates for this technique and (iii) whether ictal or interictal EEG activities should be selected for source localizations.

Methodology was strictly identical across our three studies. Electrical source localizations were derived from 64 ch scalp videoEEG, realistic and individual headmodel. Dipolar as well as distributed source models were used. Source localizations were interpreted blinded to stereo-electroencephalography and were subsequently compared with the epileptogenic network estimated by this invasive technique taken as the gold standard. Anatomical concordance between source localizations and SEEG-estimated epileptogenic network was assessed at a sub-lobar level.

In a first study, we prospectively analyzed 28 consecutive patients undergoing presurgical investigation for cortical malformation-related refractory epilepsy. We showed interictal electrical source imaging contributed to localize the epileptogenic network in **89%** of cases. Electrical source

imaging correctly confirmed, restricted or added localizations to standard presurgical evaluation primarily based on videoEEG recordings and structural MRI in 12 of 28 patients leading to a **clinical added-value in 43%**. This added-value was particularly high among patients with **extra-temporal lobe epilepsy** (50% vs 33% temporal lobe epilepsy), and among **MRI negative patients** (73% vs 23% MRI positive) who represent the most challenging cases for epilepsy surgery.

In a second study, we prospectively analyzed 74 consecutive patients undergoing presurgical investigation for focal refractory epilepsy. We first confirmed interictal electrical source imaging contributed to localize the epileptogenic network in **85%** of cases. We demonstrated this technique was significantly more accurate among patients with **frontal lobe epilepsy** (46%: $p=0.05$), with a **malformation of cortical development** (27%: $p=0.03$) and **no structural MRI lesion** (36%: $p=0.01$).

In a third study, we prospectively analyzed 54 consecutive drug-resistant epileptic patients undergoing presurgical evaluation. First, we showed (i) **ictal electrical source imaging** contributed to localize the epileptogenic network in **75%** of cases, (ii) its specificity was higher for **ictal spike or rhythmic discharge > 13Hz** analysis (59%, 50%: $p=0.38$), and (iii) significantly higher among patients with a **malformation of cortical development** (60%: $p=0.04$). Then, we **compared** ictal and interictal electrical source imaging accuracy and found a trend towards a better specificity for ictal compared to interictal source imaging in presence of a **malformation of cortical development** (60% vs 43%; $p=0.18$) and a **structural MRI lesion** (49% vs 30%; $p=0.07$). Ictal electrical source imaging showed an **added-value** compared to interictal analysis in 25% of cases: 71% of them had a malformation of cortical development and/or a MRI lesion.

Electrical source imaging provides valuable information regarding epileptogenic network localization that can improve the diagnostic power of invasive EEG by identifying relevant targets and thus enhance the sampling of the suspected epileptogenic cortical regions. This technique should be integrated in the presurgical evaluation of focal refractory epilepsy.

From a clinical point of view, our results suggest that (i) best candidates for interictal source imaging are primarily patients with frontal lobe epilepsy, a malformation of cortical development, and no structural MRI lesion, (ii) in cortical malformation related-epilepsy, this technique has an added-value compared to standard presurgical evaluation especially in extra-temporal lobe epilepsy and MRI negative patients, and (iii) ictal electrical source imaging should be considered, first, in patients with malformation of cortical development, and, then, in patients with initial ictal spike or rhythmic discharge > 13 Hz or a lesion on MRI.

