

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**



**ANNEE 2007**

**THESE N° 3132 / 1**

**LOCALISATION DES SOURCES DES POINTES  
INTERCRITIQUES EN MAGNETO-ENCEPHALOGRAPHIE**

**VALIDATION PAR ENREGISTREMENTS INTRACRANIENS  
SIMULTANES**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2007**

**Par**

**Bertrand GODET**

**Né le 17 août 1978 à Reims (Marne)**



**EXAMINATEURS DE LA THESE :**

<b>Monsieur le Professeur Jean-Michel VALLAT</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur Philippe COURATIER</b>	<b>Juge</b>
<b>Monsieur le Professeur Antoine MAUBON</b>	<b>Juge</b>
<b>Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL</b>	<b>Juge</b>
<b>Monsieur le Docteur Laurent MAGY</b>	<b>Juge</b>
<b>Madame le Docteur es Sciences Line GARNERO</b>	<b>Membre invité</b>
<b>Monsieur le Docteur Claude ADAM</b>	<b>Membre invité</b>

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

**DOYEN DE LA FACULTE :** Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX  
**ASSESEURS :** Monsieur le Professeur Marc LASKAR  
Monsieur le Professeur Denis VALLEIX  
Monsieur le Professeur Pierre Marie PREUX

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

\*C.S = Chef de Service

<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSETRIQUE
<b>BEDANE</b> Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L
<b>BONNAUD</b> François (C.S)	PNEUMOLOGIE
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BORDESSOULE</b> Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
<b>CHAPOT</b> René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
<b>CLAVERE</b> Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DE LUMLEY WOODYEAR</b> Lionel (C.S)	PEDIATRIE
<b>DENIS</b> François (C.S)	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
<b>DESCOTTES</b> Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE (C.S par intérim de MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE)
<b>DUDOIGNON</b> Pierre	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
<b>DUMONT</b> Daniel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>FEISS</b> Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
<b>FEUILLARD</b> Jean (C.S)	HEMATOLOGIE

**GAINANT** Alain (C.S)  
**GAROUX** Roger (C.S)  
**GASTINNE** Hervé (C.S)  
**JAUBERTAUX-MARCHAN** M. Odile  
**LABROUSSE** François (C.S)

**LACROIX** Philippe  
**LASKAR** Marc (C.S)

**LE MEUR** Yannick  
**LIENHARDT-ROUSSIE** Anne  
**MABIT** Christian  
**MARQUET** Pierre  
**MAUBON** Antoine (C.S)  
**MELLONI** Boris  
**MERLE** Louis (C.S)  
**MONTEIL** Jacques

**MOREAU** Jean-Jacques (C.S)  
**MOULIES** Dominique (C.S)  
**NATHAN-DENIZOT** Nathalie

**PARAF** François

**PILLEGAND** Bernard  
**PIVA** Claude

**PLOY** Marie-Cécile  
**PREUX** Pierre Marie

**RIGAUD** Michel (C.S)

**SALLE** Jean-Yves (C.S)

**SAUTEREAU** Denis (C.S)  
**SAUVAGE** Jean-Pierre (C.S)  
**STURTZ** Franck

**TREVES** Richard  
**TEISSIER-CLEMENT** Marie-Pierre

**TUBIANA-MATHIEU** Nicole (C.S)  
**VALLAT** Jean-Michel (C.S)  
**VALLEIX** Denis  
**VANDROUX** Jean-Claude (C.S)

**VERGNENEGRE** Alain (C.S)

**VIDAL** Elisabeth (C.S)

CHIRURGIE DIGESTIVE  
PEDOPSYCHIATRIE  
REANIMATION MEDICALE  
IMMUNOLOGIE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE  
PATHOLOGIQUES  
MEDECINE VASCULAIRE  
CHIRURGIE THORACIQUE ET  
CARDIO-VASCULAIRE  
NEPHROLOGIE  
PEDIATRIE  
ANATOMIE  
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE  
RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE  
PNEUMOLOGIE  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE  
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE  
NUCLEAIRE  
NEUROCHIRURGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION  
CHIRURGICALE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE  
PATHOLOGIQUES  
GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE  
MEDECINE LEGALE et DROIT DE LA  
SANTE (C.S par intérim :  
M. le Professeur Bernard DESCOTTES)  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE  
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA  
SANTE ET PREVENTION  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE  
MOLECULAIRE  
MEDECINE PHYSIQUE ET  
READAPTATION  
GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE  
O.R.L  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE  
MOLECULAIRE  
RHUMATOLOGIE  
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET  
MALADIES METABOLIQUES  
CANCEROLOGIE  
NEUROLOGIE  
ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE  
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE  
NUCLEAIRE  
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA  
SANTE ET PREVENTION  
MEDECINE INTERNE

VIGNON Philippe  
VIROT Patrice (C.S)  
WEINBRECK Pierre (C.S)  
YARDIN Catherine (C.S)

REANIMATION MEDICALE  
CARDIOLOGIE  
MALADIES INFECTIEUSES  
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIERS**

ALAIN Sophie  
AJZENBERG Daniel  
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)  
BOUTEILLE Bernard  
CHABLE Hélène

BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE  
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE  
MOLECULAIRE  
MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL  
ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE  
BIOLOGIE CELLULAIRE  
HEMATOLOGIE  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE  
MOLECULAIRE  
BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE ;  
HYGIENE HOSPITALIERE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE  
PATHOLOGIQUES  
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE  
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE  
NUCLEAIRE  
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE  
BIOLOGIE CELLULAIRE  
THERAPEUTIQUE  
PHYSIOLOGIE

DRUET-CABANAC Michel  
DURAND-FONTANIER Sylvaine  
ESCLAIRE Françoise  
JULIA Annie  
LAPLAUD Paul

MOUNIER Marcelle

PETIT Barbara

PICARD Nicolas  
QUELVEN-BERTIN Isabelle

RONDELAUD Daniel  
TERRO Faraj  
VERGNE-SALLE Pascale  
VINCENT François

### **P.R.A.G**

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

### **PROFESSEURS ASSOCIES À MI-TEMPS**

BUCHON Daniel  
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE  
MEDECINE GENERALE

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE À MI-TEMPS**

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

## Remerciements

---

**Monsieur le Professeur Jean-Michel VALLAT, Chef de service de Neurologie du CHU de Limoges, Professeur des universités de Neurologie, praticien hospitalier.**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre soutien et votre enseignement tout au long de ces années. Vous m'avez témoigné votre confiance et j'espère continuer à en être digne.

**Monsieur le Professeur Philippe COURATIER, Service de Neurologie, Professeur des universités de Neurologie, praticien hospitalier.**

Vous m'avez honoré en acceptant de participer à ce jury. C'est dans l'unité que vous dirigez dans le service de Neurologie que j'ai fait mes premiers pas d'interne. Votre accueil chaleureux m'a encouragé dans cette spécialité. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Antoine MAUBON, Chef de service de Radiologie, Professeur des universités de Radiologie et d'Imagerie Médicale, praticien hospitalier.**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en participant à ce jury. Votre disponibilité et votre compétence au cours de ces années d'internat ont forcé mon admiration. Recevez ici le témoignage de ma gratitude et de ma reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL, Service de Médecine Nucléaire, Professeur des universités de Biophysique et Médecine Nucléaire, praticien hospitalier.**

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Impliqué depuis longtemps dans l'imagerie fonctionnelle de l'épilepsie au CHU de Limoges, j'espère que vous trouverez dans ce travail de nouvelles justifications à votre indispensable collaboration.

**Monsieur le Docteur Laurent MAGY, Service de Neurologie, praticien hospitalier.**

Reçoit toute ma gratitude pour ta participation à ce jury. Tu as été mon premier contact avec le service de Neurologie de Limoges, un soir d'août 2002, où, je te rencontrais sur les conseils de Thierry Dubard de Gaillarbois, un neurologue de tes amis. Le temps passé n'a fait que confirmé l'excellente impression que j'allais avoir ce soir là.

**Monsieur le Docteur Claude ADAM, Service d'épileptologie de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière, praticien hospitalier.**

Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury. Votre soutien au cours de mon année à la Pitié-Salpêtrière a été des plus précieux. Puisse ce travail, dont vous êtes l'un des instigateurs, être le témoignage de mon plus profond respect.

**Madame le Docteur Line GARNERO, directrice du Laboratoire CNRS-UPR640, Paris.**

Votre présence à ce jury m'honore. Vos conseils avisés et votre aide constante ont été indispensables à la réalisation de ce travail. Soyez assurée de ma considération la plus respectueuse.

**Monsieur le docteur Sylvain Baillet, directeur de l'équipe « méthodes et modèles en imagerie cérébrale et stéréotaxie » du Laboratoire CNRS-UPR640, Paris.**

Merci à toi, Sylvain, sans qui ce projet n'aurait pu voir le jour, pour ton dynamisme, ton optimisme qui ont permis d'orienter ce travail, et de lui faire prendre forme.

**Mademoiselle Florence Gombert, doctorante, Laboratoire CNRS-UPR640, Paris.**

Je te remercie pour avoir, avec disponibilité et patience, contribué grandement à la réalisation de cette étude. Puisse-t-elle, en retour, t'aider et t'orienter dans tes recherches.

**A tout le personnel du Laboratoire CNRS-UPR640, et en particulier les ingénieurs du centre MEG.**

Merci pour leur disponibilité.

**Aux médecins du service de Neurologie du CHU de Limoges,**

Aux Docteurs Philippe Tapie, Maryse Tuillas, Mohammed Khalil, Gaël Gallouedec, pour leur patient apprentissage de l'EEG et de l'EMG.

Au Docteur Francisco Macian-Montoro, pour ses précieux enseignements.

Au Docteur Frédéric Torny, pour ses précieux conseils et son soutien sans faille.

Au Docteur Mathieu Lacoste, pour sa disponibilité et sa gentillesse.

Au Docteur Samy Boukhris, pour son sens de la pédagogie et pour l'amitié qu'il m'a accordé.

Au Docteur Karima Ghorab, pour sa gentillesse et sa sagesse.

Au Docteur Mohammed Diagana, mon premier chef de clinique dont j'ai pu apprécier l'écoute et la sagesse.

**A l'ensemble des internes et médecins que j'ai connu au CHU de Limoges et au centre hospitalier de Brive,**

Merci pour les moments que nous avons passés ensemble. Je garderai un souvenir ému de mon travail à vos côtés.

**A l'ensemble du personnel du service de Neurologie et des EFN du CHU de Limoges.**

Aux infirmiers, aides-soignants et agents pour m'avoir accompagné au cours de ma formation,

Aux secrétaires, pour leur disponibilité et pour leur patience.

**A ma famille,**

A mes parents, sans lesquels je ne serais pas, qui ont su m'aider à connaître et à atteindre mes buts.

A mon grand-père et à ma grand-mère que, jamais, je n'oublierai.

A mon petit frère qui a, lui aussi, obtenu ce auquel il aspirait et peut compter sur mon soutien chaque fois qu'il le désirera.

A ma petite sœur, qui suit mes traces et qui, je n'en doute pas, bientôt les dépassera.

**A mes amis,**

A Patrice, Emmanuel, Arnaud, compagnons de promotion, mais de bien d'autres choses...

A Vincent, Julien, indéfectibles soutiens, passés, présents et à venir.

A Daniel, Sophie, Sébastien, Julie, Véronique, Guillaume, Séverine, Valéries, qui ont éclairé de mille feux mon expérience limougeaude.

Et surtout, à Sabrina, tout à la fois relectrice assidue de ce travail, épaule sur laquelle se reposer et lumière de mon existence.

**Ce travail a pu être réalisé grâce au soutien de la fondation médicale de la recherche (FRM).**

# Table des matières

---

1	Introduction : .....	1
2	Généralités.....	2
2.1	La chirurgie de l'épilepsie.....	2
2.1.2.1	Arguments cliniques.....	4
2.1.2.2	Arguments électrophysiologiques.....	4
2.1.2.3	Arguments anatomiques et anatomo-fonctionnels.....	4
2.1.2.4	Stratégies.....	6
2.1.2.5	EEG intracrânien.....	6
2.1.2.6	Du concept de foyer à celui de réseau épileptogène.....	8
2.1.2.7	Chirurgie à visée curative.....	9
2.2	MEG et EEG, bases fondamentales.....	11
2.2.1	Historique.....	11
2.2.2	Sources de la MEG et de l'EEG.....	11
2.2.3	Instrumentation EEG.....	13
2.2.4	Instrumentation MEG.....	14
2.2.5	Des signaux MEG et EEG complémentaires.....	15
2.3	Les méthodes de localisation : principes.....	18
2.3.1	Conductivité des structures cérébrales traversées.....	18
2.3.2	Modèles de tête.....	18
2.3.2.1	Modèle sphérique :.....	18
2.3.2.2	Modèle Réaliste.....	19
2.3.3	Le problème inverse.....	20
2.3.3.1	Le modèle dipolaire.....	20
2.3.3.2	Le modèle par balayage.....	21
2.3.3.3	Le modèle distribué.....	21
2.4	Application des méthodes de localisation à l'épilepsie.....	21
2.4.1	Les pointes épileptiques intercritiques : Détection MEG/EEG ?.....	22
2.4.2	Précisions des localisations des pointes intercritiques.....	23
2.4.2.1	Dans l'épilepsie temporale.....	24
2.4.2.2	Dans les épilepsies extra-temporales.....	26
3	Méthodes : .....	28
3.1	Population étudiée : .....	28

3.2	Recueil des données : .....	28
3.3	Types et résultats des implantations : .....	28
3.4	Matériel : .....	29
3.5	Logiciels : .....	30
3.6	Procédures : .....	30
4	Résultats : .....	34
4.1	MEG et EEG intracrânien : .....	34
4.2	Localisation des pointes MEG .....	39
4.2.2.1	Patient 1: MEG moyennée selon les pointes vues sur l'EEG intracrânien ..	43
4.2.2.2	Patient 1 : Moyenne des pointes MEG.....	47
4.2.2.3	Patient 2 : MEG moyennée selon les pointes vues sur l'EEG intracrânien .	49
4.2.2.4	Patient 2 : Moyenne des pointes MEG.....	53
4.2.2.5	Patient 3 : MEG moyennée selon les pointes vues sur l'EEG intracrânien .	54
4.2.2.6	Patient 3 : Moyenne des pointes MEG.....	58
5	Discussion .....	59
5.1	Analyse visuelle .....	59
5.2	Localisation.....	59
6	Conclusion.....	64
7	Références .....	65
8	Annexe : Informations cliniques et paracliniques .....	71

## Abréviations

---

### **Noms d'électrodes :**

Les électrodes intracrâniennes dont le rôle sera expliqué dans les méthodes portent des noms qui s'appliquent à la localisation de leur partie distale. Les plots d'enregistrement présent sur ces électrodes sont numérotés du plus profond (1) au plus superficiel (X).

Amyg : Amygdale

TeBa : Temporo-basal

HipA : Hippocampe antérieur

OrAn : Fronto-orbitaire antérieur

HipP : Hippocampe postérieur

OrPo : Fronto-orbitaire postérieur

Toba : Temporo-occipito-basal

Insu : Insulaire

Osup : Occipital supérieur

Tns : Temporo-insulaire

Oant : Occipital antérieur

FroPo : Fronto-polaire

Oinf : Occipital inférieur

CingA : Cingulaire antérieur

TePo : Temporo-polaire

CingM : Cingulaire moyen

DoLa : Frontal dorso-latéral

### **Anatomie :**

T1 : gyrus temporal supérieur

F3 : gyrus frontal inférieur

T2 : gyrus temporal moyen

F2 : gyrus frontal moyen

T3 : gyrus temporal inférieur

### **Autres abréviations :**

IRM : imagerie par résonance magnétique

PET : tomographie par émission de positons

SPECT : tomographie par émission de monophotonique

MEG : magnétoencéphalographie

EEG : électroencéphalographie

RSB : rapport signal sur bruit

Les latences qui seront utilisées pour la description de la dynamique des générateurs MEG sont exprimées par rapport au marqueur placé au pic d'amplitude de la pointe épileptique, conventionnellement considéré comme l'origine (0ms).

# 1 Introduction :

L'épilepsie est une maladie neurologique fréquente dont le taux d'incidence et la prévalence, dans les pays industrialisés, peuvent être évalués respectivement à 20-70/100 000 habitants/an et 4-10/1 000 habitants, tout du moins chez l'adulte [1]. Plus de la moitié de ces patients souffrent d'une épilepsie dite partielle, c'est-à-dire caractérisée par des crises à début focal dont les premières manifestations électro-cliniques indiquent le dysfonctionnement d'un système neuronal limité à une région du cortex cérébral. Parmi ces épilepsies partielles, environ 18 % sont pharmacorésistantes [2], c'est-à-dire qu'elles ne sont pas équilibrées par l'essai de plusieurs traitements médicamenteux adaptés au syndrome.

Certaines de ces épilepsies partielles pharmacorésistantes peuvent faire l'objet d'une évaluation visant à les guérir par une résection chirurgicale. Cette évaluation associe de nombreux examens, dont le plus précis est l'EEG intracrânien, celui-ci n'étant pas dénué de risques pour le patient.

Afin d'améliorer les résultats des enregistrements électro-encéphalographiques (EEG) ou magnéto-encéphalographiques (MEG) de surface, des méthodes de localisations sont développées et appliquées à l'épilepsie depuis les années 1990,. Ces dernières tentent de décrire de la façon la plus fidèle possible l'activité épileptique, en particulier intercritique.

Ce travail avait pour but d'évaluer une méthode de localisation récente appliquée à la magnéto-encéphalographie au travers de l'activité épileptique intercritique. Nous avons cherché à décrire la dynamique à la fois temporelle et spatiale de l'activité des régions cérébrales impliquées par les pointes épileptiques. Les résultats ont été validés par des enregistrements EEG intracrâniens, réalisés de façon simultanée aux enregistrements MEG.

## 2 Généralités

### 2.1 La chirurgie de l'épilepsie

Les patients présentant une épilepsie partielle pharmacorésistante peuvent faire l'objet d'un bilan préchirurgical visant, comme le définit Luders [3], à délimiter la région épileptogène qu'il est nécessaire et suffisant de retirer pour abolir les crises.

#### 2.1.1 Critères d'opérabilité

Ils ne sont pas clairement définis et renvoient à diverses notions qu'il sera nécessaire de discuter pour chaque malade.

- **La pharmacorésistance** est définie par une inefficacité du traitement médicamenteux après un délai de 2 ans et à condition qu'au moins trois anti-épileptiques adaptés au syndrome épileptique aient été utilisés, à des doses et pendant un temps suffisant. Ce critère n'est cependant pas absolu, car certaines circonstances étiologiques semblent prédictives d'une pharmacorésistance durable comme les épilepsies de l'adulte jeune symptomatiques de tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques. De même, chez le tout jeune enfant, l'épilepsie survient sur un cerveau en voie de maturation, risquant d'autant plus de perturber le développement cérébral ultérieur que l'immaturation des circuits neuronaux est grande. C'est de cette immaturité que dépendent également les capacités de compensation d'une fonction, renforçant l'intérêt d'un traitement chirurgical précoce.
- **La gravité de la maladie** : Elle ne saurait se résumer à la fréquence et à la sévérité des crises qui la caractérisent. On doit également tenir compte de la pathologie sous-jacente, d'éventuels déficits associés, mais aussi du retentissement de la maladie épileptique sur la vie relationnelle, scolaire et professionnelle des patients.
- **Focalité de la région épileptogène** : Ni l'existence de lésions cérébrales multiples, ni la constatation d'anomalies à l'électroencéphalogramme (EEG) intercritiques 'multifocales' ne sont incompatibles avec une zone épileptogène unique et stable, cas notamment de la sclérose tubéreuse de Bourneville ou des angiomes caverneux multiples. A contrario, l'existence d'une lésion bien localisée peut s'associer à des crises admettant des origines radicalement différentes. C'est donc l'analyse électro-

clinique des crises, qui doit permettre de juger si le tableau anatomo-électro-clinique du patient peut se réduire à un modèle unique.

- **Zone épileptogène chirurgicalement abordable :** En dehors de cas très particuliers (déficit préexistant par exemple), il est évident qu'aucune séquelle ne peut être imposée pour permettre la guérison, à moins qu'elle ne paraisse minime (quadranopsie) en comparaison de la suppression des crises. Certaines aires corticales sont inaccessibles à la chirurgie (cortex moteur et sensitif primaires, pied de F3 et jonction temporo-pariétale dans l'hémisphère dominant pour le langage...) et l'appréciation de leur implication inaugurale au cours des accès représente une étape décisionnelle importante.
- **Autres facteurs :** L'âge du patient n'est plus, à l'heure actuelle, un facteur déterminant dans l'indication chirurgicale. Cela est particulièrement vrai chez le jeune enfant pour qui une chirurgie précoce est sans doute souhaitable [4] si l'on tient compte des effets délétères des crises sur le développement cérébral, de la déscolarisation et des troubles du comportement qu'entraînent la répétition des malaises, de la plasticité du cerveau en croissance et de l'espoir d'une récupération neuropsychologique après suppression des accès. À l'opposé, un âge 'avancé', au-delà de 50 ans, ne doit pas de principe éliminer toute solution chirurgicale [5] : sans doute faut-il cependant avoir, dans ce cas, une prédiction de suppression des crises élevée au prix d'investigations diagnostiques et d'interventions neurochirurgicales limitées. Les troubles du comportement et de la personnalité ne rendent pas souhaitable une prise en charge chirurgicale, mais doivent être considérés en relation avec les symptômes liés à l'épilepsie.

### 2.1.2 Evaluation préchirurgicale

Ces évaluations sont souvent longues et complexes, plus ou moins invasives, et intègrent des données cliniques, électrophysiologiques et d'imagerie selon des procédures et des concepts variables d'un centre à un autre. Le but en est, au moins pour la chirurgie de résection, l'identification aussi précise que possible des régions corticales d'origine et d'organisation primaire des décharges critiques c'est-à-dire la 'zone épileptogène', afin de délimiter la région cérébrale qu'il sera nécessaire est suffisant de retirer pour abolir les crises [3].

### **2.1.2.1 Arguments cliniques**

La sémiologie clinique est à la base de la première appréciation de la zone épileptogène. Cela suppose, en premier lieu, une collecte rigoureuse des informations auprès du malade et de son proche entourage. On accordera beaucoup d'importances aux manifestations, subjectives ou pas, qui augurent les crises, et à leur enchaînement chronologique.

L'analyse des manifestations cliniques critiques revient à rechercher une valeur d'orientation localisatrice aux différents signes et symptômes que présente le patient et à faire l'hypothèse d'une évolution spatiale de la décharge critique intracérébrale.

### **2.1.2.2 Arguments électrophysiologiques**

Deux sortes d'activités épileptiques doivent être distinguées.

La première, fréquente, est l'activité épileptique intercritique, elle reste la méthode d'investigation la plus utilisée pour les procédures diagnostiques des épilepsies.

Dans l'évaluation préchirurgicale actuelle, on accorde, certes, une importance à ces anomalies intercritique de l'EEG mais c'est avant tout le deuxième type d'activité, les crises épileptiques, que l'on cherche à enregistrer. Leur relative rareté impose la réalisation d'enregistrements de surface continus, de longue durée, dont l'efficacité a progressé depuis l'avènement des techniques de monitoring et permettent de synchroniser les données EEG et cliniques (vidéo-EEG). Il s'agira alors de définir l'étendue du territoire responsable des crises sur la base des anomalies per-critiques enregistrées et de l'expression, liée à la topologie corticale supposée, des manifestations cliniques qui leurs sont corrélées.

Afin de favoriser la survenue des accès, par définition aléatoire, on procède au cours de l'évaluation à une réduction prudente du traitement médicamenteux.

### **2.1.2.3 Arguments anatomiques et anatomo-fonctionnels**

Aujourd'hui, l'IRM s'impose comme l'examen d'imagerie de référence dans le bilan préchirurgical d'une épilepsie. Cela tient à la qualité des informations morphologiques qu'elle apporte, tant dans la recherche d'une lésion anatomique que pour la préparation des gestes chirurgicaux. Ces quinze dernières années, son utilisation grandissante et le développement de

nouvelles modalités d'examens (inversion-récupération, mesure volumétrique des hippocampes, IRM 3D, séquences FLAIR...) ont conduit, chez des patients souffrant d'une épilepsie partielle, à la découverte croissante d'altérations anatomiques variées [6]. On estime actuellement que l'IRM morphologique permet la détection de lésions structurelles chez 80 % des patients souffrant d'une épilepsie partielle [7].

Cependant la découverte d'une lésion anatomique à l'imagerie ne représente qu'une étape de l'itinéraire diagnostique, la partie la plus délicate consistant à tenter de comprendre les relations complexes, sinon aléatoires, entre une lésion et l'épilepsie dont elle est censée être responsable.

La tomographie d'émission monophotonique (TEMP) est une imagerie du débit sanguin cérébral reposant sur la détection in vivo de la distribution tridimensionnelle d'un radio-traceur injecté par voie veineuse. Elle fait partie intégrante de l'évaluation préchirurgicale en permettant de mettre en évidence, par la comparaison (soustraction) des examens réalisés en période critique et en période intercritique, une hyperperfusion dans les zones activées par la crise. Sa sensibilité est d'environ 70 à 95 % [8, 9]. Cependant il existe une variabilité des aspects critiques observés dépendant surtout du moment de l'injection par rapport au début de la crise. Quoi qu'il en soit, le lien existant entre une hyperperfusion critique et l'hypothèse quant au site d'origine et de propagation des crises ne peut être établi que par une bonne concordance anatomo-électro-clinique.

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet d'obtenir des images en coupes représentant la distribution temporelle, régionale et quantitative d'un traceur radioactif émetteur de positons, lié à une molécule 'd'intérêt'. Ces isotopes émetteurs de positons présentent l'avantage de pouvoir être incorporés dans des molécules biologiques sans en modifier les propriétés biochimiques. La TEP ne peut être réalisée qu'en dehors de toute crise, l'injection du traceur et l'acquisition des images se faisant sous la gamma-caméra avec une immobilité parfaite. L'étude du métabolisme cérébral est la plus courante. Le traceur utilisé est le 2-désoxy-D-glucose (2-DG), un analogue du glucose marqué par le fluor 18 (18F-fluoro-2-désoxy-D-glucose ou FDG). La majorité des études se sont focalisées sur les épilepsies temporales. Dans ces épilepsies, la FDG-TEP retrouve un hypométabolisme localisé dans 70 à 80 % des cas [10]. Une bonne corrélation entre la zone d'hypométabolisme et le foyer épileptogène a pu être mise en évidence dans

plusieurs études faisant appel à des enregistrements EEG en profondeur [10, 11]. Dans les épilepsies extra-temporales, la sensibilité de la TEP apparaît cependant inférieure.

Enfin l'IRM fonctionnel couplé à l'EEG, l'IRM de diffusion avec l'utilisation des informations sur la direction des fibres permettant d'en visualiser les faisceaux (tracking) et la spectro-IRM (analyse des taux de neurotransmetteurs) sont des applications prometteuses pour une meilleure connaissance des mécanismes et réseaux de l'épilepsie.

#### **2.1.2.4 Stratégies**

Une intervention à visée thérapeutique a pour but essentiel de supprimer les crises par l'exérèse la plus complète possible des structures corticales primitivement affectées par les décharges critiques, le geste devant être à la fois nécessaire, suffisant et sans risques fonctionnels. Cela veut dire que l'évaluation préchirurgicale doit permettre :

- D'établir que les crises admettent une origine univoque
- D'identifier avec précision les aires corticales où débutent les décharges
- De penser que le cortex 'épileptogène' peut être réséqué sans créer de nouveau déficit neurologique ou cognitif.
- De démontrer que les régions que l'on désire épargner ne jouent aucun rôle dans la genèse des crises.

Si l'ensemble des examens réalisés ne permet pas de réunir ces conditions, on doit alors recourir à des enregistrements intracrâniens. En effet la complexité de bon nombre d'épilepsies, notamment extratemporales, explique que la plupart des centres impliqués dans le traitement neurochirurgical des épilepsies doivent avoir recours à des enregistrements invasifs.

#### **2.1.2.5 EEG intracrânien**

Pour enregistrer l'activité EEG intracrânienne, deux techniques sont privilégiées :

Les anglo-saxons utilisent essentiellement des plaques (grids) et/ou des languettes (strips), appliqués directement sur la surface corticale, après ouverture de la dure-mère. La morbidité de ces méthodes a été évaluée à 1 % pour les grids et à 4 % pour les strips [12]. Les risques d'ordre infectieux ou liés à l'œdème justifient pour certains l'emploi d'une antibiothérapie et d'une corticothérapie préventives.

L'intérêt de cette 'Electro-Corticographie chronique' réside dans sa capacité à enregistrer l'activité de vastes territoires corticaux, surtout dorsolatéraux, et dans la possibilité qu'elle offre de réaliser une cartographie fonctionnelle précise au moyen des stimulations électriques (école de Penfield et Jasper). Sperling et O'Connor [13] ont toutefois suggéré que l'utilisation d'électrodes 'profondes', au moins dans les épilepsies temporales, semble plus à même de localiser l'origine des décharges. De fait, le débat s'est ouvert quant à la possibilité, voire l'opportunité, de glisser des languettes sous la base du lobe temporal jusqu'à atteindre, au moins partiellement, le cortex temporal mésial. Certains préfèrent dans ce cas combiner les approches, en utilisant simultanément des électrodes sous-durales et intracérébrales [14].

La stéréoelectroencéphalographie (ou SEEG) représente une approche fondamentalement différente. Issue de l'école de Sainte-Anne, cette méthode a été développée par Bancaud et Talairach [15]. Elle consiste en l'enregistrement des régions corticales que l'on suspecte être à l'origine des crises, partant du principe que la symptomatologie clinique ne peut être que le reflet de l'évolution spatiotemporelle de la décharge critique intracérébrale. L'implantation des électrodes doit être anatomiquement rigoureuse, c'est-à-dire conduite en conditions stéréotaxiques, les cibles et trajectoires ayant été préalablement choisies en fonction des paramètres cliniques, EEG et d'imagerie propres à chaque malade. La mise en place des électrodes, ainsi que leur nombre (cinq à 14 par patient) sont donc discutés pour chaque cas et résultent d'un équilibre entre la nécessité d'enregistrer l'ensemble des régions corticales où sont supposées naître et se propager rapidement les décharges critiques, les contraintes anatomiques et la volonté de limiter l'agression parenchymateuse. La définition correcte de la 'région épileptogène', donc la base sur laquelle seront fixées les limites de la future résection corticale, dépend en effet largement d'une stratégie d'implantation correctement planifiée, et par conséquent d'hypothèses initiales cohérentes.

### 2.1.2.6 Du concept de foyer à celui de réseau épileptogène

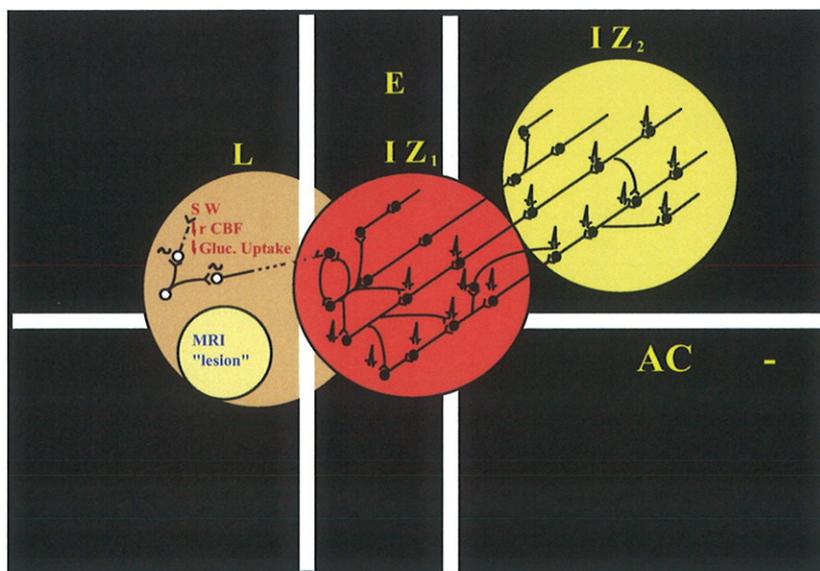
L'analyse de l'organisation temporo-spatiale des décharges critiques a permis de faire émerger le concept de réseau épileptogène au sein du parenchyme cérébral.

A partir de l'idée initiale d'un foyer épileptogène localisé dont les neurones seraient le siège de l'activité épileptique intercritique mais aussi à l'origine des crises, les connaissances acquises en SEEG ont permis à un neurologue français, Jean Bancaud [15] de proposer une nouvelle vision, celle d'un réseau, qui sera développée par Patrick Chauvel [16]. Il définit celui-ci comme une unité multistructurale caractérisée par plusieurs zones et illustrée dans la figure 1 :

- La zone épileptogène, définie électrophysiologiquement par la région initiant les crises
- La zone irritative, définie électrophysiologiquement par l'existence d'une activité épileptique intercritique.
- La zone lésionnelles, définie électrophysiologiquement par la présence d'ondes lentes intercritiques.

Les activités épileptiques intercritiques, qui seront le centre de cette étude, sont donc générées par la zone dite irritative dont les rapports anatomiques avec les zones épileptogènes et lésionnelles sont variables.

**Figure 1 : L : zone lésionnelle - E : zone épileptogène, également appelée zone irritative primaire (IZ<sub>1</sub>) - IZ<sub>2</sub> : zone irritative, également appelée zone irritative secondaire. D'après Patrick Chauvel – DIU d'épileptologie (2005).**



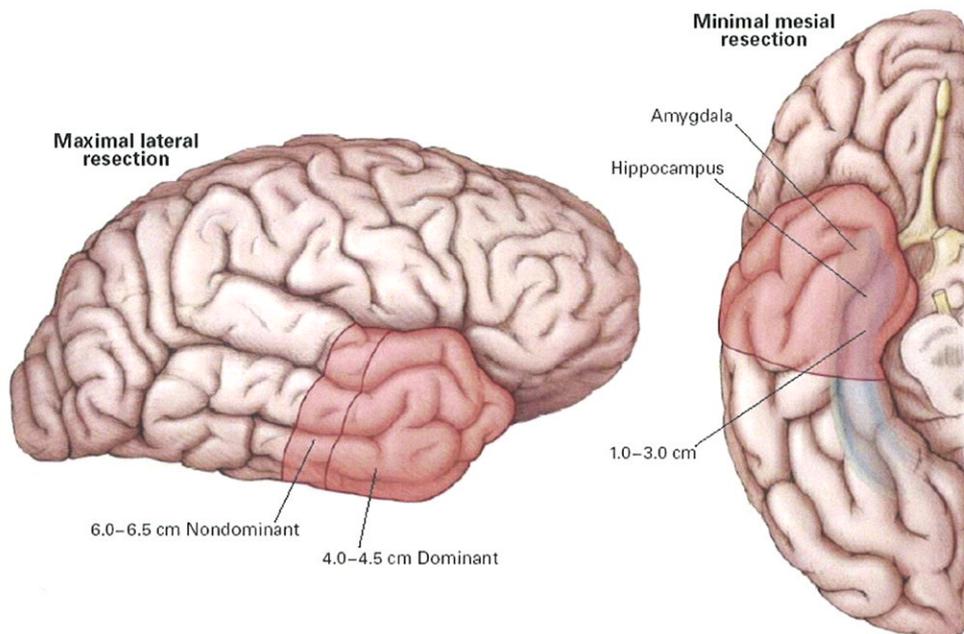
### 2.1.2.7 Chirurgie à visée curative

On évaluera systématiquement le risque fonctionnel et cognitif de la chirurgie par un bilan neuropsychologique complet et le plus souvent un test de Wada (Latéralisation du langage par injection intra carotidienne d'un barbiturique de courte demi-vie).

Le choix de ne réaliser qu'une simple exérèse lésionnelle, en cas de lésion bien circonscrite, ne saurait répondre à une attitude systématique. En effet, il existe une grande variabilité des rapports entre la zone épileptogène et une lésion cérébrale. Les gestes chirurgicaux seront donc réalisés 'sur mesure' en prenant compte de l'ensemble de l'évaluation.

Il existe cependant, essentiellement dans certaines épilepsies temporales, des gestes 'standardisés' : l'amygdalohippocampectomie sélective, discutée pour les épilepsies strictement temporo-mésiales, la lobectomie temporale réglée pour les épilepsies impliquant le pôle temporal (illustré dans la figure 2).

**Figure 2 : Lobectomie temporale (d'après healthguide.howstuffworks.com)**



Les meilleurs résultats chirurgicaux sont obtenus dans les épilepsies du lobe temporal pour lesquels 66 % des patients voient leur crises supprimées selon une méta-analyse récente portant sur toutes les études publiées depuis 1991, comportant plus de 20 patients avec un suivi médian de 5 ans [17], ceci au prix d'une morbidité et d'une mortalité presque nulle. En revanche, seuls 46 % des patients avec résection occipitale et pariétale et 27% des patients avec résections frontales sont libres de crises.

Ces résultats amènent à deux types de réflexion. D'une part, le recours à l'EEG intracrânien n'est pas totalement dénué de risque pour les patients. D'autre part, le développement de techniques visant à mieux préciser la zone épileptogène afin de mieux préciser les hypothèses avant la réalisation de l'EEG intracrânien et ainsi de guider l'implantation des électrodes pourrait permettre d'améliorer les résultats chirurgicaux.

C'est pour cette raison que depuis les années 1970, on cherche à perfectionner les enregistrements de surface EEG ou MEG dont l'analyse clinique est jusque là uniquement visuelle. En effet ces enregistrements présentent une excellente résolution temporelle, de l'ordre de la milliseconde à laquelle ne peuvent prétendre les méthodes d'imagerie fonctionnelle dont les données résultent d'une intégration dans une grande plage de temps de l'ensemble des activations. Si l'EEG et la MEG permettent de suivre en temps réel et d'étudier la dynamique des phénomènes cérébraux, elles possèdent une mauvaise résolution spatiale.

Un premier moyen, pour améliorer cette dernière, est d'augmenter le nombre d'électrodes EEG à 64, 128, voire 256 [18], ou de capteurs MEG.

Un autre moyen, a été de développer des techniques logicielles cherchant à estimer l'activité cérébrale qui est à la source des potentiels ou champs magnétiques recueillis à la surface du scalp.

Au cours du chapitre suivant, nous allons examiner les bases fondamentales de la magnétoencéphalographie et de l'électroencéphalographie afin de pouvoir mieux poser les principes des techniques de localisation.

## **2.2 MEG et EEG, bases fondamentales**

### **2.2.1 Historique**

Alors que l'électroencéphalographie, née en 1929, a été découverte et essentiellement utilisée par des neurophysiologistes, à travers un faible nombre de capteurs et en s'intéressant surtout à l'information temporelle, la MEG n'est apparue que dans les années 1970 après le développement de capteurs composés de matériaux supraconducteurs à basse température. Elle a été développée par des physiciens qui ont privilégié son utilisation pour l'imagerie, en essayant de localiser l'origine des activités électriques donnant naissance aux signaux. Cette volonté a conduit au développement de systèmes possédant un nombre croissant de capteurs, aussi bien en MEG qu'en EEG, afin de pouvoir disposer de davantage d'informations spatiales sur les potentiels et les champs magnétiques.

### **2.2.2 Sources de la MEG et de l'EEG**

L'excitation d'un neurone à travers une synapse entraîne l'ouverture de canaux ioniques au niveau de sa membrane. La composition ionique étant différente à l'intérieur et à l'extérieur des cellules, l'ouverture des canaux engendre un mouvement de particules chargées dans le milieu intra et extracellulaire. Ces courants dits 'primaires' sont à l'origine des mesures EEG ou MEG. Ce sont les courants post-synaptiques engendrés dans les dendrites des cellules qui sont captés majoritairement sur le scalp. Les potentiels d'action se propageant le long des axones des cellules nerveuses génèrent deux courants de sens opposés et donc un champ magnétique quadripolaire, qui s'atténue très vite avec la profondeur, et ne sont donc pas détectables à l'extérieur du crâne [19]. Les courants sources ou primaires engendrent ensuite des courants secondaires appelés volumiques, de façon à maintenir la conservation de la charge ; les lignes de courants ainsi formées se ferment après circulation dans le volume entier de la tête [20].

Le champ magnétique enregistré dans les systèmes MEG est essentiellement dû à l'ensemble des courants primaires. C'est la raison pour laquelle il est couramment dit que la MEG mesure les courants intracellulaires. Au contraire, les différences de potentiel mesurées entre deux

électrodes en EEG sont essentiellement dues aux lignes de courant circulant à la surface du scalp, et donc principalement aux courants extracellulaires et volumiques.

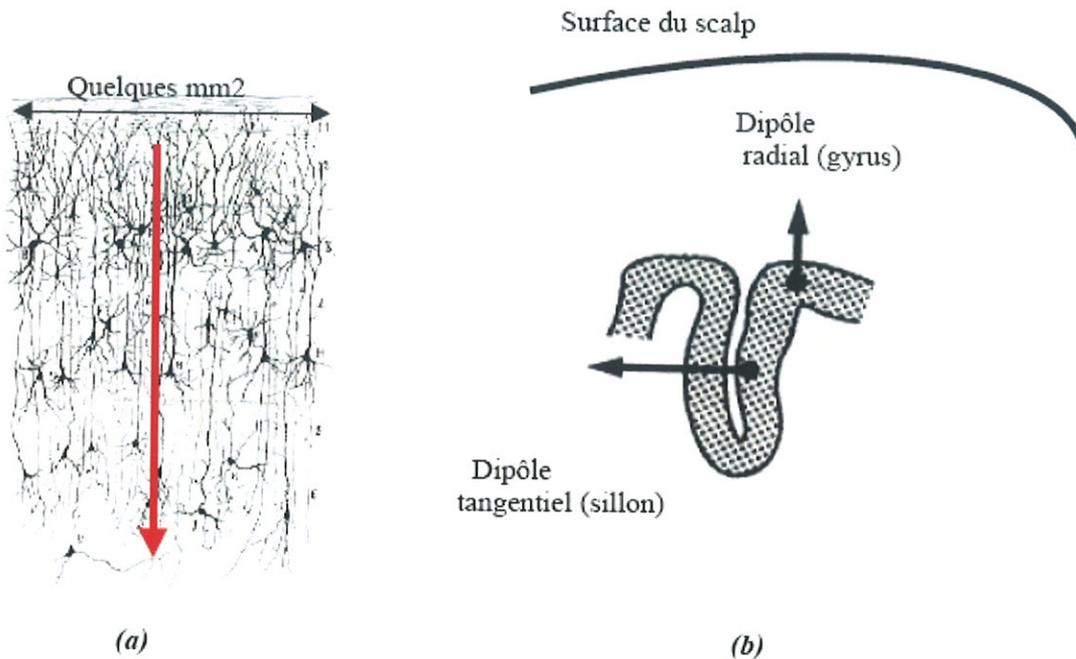
Les courants mesurables à la surface de la tête doivent résulter de la mise en synchronie dans le temps et dans l'espace d'une assemblée de cellules comportant environ  $10^4$  neurones dans quelques millimètres cube de cortex. La sommation des courants émis par les neurones ne peut donner une grandeur macroscopique que si elle se produit de façon additive. Donc, les activités essentiellement enregistrées en surface proviennent des neurones du ruban cortical dont l'arborescence dendritique présente une architecture en colonnes. Les structures internes sont plus profondes (donc plus éloignées des capteurs) et souvent nucléaires (noyaux gris centraux, amygdale) avec des cellules disposées en étoile, induisant des courants ne se sommant pas à l'échelle macroscopique.

Les courants résultant de l'activité d'une macro colonne de neurones sont modélisés par un dipôle de courant, dont la direction est donnée par l'orientation principale des dendrites, soit perpendiculairement localement à la surface corticale, et dont l'amplitude représente l'intégrale des densités de courants dans la colonne considérée. L'amplitude moyenne d'un dipôle résultant de l'activité synchronisée de  $10^4$  neurones est de l'ordre de 10 nanoAmpères.mètre [21].

En MEG et en EEG, on distingue deux types de dipôles de courant suivant leur direction : Les dipôles radiaux ayant une direction perpendiculaire à la surface de la tête, ce qui correspond aux activations des gyri du cortex. Les dipôles tangentiels induits par les colonnes de neurones disposées dans les sillons : leur direction est tangentielle localement à la surface du crâne. (fig. 3)

Un potentiel post synaptique dure environ 10 ms. Comme les signaux MEG ou EEG peuvent être échantillonnés à des fréquences supérieures au kilohertz, ces deux modalités sont les seules à pouvoir observer la dynamique de l'activité cérébrale en temps réel.

Figure 3 : Définition des dipôles de courant radiaux et tangentiels. (a) Macrocolonne de neurones et dipôle de courant équivalent. (b) Schématisation d'une partie de la surface corticale et des directions de dipôles de courants équivalents.



### 2.2.3 Instrumentation EEG

Le premier tracé EEG a été réalisé par le neurophysiologiste allemand Hans Berger en 1929 [22] et mesurait le rythme  $\alpha$  d'un patient trépané. Le principe de mesure est resté le même jusqu'à nos jours, bien que les moyens techniques aient évolué. Il consiste à mesurer des différences de potentiel entre électrodes disposées à la surface de la tête, le contact électrique étant assuré par un gel conducteur. Le nombre d'électrodes utilisées peut être très variable, allant de 20 électrodes dans le montage international 10-20 toujours utilisé en clinique, à 64, 128, voire 256 essentiellement utilisées en recherche.

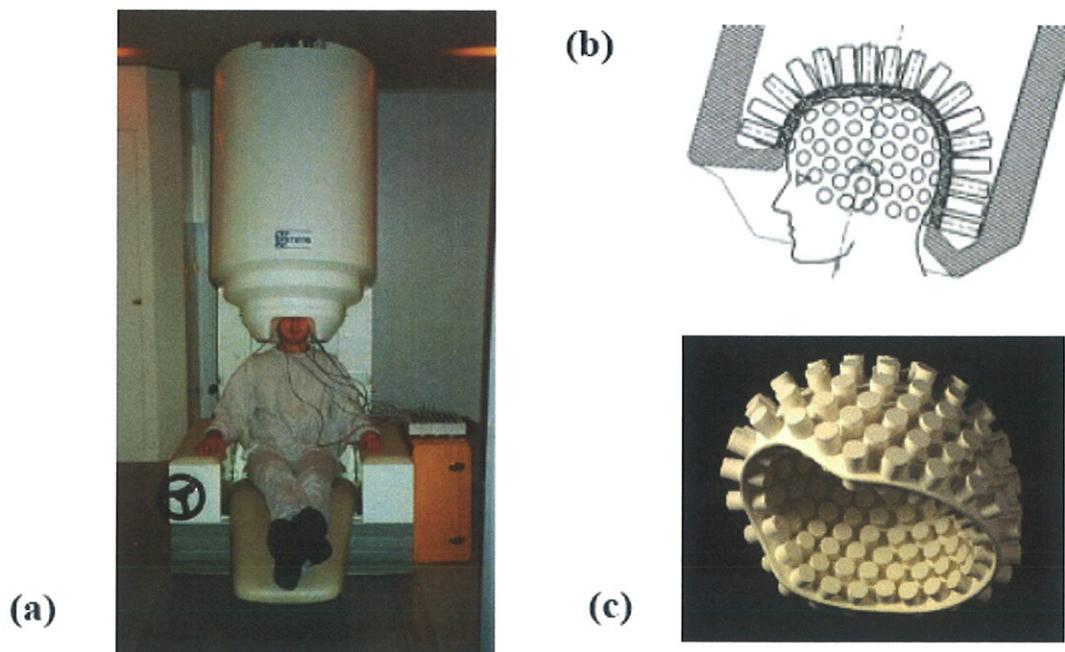
Etant donné qu'on ne peut pas mesurer de potentiel absolu, le choix d'une électrode de référence est indispensable.

## 2.2.4 Instrumentation MEG

L'apparition de la MEG date de 1972, où David Cohen (physicien du MIT) a procédé aux premiers enregistrements des champs magnétiques cérébraux [23] grâce à un appareil ne possédant qu'un capteur magnétique. L'apparition tardive de la MEG est expliquée par les très faibles valeurs des champs magnétiques cérébraux, de l'ordre de la centaine de femtoteslas ( $10^{-13}$  T), c'est-à-dire dix milliard de fois plus faible que le champ magnétique terrestre. Pour pouvoir enregistrer les champs magnétiques cérébraux, il a donc fallu développer des capteurs très sensibles à base de supraconducteurs basse température appelés SQUIDS (Superconducting Quantum Interference Device), qui transforment le flux magnétique en tension électrique. L'ensemble des capteurs est plongé dans l'hélium liquide, pour assurer le refroidissement des composants supraconducteurs.

De plus, une chambre blindée est nécessaire afin d'atténuer les champs magnétiques extérieurs.

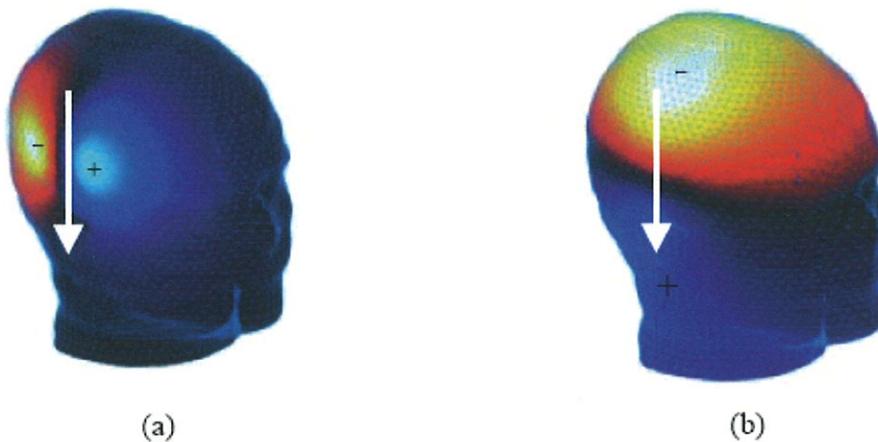
**Figure 4 :** (a) Le système MEG installé à la Salpêtrière comportant 151 capteurs MEG. (b) Un schéma du dispositif des capteurs avec l'emplacement des gradiomètres et le réservoir d'hélium liquide. (c) Une photographie du casque portant les bobines réceptrices (d'après CTF, Vancouver).



## 2.2.5 Des signaux MEG et EEG complémentaires

Un dipôle de courant crée une circulation magnétique autour de ce dipôle créant un flux entrant et sortant de champ magnétique de chaque côté du dipôle, alors qu'il crée un potentiel positif au dessus de lui et négatif en dessous. La distribution de champ magnétique due à un dipôle de courant comporte un maximum et un minimum d'amplitudes opposées, la direction qui relie les deux extrema étant perpendiculaire à la direction du dipôle (fig. 5a). La distribution de potentiel correspondante comporte aussi deux extrema opposés, mais qui sont disposés parallèlement à la direction du dipôle (fig. 5b).

Figure 5 : cartographies des champs magnétiques (a) et potentiels (b) créés par un dipôle de courant. (d'après Line Garnero [24]).



La plus grande diffusion du potentiel électrique s'explique par le fait que le potentiel mesuré est essentiellement dû aux courants extracellulaires, qui sont très sensibles aux propriétés conductrices des différents tissus cérébraux, et en particulier à l'os de crâne qui engendre une grande diffusion des lignes de potentiel qui le traversent. Le champ magnétique, qui est majoritairement dû aux courants intracellulaires, n'est que très peu affecté par les différences de conductivité des différents tissus traversés, et donne des réponses beaucoup plus focales et résolues spatialement que l'EEG. Il est donc plus difficile de localiser les sources en EEG qu'en MEG à cause de la diffusion de la réponse en EEG, ce qui explique la supériorité de la MEG dans la discrimination d'activités distribuées.

Néanmoins, il est nécessaire de tempérer cet avis, car la MEG est beaucoup plus sensible à l'orientation des sources (dipôles). Ainsi les sources radiales donnent un champ magnétique très faible, voir nul si on considère la tête comme un milieu sphérique homogène, alors

qu'elles produisent des potentiels électriques très élevés (fig. 6, 7). De plus, le champ magnétique décroît plus rapidement avec la distance entre le capteur et le dipôle que le potentiel. Les contributions des sources profondes sont donc plus importantes en EEG qu'en MEG (fig. 8).

Figure 6 : comparaison du champs magnétique et du potentiel électrique pour une source tangentielle ou radiale dans un milieu sphérique (d'après Line Garnero [24]).

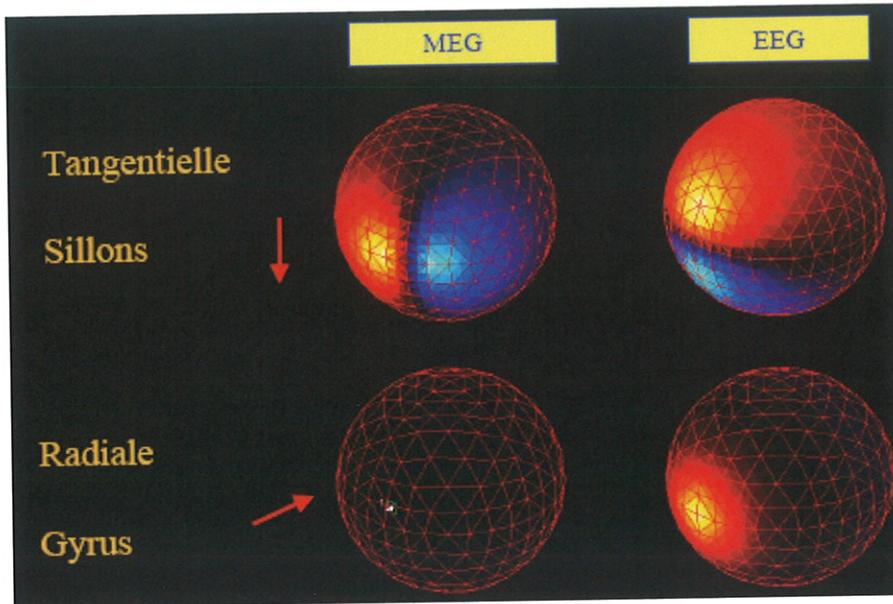


Figure 7 : comparaison du champs magnétique et du potentiel électrique pour une source tangentielle ou radiale dans un modèle de tête réaliste (d'après Line Garnero [24]).

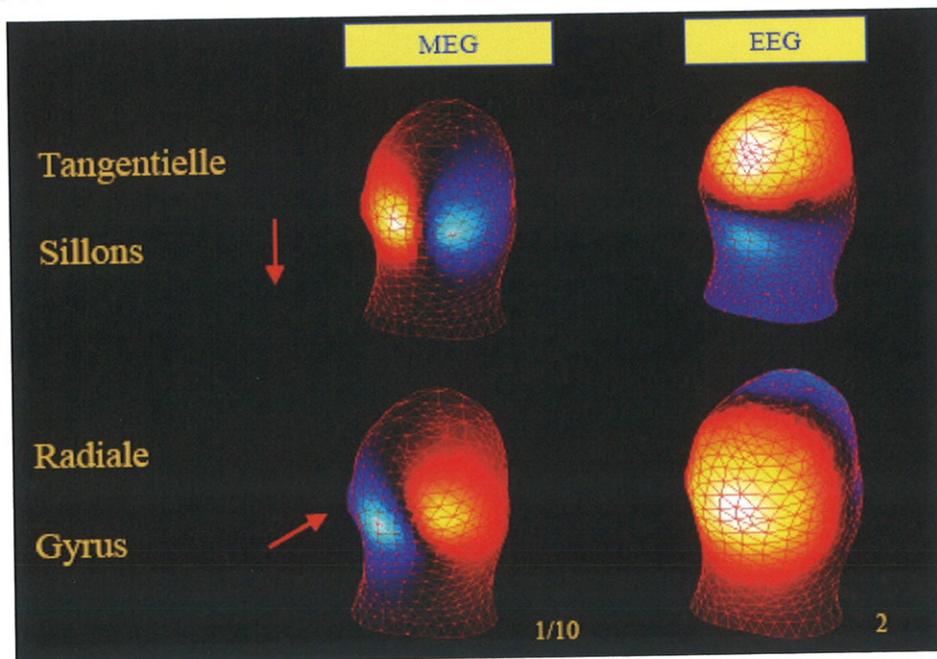
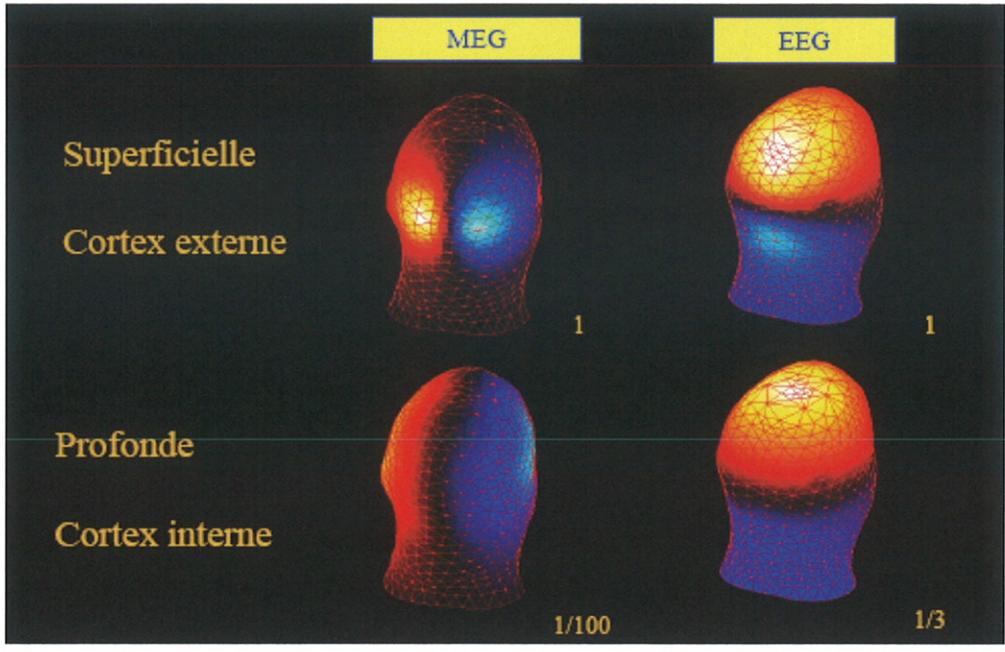


Figure 8 : Effet de la profondeur des sources sur les champs magnétiques et potentiels électriques. (d'après Line Garnero [24]).



Les différences entre MEG et EEG sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Différences entre MEG et EEG

MEG	EEG
Mesure le champ magnétique	Mesure le potentiel électrique
Réponse dipolaire perpendiculaire à la direction du dipôle	Réponse dipolaire parallèle à la direction du dipôle
Réponse focale	Réponse diffuse
Peu affecté par les tissus cérébraux	Très affecté par les tissus cérébraux
Sélectif pour les sources tangentielles	Sensible à toutes les orientations
Peu sensible aux sources profondes	Sensible aux sources profondes
Appareillage coûteux	Appareillage moins coûteux

## **2.3 Les méthodes de localisation : principes**

Elles ont en commun de s'appuyer sur *le problème direct* qui consiste à modéliser les champs magnétiques et potentiels recueillis sur le scalp à partir d'une configuration de sources intracérébrales connues. Cette modélisation nécessite de prendre en compte la géométrie et les propriétés de conduction des milieux traversés.

### **2.3.1 Conductivité des structures cérébrales traversées**

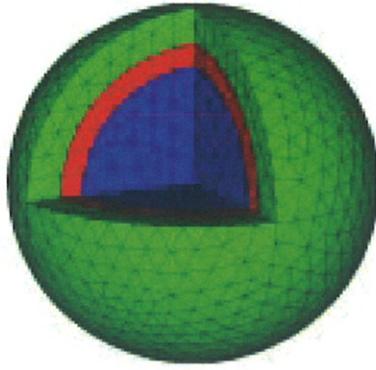
Ces valeurs de conductivité ont été estimées par des mesures *in vitro* ou *in vivo* sur des animaux anesthésiés. Malgré l'hétérogénéité de ces valeurs, deux propriétés essentielles se dégagent : l'os du crâne a une conductivité beaucoup plus faible que l'ensemble des tissus, avec un rapport d'environ 1/80 entre celle de l'os et celle de la peau ou du cortex. D'autre part, le crâne a une conductivité anisotrope, c'est-à-dire que sa valeur dépend de la direction du courant. La conductivité dans les directions tangentielles à sa surface est 3 à 10 fois plus élevée que dans la direction radiale. La substance blanche possède elle aussi une conductivité anisotrope, la conduction étant plus importante dans la direction des fibres. Le champ magnétique n'étant pas affecté par la conductivité des tissus, il est plus facile d'obtenir une bonne approximation lors de la réalisation du problème direct.

### **2.3.2 Modèles de tête**

#### **2.3.2.1 Modèle sphérique :**

Ces modèles considèrent la tête comme un ensemble de sphères concentriques, chaque couche sphérique correspondant à un tissu différent, auquel est affecté une conductivité supposée homogène. Le modèle le plus utilisé comprend 3 couches : le scalp, l'os du crâne, et les tissus cérébraux. Parfois est associée une quatrième couche correspondant à une fine couche de liquide céphalo-rachidien entre l'os et le cerveau.

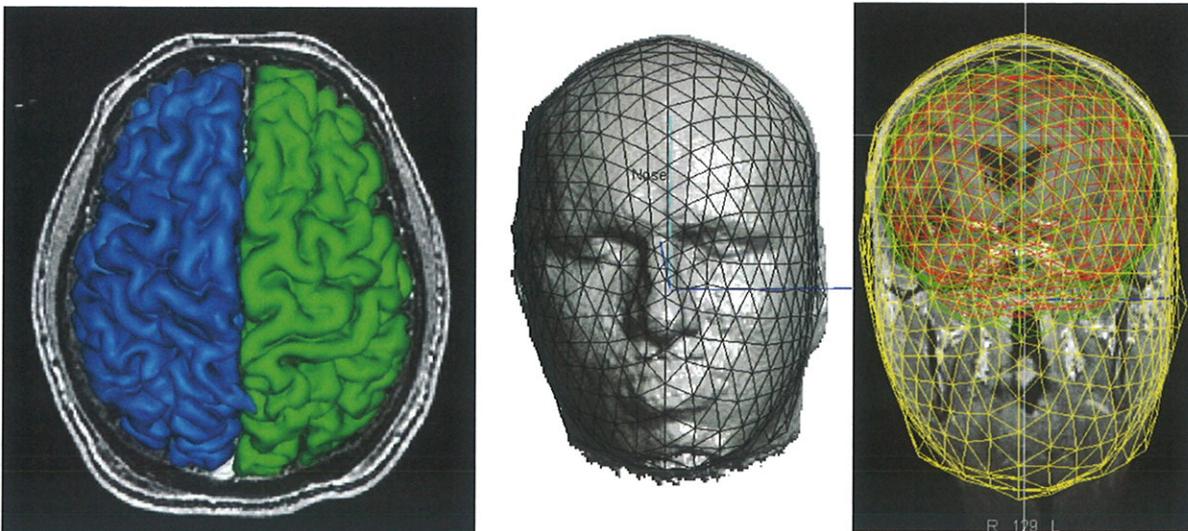
**Figure 9 : Modèle sphérique de tête (d'après Line Garnero [24]).**



### 2.3.2.2 Modèle Réaliste

Depuis la fin des années 1990 sont développés des modèles réalistes donnant de meilleurs résultats [25]. Ces modèles se construisent pour chaque sujet individuellement à partir de l'IRM anatomique (fig. 10). Des méthodes de traitement d'images permettent de segmenter les images IRM, c'est-à-dire d'extraire les différentes structures cérébrales. Les premiers modèles, dits surfaciques, supposaient une conductivité homogène dans chaque structure segmentée. Les modèles réalistes dits volumiques utilisant des maillages tétraédriques permettent de modéliser des conductivités hétérogènes et anisotropes.

**Figure 10 : segmentation de l'IRM et réalisation du modèle réaliste de tête**



### 2.3.3 Le problème inverse

Une fois le problème direct posé, les méthodes de localisation s'attachent à résoudre *le problème inverse*, qui consiste à estimer la distribution de dipôles de courants ayant produit les champs magnétiques ou les potentiels électriques mesurés à la surface de la tête, chaque dipôle étant caractérisé par six paramètres (trois pour la position, deux pour l'orientation et un pour l'amplitude). La principale difficulté réside dans le fait que le problème inverse n'admet pas de solution unique : des configurations de sources différentes peuvent modéliser les champs électromagnétiques de surface de manière équivalente. La seconde difficulté résulte du faible nombre de mesures recueillies à un instant donné, d'où l'intérêt de multiplier les capteurs (jusqu'à 300 pour les systèmes MEG et 128 pour l'EEG). Yvert et al [26] et Lantz et al [18] ont démontré qu'une plus grande densité d'électrodes améliorerait significativement la précision des localisations.

#### 2.3.3.1 Le modèle dipolaire

Les premières méthodes de modélisation des générateurs de l'EEG/MEG utilisées, qui restent les plus employées à l'heure actuelle, sont *les méthodes dipolaires*. Elles partent de l'hypothèse selon laquelle l'activité cérébrale est concentrée dans un petit nombre d'aire dont l'activité peut être assimilée à un dipôle de courant équivalent (ECD) à un instant donné (moving dipole, [27]) ou sur une fenêtre temporelle (BESA, [28]). L'inconvénient de ces méthodes est qu'il est nécessaire de fixer le nombre de sources actives a priori, et qu'au delà de 2 dipôles le problème de l'estimation des paramètres libres du modèle devient ambigu. D'autre part si ces méthodes donnent de bons résultats pour localiser les premières composantes de réponses évoquées (générateurs très focaux), elles traduisent mal l'activité d'un réseau étendu de neurones. On peut résumer cette approche à une imagerie statique et localisée des sources cérébrales. Le dipôle ne représente que le barycentre de la région activée ; il ne prend pas en compte l'étendue de cette région ni la propagation de l'activité sur la surface corticale [29].

### **2.3.3.2 Le modèle par balayage**

Contrairement aux méthodes précédentes où on trouvait la meilleure position pour expliquer les données, les modèles par balayage considèrent chaque élément de volume dans l'espace cérébral et estiment la probabilité de présence d'un dipôle de courant en cette position. L'application de ce modèle la plus connue est la méthode MUSIC [30]. Elle permet la modélisation d'activités corticales plus étendues que le modèle dipolaire. On peut rapprocher ce modèle d'une imagerie statique mais distribuée des sources cérébrales.

### **2.3.3.3 Le modèle distribué**

Ces approches, contraintes à l'anatomie IRM individuelle, considèrent que les potentiels de surface sont générés par un grand nombre de dipôles (de l'ordre de 10 000) répartis régulièrement sur le cortex [31]. Chaque dipôle ayant une position et une orientation fixe, seule leur amplitude reste à déterminer. L'amplitude de chaque dipôle peut être estimée à chaque instant d'une pointe épileptique grâce à la résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde des enregistrements de surface. Ces méthodes semblent plus à même d'estimer des sources étendues spatialement. Cependant le problème inverse étant largement sous déterminé, on doit recourir à une régularisation (*Tikhonov*) pour parvenir aux sources. Ce modèle permet une imagerie à la fois dynamique et distribuée de l'activité cérébrale.

Des simulations réalistes de pointes intercritiques ont montrées la plus grande précision de ces méthodes pour des sources étendues de  $10 \text{ mm}^2$  à  $40 \text{ cm}^2$  [32], celles-ci devenant moins précises dans le cas de sources fronto-mésiales ou temporo-mésiales.

## **2.4 Application des méthodes de localisation à l'épilepsie**

Les méthodes de localisation ont été essentiellement appliquées à l'activité épileptique intercritique car cette activité est plus facile à recueillir que les crises épileptiques. Elles dépendent de la capacité des enregistrements de surface MEG ou EEG à traduire les pointes épileptiques en surface.

### 2.4.1 Les pointes épileptiques intercritiques : Détection MEG/EEG ?

Certains auteurs se sont penchés sur ce problème par la comparaison d'enregistrements EEG et MEG simultanés ; par la comparaison de la MEG ou de l'EEG aux résultats d'EEG intracrâniens ; ou, plus exceptionnellement, par la réalisation d'enregistrements simultanés de l'EEG intracrânien et de la MEG.

Knacke et al, en 2006 [33], rapportent les résultats d'une étude comportant 70 patients, présentant tous une épilepsie pharmacorésistante déjà explorée par EEG-vidéo continu de surface. Ces patients sont soumis à un enregistrement simultané par EEG de scalp (70 électrodes) et par MEG (306 capteurs).

Des pointes épileptiques ont été retrouvées en MEG et EEG chez 39 patients (55,7 %). Parmi ces 39 patients, 25 présentaient une épilepsie temporale et 10 une épilepsie frontale.

Chez 9 des 70 patients (12,7 %), seule la MEG détectait des pointes épileptiques (4 patients porteurs d'une épilepsie temporale, 3 patients affectés d'une épilepsie frontale).

Inversement, 2 des 70 patients (2,9 %) ne présentaient des pointes qu'en EEG : il s'agissait d'épilepsies frontales.

Knowlton et al, en 1997 [34], en se référant aux résultats d'EEG intracrâniens, montrent que 92 % des patients présentant une épilepsie néocorticale présentent des pointes épileptiques en MEG, tandis que des pointes MEG ne sont retrouvées que chez 50 % des patients épileptiques temporo-mésiaux.

Baumgartner [35] identifie des pointes épileptiques en MEG chez 73,3 % des épilepsies néocorticales contre 42,3 % pour les épilepsies temporo-mésiales.

Mais les résultats les plus instructifs sont rapportés par les quelques études ayant comparé des enregistrements intracrâniens simultanés avec la MEG.

Mikuni [36], chez 2 patients présentant une épilepsie temporale pharmacorésistante et Oishi [37], chez 2 patients (une épilepsie temporale et une épilepsie frontale) estiment respectivement à 4 et 3 cm<sup>2</sup> la surface minimale de néocortex latéral impliqué pour produire

une pointe MEG détectable. On peut comparer cette surface aux 6 cm<sup>2</sup> estimés par Cooper [38] et au 10 cm<sup>2</sup> estimés par Tao [39] pour la génération d'une pointe sur l'EEG de scalp.

Cependant les surfaces proposées par Mikuni [36] et Oishi [37] restent discutables car leur mesure s'appuie sur la surface couverte par les électrodes sous-durales impliquées par la pointe. Or, si ces électrodes reposent bien sur le cortex, elles ne couvrent que les gyri et pas les sillons.

Pour ce qui est des pointes intracrâniennes profondes, intéressant les structures temporales méiales, Merlet et al. [40], chez 11 patients avec EEG intracrânien et EEG de scalp (8 électrodes) simultanés, ne retrouvent jamais de pointes de scalp, dont l'activité intracrânienne serait limitée aux structures méiales.

De même, Baumgartner et al [35] chez un patient présentant une épilepsie bitemporale montrent que des pointes intercritiques méiales impliquant une surface de 4 cm<sup>2</sup> ne sont pas détectables tandis que la synchronisation avec des électrodes plus latérales sur une surface estimée à 8 cm<sup>2</sup> est détectable.

Les limites de l'analyse visuelle constituent le premier frein des méthodes de localisation. Nous allons maintenant étudier la précision des localisations de ces pointes épileptiques sélectionnées par l'analyse visuelle.

#### **2.4.2 Précisions des localisations des pointes intercritiques**

La grande majorité des études décrites dans la littérature s'appuie sur les modèles dipolaires et seules quelques unes utilisent des modèles réalistes de tête [41-45].

Nous nous intéresserons uniquement aux études qui ont pu valider les localisations obtenues par les résultats d'enregistrements intracrâniens réalisés au cours de l'évaluation préchirurgicale des patients.

### 2.4.2.1 Dans l'épilepsie temporale

La modélisation tente d'identifier les régions du lobe temporal impliquées par l'activité épileptique. En étudiant la localisation et l'orientation des dipôles, les origines distinctes des pointes ont pu être identifiées et corrélées avec les régions initiant les crises en EEG intracrânien. C'est Ebersole qui a, le premier proposé une classification des dipôles en EEG [46] et en MEG [47].

Le premier type de dipôle MEG, temporal antérieur et horizontal a pu être associé avec l'atrophie hippocampique et à des crises débutant dans la région temporale mésiale et impliquant le pôle temporal. Ce type de dipôle est également fréquemment retrouvé chez les patients qui présentent des pointes épileptiques temporales bilatérales ou des crises débutant dans les deux lobes temporaux. [48].

Le second type, temporal antérieur et vertical est corrélé avec un début temporal antérieur et parfois temporo-mésial des crises pour Ebersole [49], Baumgartner proposant plutôt une mise en jeu du cortex temporo-basal [35].

Le troisième type, temporal postérieur et vertical correspond à des crises initiées dans le cortex temporal latéral.

#### **Comment interpréter ces résultats ?**

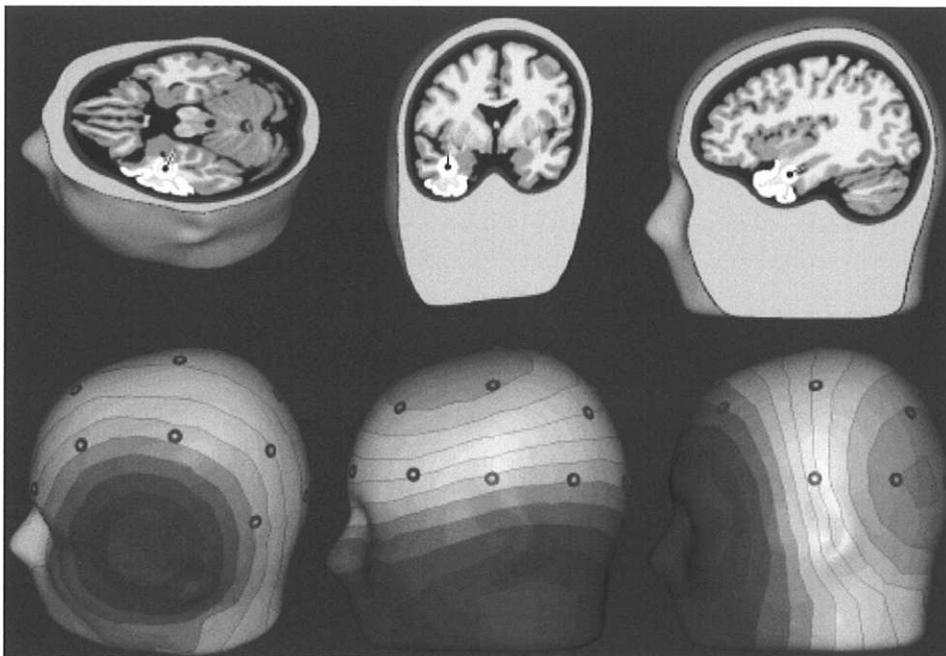
On se heurte ici aux difficultés du modèle dipolaire qui localise le barycentre de la région cérébrale impliquée par la pointe et néglige son étendue mais aussi les phénomènes de propagation qui ont lieu pendant la pointe. Le dipôle constitue plus une abstraction mathématique qu'une description réelle du phénomène épileptique. De plus, c'est généralement le pic d'amplitude de la pointe qui est choisi pour calculer le dipôle équivalent afin d'augmenter le rapport signal sur bruit (RSB).

Merlet et al [40] ont choisi de s'intéresser également à la composante précoce de la pointe, sensée représenter de façon plus fiable l'origine de la pointe mais la localisation est alors peu fiable.

Or seule la partie initiale de l'activité épileptique peut représenter l'origine de la pointe ou des crises. Les dipôles décrits plus haut, ou plutôt leurs orientations, localisent une activité épileptique étendue au cortex temporo-basal ou au pôle temporal.

La figure 11 illustre les trois principaux types de dipôles selon Ebersole [50]. On constate que ces trois dipôles sont localisés dans la substance blanche du lobe temporal et qu'ils diffèrent par leur orientation.

**Figure 11 : De gauche à droite : dipôles correspondant à une activation du cortex temporal latéral, du cortex temporo-basal, et du pôle temporal. D'après Ebersole, 2007 [50].**



Martine Gavaret et al [42], dans une étude portant sur 20 patients épileptiques temporaux, se sont intéressés spécifiquement à la problématique de la localisation de sources mésiales quand la pointe intercritique concerne uniquement ces structures.

Dans ce travail, ils ont utilisé un modèle de tête réaliste, un EEG de scalp pourvu de 64 électrodes et tous les patients ont bénéficié d'un EEG intracrânien différé. Deux méthodes de localisation ont été évaluées : l'une basée sur un modèle dipolaire (ECD), l'autre basée sur un modèle par balayage (MUSIC).

Pour répondre à cette question, les patients ont été divisés en trois groupes selon la distribution intracrânienne des activités intercritiques : un groupe 'latéral' (3 patients), un groupe 'mésio-latéral' (11 patients) et un groupe 'mésial' (6 patients).

Les résultats suggèrent que plus les activités épileptiques sont latérales, mieux elles peuvent être modélisées. Dans le groupe latéral, la localisation correspond à la distribution des activités relevée par l'EEG intracrânien. Dans le groupe mésial et latéral, la localisation met en évidence l'activation des régions latérales uniquement, aucune localisation n'étant possible chez 5 des 11 patients. En revanche, les patients du groupe mésial ne présentent que de rares pointes épileptiques en surface et celles-ci ne sont pas localisées, en raison d'un faible rapport signal sur bruit (RSB).

Les deux méthodes de localisation utilisées sont jugées comparables mais les auteurs suggèrent que MUSIC reflète mieux la réalité clinique par des résultats plus distribués dans l'espace.

#### **2.4.2.2 Dans les épilepsies extra-temporales**

Ces épilepsies sont caractérisées, comme nous l'avons vu précédemment, par de moins bons résultats chirurgicaux. Il existe plusieurs raisons à cela : on identifie moins fréquemment des lésions IRM, les zones irritatives et épileptogènes sont plus étendues, caractérisées par des propagations plus rapides et distantes en raison des nombreuses connexions intra-lobaires et inter-lobaires. Toutes ces raisons rendent plus difficiles le placement judicieux des électrodes intracrâniennes, d'où l'intérêt encore plus évident des méthodes de localisations dans ces épilepsies.

Les méthodes de localisation appliquées à la MEG ou à l'EEG ont obtenu des résultats probants, validés par les conclusions des enregistrements intracrâniens dans de nombreuses études en MEG [34, 47, 51, 52] et en EEG [18, 40, 43, 53]. Mais ces études restent, pour la plupart, limitées par l'imagerie statique et focale que constitue le modèle dipolaire.

Là aussi le problème des sources profondes, en particulier frontales a été posé. Gavaret et al en 2006, dans une étude reprenant la méthodologie exposée précédemment [42] et concernant 10 patients, montrent que les pointes intracrâniennes limitées structures mésiales du lobe frontal sont correctement localisées.

En revanche, lorsque les activités intercritiques sont complexes, impliquant des régions distantes dans le lobe frontal, la modélisation par ECD ou MUSIC ne restitue souvent que

l'une des structures concernée. Cela soulève encore une fois les limites des modèles dipolaires et des modèles par balayage pour décrire les phénomènes épileptiques.

Il n'existe encore que de très rares études évaluant des modèles distribués dans le contexte clinique de l'épilepsie. Ceux-ci semblent plus à même de décrire une activité distribuée spatialement et caractérisée par des dynamiques de propagations au cours de la pointe.

Ding et al [41], emploient une nouvelle méthode plus proche d'un modèle de sources par balayage que d'un modèle de sources distribuées. Cette méthode (FINE) a été décrite par Xu [54]. Elle permet, chez trois patients présentant une épilepsie néocorticale, de restituer des régions cérébrales multiples impliquées dans les pointes épileptiques avec une grande précision par rapport aux enregistrements intracrâniens. Mais les dynamiques entre ces régions et notamment la région initiatrice ne sont là encore pas mises en évidence.

Récemment, Zumteg et al [45], emploient un modèle de sources distribuées (SPNM-LORETA), pour étudier les dynamiques spatio-temporelles de l'activité épileptique intercritique chez 15 patients épileptiques temporaux. Il montre des dynamiques mésio-latérales au cours des pointes convaincantes et confirmées par des enregistrements simultanés par électrodes du foramen ovale, dont l'échantillonnage spatial est cependant limité en comparaison de la SE'EG.

Au terme de cet état des connaissances, nous espérons avoir exposé clairement les apports que peuvent constituer les méthodes de localisation pour l'évaluation préchirurgicale et pour la connaissance des réseaux épileptiques.

Leurs applications actuelles sont, certes, limitées dans la description de la réalité du phénomène épileptique. La question de la capacité de ces méthodes à décrire des activités mésiales, et en particulier temporo-mésiales reste discutées.

Les modèles de sources distribuées semblent prometteurs. Le seul moyen d'évaluer avec certitude la capacité de ces méthodes à localiser les activités épileptiques recueillies en surface est de disposer de données intracrâniennes simultanées.

Ce sont ces conditions que nous avons cherché à réunir dans le travail présenté ici.

### **3 Méthodes :**

#### **3.1 Population étudiée :**

Trois patients présentant une épilepsie partielle, pharmacorésistante, en cours de bilan préchirurgical, suivi dans l'unité d'épileptologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière (Dr. Adam, Pr. Baulac).

#### **3.2 Recueil des données :**

Les patients sont hospitalisés pour un enregistrement EEG-vidéo continu avec électrodes intracrâniennes. Celui-ci a pour but de préciser la localisation de la région à l'origine des crises, par l'enregistrement de crises et de l'activité intercritique. Les électrodes sont placées après simulation de leur trajet sur IRM de façon à permettre une localisation précise de la région épileptogène. Afin d'obtenir des crises, le traitement anti-épileptique a été progressivement diminué. Ce bilan dure 2 à 3 semaines et, pendant celui-ci, est réalisé un enregistrement MEG-EEG intracrânien pendant 2 à 3 heures qui sera la base de cette étude. Ce dernier a lieu au Centre MEG de la Salpêtrière, associé au laboratoire CNRS UPR 640-LENA. Ce projet a fait l'objet d'un accord du CCPPRB, obtenu en mai 2005. L'investigateur principal est le Dr. Adam.

#### **3.3 Types et résultats des implantations :**

##### **Patient 1 : Epilepsie occipito-temporale droite avec dysgénésie occipitale droite (IRM).**

Implantation de sept électrodes intracrâniennes : trois occipitales (Osup, Oant et Oinf), trois temporales (Amyg, HipA, HipP) et une électrode à la jonction temporo-occipitale (Toba).

Chaque électrode comprend entre trois et six plots d'enregistrement. Les plots sur une électrode sont numérotés de 1 à X, 1 étant le plus profond.

15 crises ont pu être enregistrées. Pour sept d'entre elles, la partie initiale est marquée par un aplatissement des rythmes occipitaux parfois associé à un rythme à 80 Hz sur oinf, puis la

crise se structure sur HipP1, Hipa3-4. Les huit autres crises semblent débiter sur HipP1 et HipA3-4.

Seules les stimulations des plots HipP1-2 et HipA3-4 déclenchent des crises. La stimulation de Toba3-4 donne une sensation subjective proche d'un début de crise.

### **Patient 2 : Epilepsie frontale droite sans lésion IRM avec crises de sémiologie temporale**

Implantation de 10 électrodes intracrâniennes : trois temporales (TePo, Amyg, HiAn), sept frontales (FroPo, OrAn, OrPo, DoLa, Insu, CingM, CingA). Trois crises frontales ont pu être enregistrées. Elles débutaient sur les plots OrPo3-4 et DoLa2-3-4 avec passage en temporal plusieurs secondes plus tard.

A la fin du bilan, il existait de nombreuses décharges hippocampiques, pouvant parfois déclencher des crises frontales par une propagation via OrPo1, OrAn.

Aucune crise n'est déclenchée par la stimulation hippocampique, et les symptômes ressentis sont inconnus.

### **Patient 3 : Epilepsie temporo-mésiale gauche sans lésion IRM**

Implantation de 6 électrodes intracrâniennes : cinq temporales (TePo, Amyg, HipA, HipP, TeBa) et une insulaire (Tns). Huit crises ont été enregistrées. Elles débutaient par des rythmes rapides hippocampiques postérieurs (HipP1-2) et antérieurs, puis elle donnaient lieu à une propagation à l'amygdale et à l'insula avant une diffusion au reste du cortex temporal.

Pas de crises lors des stimulations.

**Des informations complémentaires sont présentées en annexe.**

## **3.4 Matériel :**

Système EEG Micromed (Paris, France), fréquence d'échantillonnage : 1052 Hz.

Système MEG CTF (Vancouver, Canada), tête entière, 151 capteurs magnétiques, fréquence d'échantillonnage : 1250 Hz.

Réalisation d'une IRM anatomique (pondérée en T1) pré et post-implantation (1,5 T) au service de Neuroradiologie de La Salpêtrière (Pr. Dormont).

### **3.5 Logiciels :**

Segmentation de l'IRM par BrainVisa, logiciel développé par l'IFR de Neuroimagerie et à Neurospin (CEA, Saclay).

Analyse des données MEG et EEG sous DataEditor (CTF) avec filtre 0,5-70 Hz.

Localisation des sources par Brainstorm développé conjointement par l'unité CNRS UPR 640 (Sylvain Baillet) et par l'université USC de Los Angeles (Richard Leahy).

### **3.6 Procédures :**

#### **3.6.1 Analyse visuelle MEG EEG :**

Les analyses des enregistrements MEG et EEG intracrâniens ont été réalisées séparément. Chaque pointe MEG a été sélectionnée par un marqueur. L'analyse visuelle des tracés MEG a été répétée trois fois et seules les pointes sélectionnées à 2 reprises étaient conservées pour l'analyse ultérieure.

Pour les tracés EEG, nous avons placé des marqueurs spécifiques de chaque plot d'électrode au pic d'amplitude des pointes. Ainsi, une même pointe était marquée par 1 à 12 marqueurs en fonction du nombre de plots qu'elle impliquait.

L'interprétation de l'EEG intracrânien a permis de définir les différents 'foyers' de pointes caractérisant l'activité épileptique intercritique et les plots correspondant à ces foyers. Par la suite, cette analyse servira de base à la détermination des régions chez lesquelles seront comparées les potentiels intracrâniens et leur équivalent modélisé à partir de l'activité des sources de la MEG.

#### **3.6.2 Exploitation des données :**

Nous avons réalisé avec l'aide des ingénieurs du laboratoire un script sous Matlab permettant de rassembler de manière synthétique le volume important de données pertinentes à l'analyse (latences des marqueurs, nom des fichiers de données), puis d'attribuer à chaque pointe le

détail des plots marqués et de leur latences ainsi que celles des pointes MEG qu'elles soient comarquées avec l'EEG ou isolées.

Cela a permis d'évaluer les pointes marquées en MEG et EEG, et de les étudier en fonction de leur localisation et étendue (selon les plots impliqués). Dans un deuxième temps ces données ont été réutilisées pour l'analyse Brainstorm par pointe individuelle, mais aussi pour constituer des groupes de pointes identiques et les moyenner.

### **3.6.3 Reconstruction des potentiels intracrâniens :**

Brainstorm permet deux approches des générateurs de l'activité MEG.

La première donne une vision globale de la dynamique des sources corticales activées tout au long de la fenêtre temporelle.

La deuxième permet de s'intéresser à des sous régions. Nous avons pour cela sélectionné des régions d'intérêt sur l'IRM, autour des plots intracrâniens actifs. Puis les sources MEG comprises dans des parcelles d'un à deux cm<sup>2</sup> autour des plots ont été extraites. Ensuite, nous avons pu modéliser les potentiels intracrâniens en exprimant les courses temporelles des générateurs MEG inclus dans ces parcelles.

### **3.6.4 Modélisation des générateurs des pointes MEG :**

Une centaine de pointes MEG a été étudiée qualitativement chez chaque patient, d'abord au sens de la dynamique des sources activées, puis au travers des décours temporels des 'parcelles' correspondant aux plots considérés comme actifs lors de mon analyse de l'EEG intracrânien.

Les amplitudes des sources ont été normalisées (Z-score), par rapport à un niveau d'activité de base calculé sur l'ensemble de la fenêtre temporelle d'une durée de 0,75 à 1,5 s.

J'ai ensuite revu, pour chaque pointe MEG, l'EEG intracrânien afin de vérifier rétrospectivement l'existence ou l'absence d'une pointe sur les plots concernés.

### 3.6.5 Modélisation des générateurs des pointes moyennées :

Le tracé MEG a d'abord été moyenné en fonction des pointes marquées sur l'EEG intracrânien qu'elles soient comarquées en MEG ou non. Pour cela les pointes épileptiques intracrâniennes ont été séparées, auparavant, en sous-groupes correspondant à leur localisation et à leur étendue.

Toutes les pointes MEG d'un patient ont ensuite été moyennées ensemble.

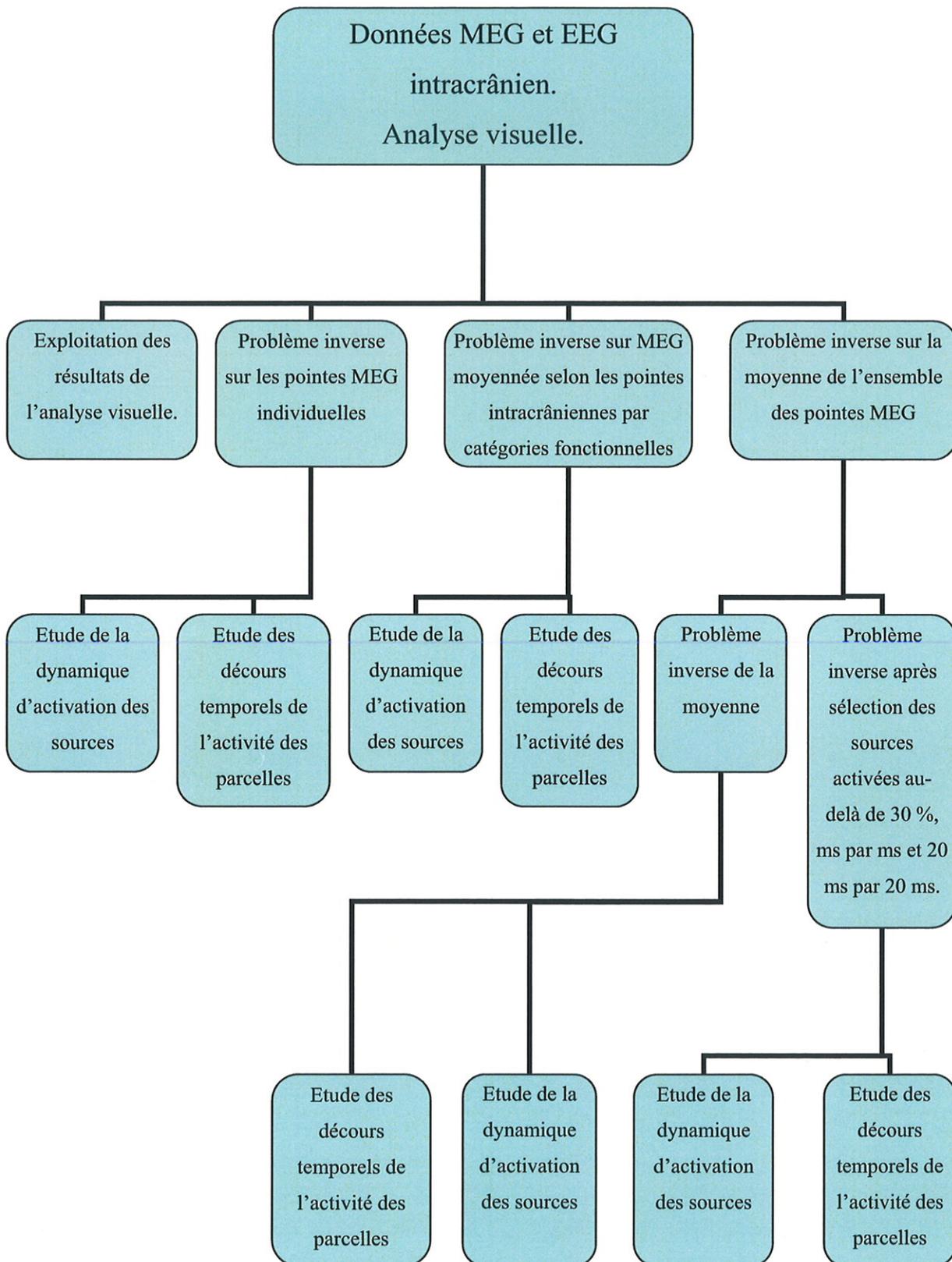
Pour la moyenne à partir des pointes intracrâniennes, ont été réalisées

- la moyenne des modèles de sources de chaque pointe du groupe
- le modèle de sources de la moyenne des pointes individuelles.

Pour les pointes MEG, nous avons calculé le problème inverse de la moyenne des pointes MEG de la même façon, mais suivi également une autre approche : nous avons retenu pour le problème inverse de chaque pointe MEG uniquement les sources activées au delà de 30 % de l'activité maximale (sur l'ensemble des sources), puis réalisé une moyenne des résultats obtenus. Cette estimation du taux d'activation de chaque région corticale a été réalisée de deux façons : 0,8 ms par 0,8 ms et par fenêtre de 20 ms, c'est-à-dire en introduisant une fenêtre d'intégration temporelle favorisant les activations les plus stables temporellement.

De la même façon que pour l'étude des pointes MEG individuelles, les résultats des modèles de générateurs MEG ont été étudiés à travers l'analyse de la dynamique des sources sur le cortex, mais aussi à travers les sélections de sources (parcelles) autour des plots d'intérêts les plus actifs et représentatifs d'un type de pointe sur l'EEG intracrânien.

### 3.6.6 Synthèse des différentes étapes de l'analyse



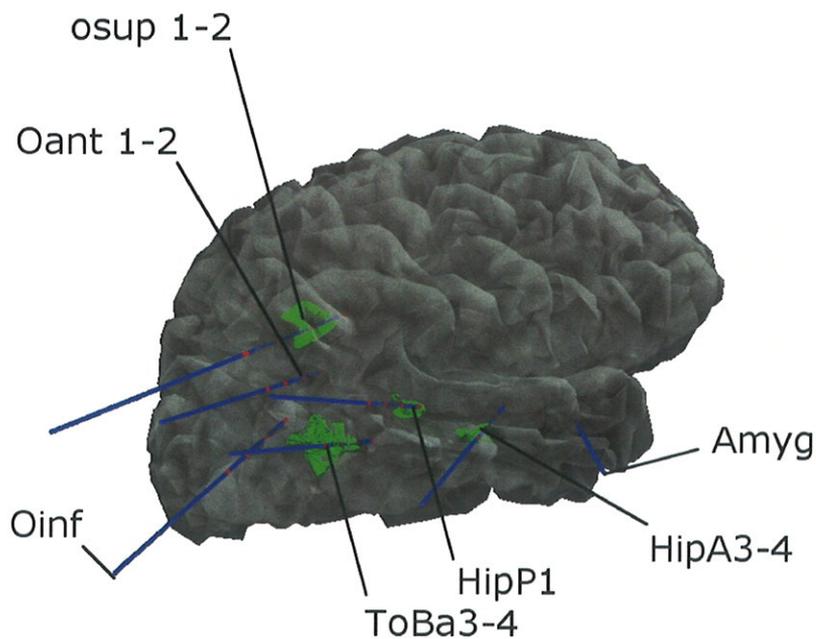
## 4 Résultats :

### 4.1 MEG et EEG intracrânien :

L'analyse et le marquage des pointes sur les tracés MEG et EEG intra simultanés ont permis l'identification de groupes fonctionnellement séparés de pointes intercritiques.

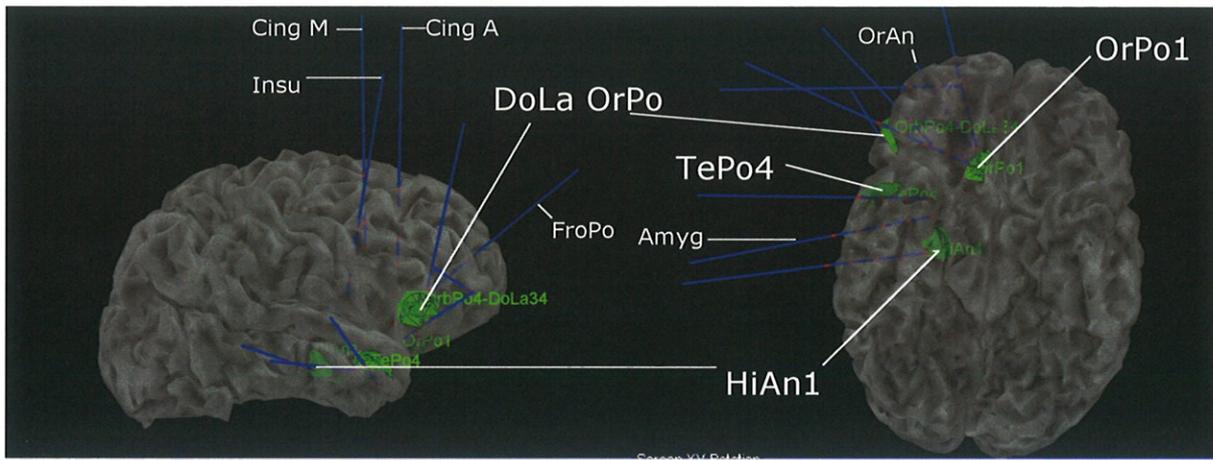
Chez le patient 1 (fig. 12), le foyer de pointes le plus actif concerne le plot HipP1, temporal postérieur, mésial, dans la substance blanche à l'extérieur de la queue de l'hippocampe et les plots HipA3-4 plus en avant au niveau du cortex temporal moyen latéral T2. Le deuxième foyer relativement corrélé (les pointes surviennent souvent environ 200 ms après HipP1) concerne les plots 1-2 d'Osup (précunéus, jonction mésiale des lobes occipitaux et pariétaux) et 1-2 d'Oant, au niveau de la substance blanche d'O2 (gyrus occipital moyen). Enfin, un troisième foyer, plus discret, qui semble non corrélé aux deux autres se situe au niveau de toba3-4, à la jonction des cortex T2 (gyrus temporal moyen) et O2.

**Figure 12 : Patient 1 – schéma d'implantation d'électrodes intracrâniennes (bleu). En vert les foyers de pointes intercritiques (utilisés pour les parcelles). Vue en transparence.**



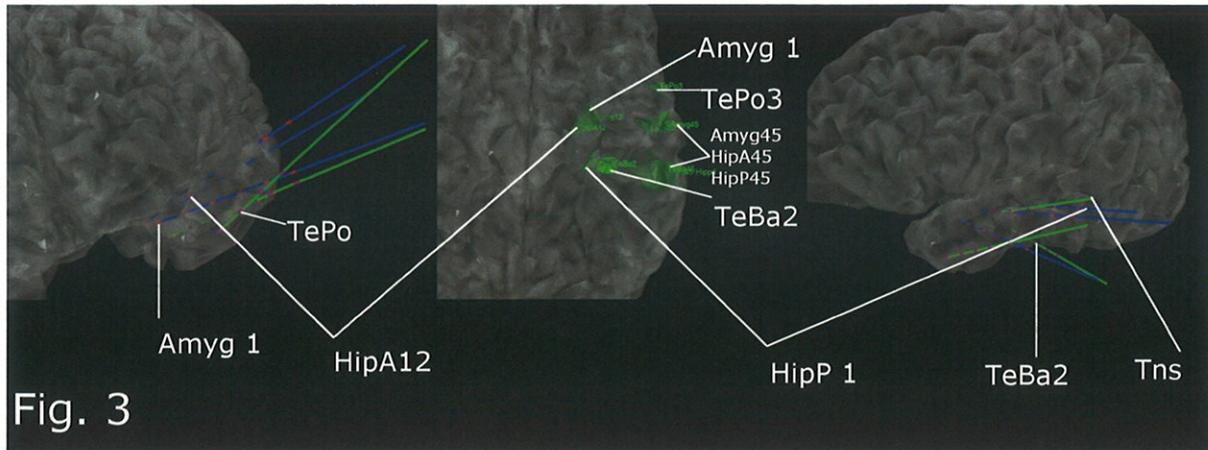
Chez le patient 2 (fig. 13), il existe un foyer de pointes intercritiques nettement prédominant. Il est situé entre les plots DoLa3-4 et OrPo4-5, et s'étend également vers DoLa2 et OrAn3. Cette région correspond au gyrus frontal inférieur moyen (F3). On retrouve 2 autres foyers plus discrets, le premier au niveau du gyrus orbitaire postérieur mésial proche du sillon olfactif sur le plot OrPo1, et le deuxième temporal, au niveau de la tête de l'hippocampe (HiAn1), associé parfois à des pointes du pôle temporal TePo4 et du cortex temporal latéral (T2).

**Figure 13 : Electrodes (bleu) patient 2. En vert, les foyers de pointes vues en transparence.**



Chez le patient 3 (fig. 14), les pointes sont essentiellement temporo-mésiales, concernant les plots HipA1-2 (tête de l'hippocampe), Amyg1 (amygdale baso-latérale) et HipP1 (corps de l'hippocampe). Ces pointes peuvent se propager à un premier groupe plus latéral appelé 'Lat1', qui concerne les plots Tns1 (sillon circulaire de l'insula), TeBa2 (cortex temporal basal proche sillon T3-T4), et TePo3 (pôle temporal latéral). Il existe de rares pointes intercritiques à début néocortical qui concernent alors également un deuxième groupe latéral appelé 'Lat2', comprenant les plots du gyrus temporal moyen (T2) : Amyg4-5, HipA4-5, Hip4-5 et TeBa45.

**Figure 14 : Electrodes patient 3.** En bleu, les électrodes Amyg, HipA, HipP (d'avant en arrière) ; en vert, les électrodes TePo, Tns, TeBa (d'avant en arrière). En vert, les foyers de pointes vus en transparence.



La comparaison du marquage effectué sur l'EEG intracrânien et sur l'enregistrement MEG permet d'illustrer la difficulté, à partir d'un enregistrement de surface, à détecter l'ensemble des pointes intercritiques. Ces résultats sont exposés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Résultat du marquage des pointes chez chaque patient.**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Nb pointes intracrâniennes	432	1569	665
Nb pointes MEG	121	643	88
Pointes intracrâniennes comarquées MEG (%)	22,5	32,3	3,8
Pointes MEG seules (%)	19,8	21,3	71,6

On constate que, selon les patients, le pourcentage de pointes intracrâniennes détectées sur la MEG varie entre 3,8 % et 32,3 %.

De plus il existe, en particulier chez le patient 3, un fort pourcentage de pointes MEG sans pointe EEG intra associée. Ceci peut s'expliquer en partie par l'échantillonnage spatial limité de l'EEG intracrânien (pointes MEG temporales gauches chez le patient 3), mais aussi par des erreurs de sélection sur l'enregistrement MEG, cette dernière ayant été davantage basée sur des critères de rapidité des paroxysmes plutôt que d'amplitude.

La principale différence entre les deux premiers patients et le troisième est la région concernée par les pointes épileptiques. En effet alors que les patients 1 et 2 présentent des

pointes impliquant le cortex latéral (occipital ou frontal), le troisième patient présente essentiellement des pointes temporales mésiales, limitées aux structures amygdalo-hippocampiques. Afin de mieux cerner les limites de détection liées à la profondeur et au volume concernés par les pointes, celles-ci ont été groupées en fonction de ces caractéristiques dans les tableaux 3, 4 et 5.

**Tableau 3 : Effets de la localisation et de l'extension spatiale sur la sélection de pointes MEG (a -  $p < 0,05$  pour le patient 2.).**

	Localisations mixtes			Localisations latérales <sup>a</sup>		Localisations mésiales <sup>a</sup>	
<b>Patient 1</b>	Occipito-temporale			Occipitale	Temporo-latérale	Temporo-mésiale	
Nb pointes intra	26			94	306	4	
Pointes comarquées (%)	34,6			19,2	22,9	0	
<b>Patient 2</b>	Fronto-temporale	Frontale	Temporale	Frontale latérale	Temporale latérale	Frontale mésiale	Temporo-mésiale
Nb pointes intra	144	138	77	898	62	116	111
Pointes comarquées (%)	61,1	48,6	27,3	34,3	21,0	16,4	13,5
<b>Patient 3</b>	Temporale			Temporale latérale		Temporo-mésiale	
Nb pointes intra	102			34		528	
Pointes comarquées (%)	13,7			2,9		1,9	

Le tableau 3 illustre la forte différence existant entre pointes mésiales, donc profondes, qu'elles soient frontales ou temporales, et pointes superficielles chez les trois patients même si cette différence paraît faible chez le patient 3.

L'étendue de la région impliquée par la pointe est également très importante, comme en témoignent les pourcentages élevés de pointes intracrâniennes marquées en MEG des localisations mixtes, soit dans deux lobes, soit dans les parties mésiales et latérales d'un même lobe.

Pour mieux caractériser le volume minimal nécessaire à la détection d'une pointe intracrânienne en MEG, elles sont classées selon le nombre de plots intracrâniens impliqué dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Effets de l'extension spatiale pour la sélection en MEG des pointes identifiées sur l'EEG intracrânien.**

Nb de plot nécessaires	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Pour 80 % de pointes 'comarquées'	3 plots (80,4 %)	4 plots (78,9 %)	9 plots (80 %)
Pour 65 % de pointes 'comarquées'	2 plots (71,1 %)	3 plots (64,6 %)	6 plots (60 %)
Volume min estimé pour 80 %	1,57 cm <sup>3</sup>	2 cm <sup>3</sup>	4,7 cm <sup>3</sup>
Pour un seul plot	26,8 %	24,3 %	20 %

On se rend compte que seul 20 à 25 % des pointes MEG impliquent un seul plot intracrânien. Pour obtenir 80 % de l'ensemble des pointes qui ont été identifiées en MEG, il faut considérer trois plots pour le premier patient, quatre pour le second patient et neuf pour le troisième.

D'une façon simpliste, on peut estimer que le volume minimal impliqué correspond à l'activation de plots contigus d'une même électrode, chacun enregistrant le volume d'une sphère de 0,5 cm de rayon (empirique), nous menant ainsi à l'estimation des volumes minimaux impliqués pour que 80 % des pointes soient marquées, soit : 1,57 cm<sup>3</sup> pour le premier patient (cortex frontal latéral), 2 cm<sup>3</sup> chez le second, (région temporo-occipitale), et 4,7 cm<sup>3</sup> chez le troisième (temporal-mésial). Ces constatations sont confortées par l'étude des pointes intracrâniennes non identifiées en MEG qui ne concernent qu'un seul plot pour 49 % d'entre elles, en moyenne (tableau 5).

**Tableau 5 : Pointes intra non sélectionnées en MEG en fonction du nombre de plots impliqués.**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
<b>1 plot (%)</b>	55,5	45,3	46,6
<b>2 plots (%)</b>	26,0	26,9	33,3
<b>3 plots (%)</b>	12,0	14,1	8,4

## 4.2 Localisation des pointes MEG

### 4.2.1 Pointes MEG individuelles

Les pointes MEG ont été étudiées au travers des différents foyers impliqués par les pointes intercritiques, identifiés par l'analyse de l'EEG intracrânien. Pour chaque patient ces régions d'intérêt ont été analysées grâce aux sources incluses dans les parcelles corticales représentées en vert dans les figures 12, 13 et 14.

Les résultats de l'analyse après réalisation du problème inverse pour toutes les pointes MEG des patients 1 et 3 et pour 104 pointes du patient 2 sont présentés dans le tableau 6. Ce tableau résume la comparaison des pointes retrouvées sur les décours d'activité des parcelles avec ce qui existait réellement sur l'EEG intracrânien pour chaque pointe sélectionnée en MEG.

On constate que les faux négatifs sont relativement stables entre les patients, représentant 8 à 10 % des scouts témoignant d'une bonne valeur prédictive négative. En revanche, les faux positifs de l'ordre de 10 à 15 % pour les patients 2 et 3 sont nettement plus élevés chez le premier patient, probablement en raison de l'excellent rapport signal sur bruit (RSB) des pointes de ce patient, ce qui crée des activités plus diffuses sur le cortex, retrouvées à tort sur des parcelles non concernés par la pointe.

**Tableau 6 : Problème inverses sur les pointes MEG.**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Nb pointes	122	104	88
Nb parcelles	488 (122 x 4)	416 (104 x 4)	792 (88 x 9)
Faux positifs (%)	32,0	15,6	11,7
Faux négatifs (%)	8,6	9,9	9,5
Parcelles justes (%)	59,4	74,5	78,9
Pointes justes (%)	15,6	37,5	26,1
Sensibilité (%)	73,2	69,9	42,9
Spécificité (%)	52,7	76,8	86,2

L'expression 'pointe juste', caractérise les pointes MEG pour lesquelles toutes les parcelles étudiées sont correctement évaluées, conformément à l'EEG intracrânien. Les proportions de pointes justes sont faibles. Chez le premier patient, elles correspondent à des pointes focales sur ToBa pour 2/3 d'entre elles et à des pointes MEG sans pointe concomitante en intracrânien (Pas de pic d'activité sur le décours des parcelles non plus) (1/3). Chez le second patient, il s'agit essentiellement de pointes focales DoLa34-OrPo45 et de quelques pointes MEG sans pointe intracrânienne. Chez le troisième, on ne retrouve quasi exclusivement que des pointes MEG sans correspondance en intracrânien.

Les pointes justes concernent donc soit des pointes néocorticales latérales, soit des pointes MEG sélectionnées alors que dans la région implantée il n'existe pas de pointe intracrânienne.

La sensibilité calculée à partir des résultats obtenus sur l'ensemble des parcelles est de l'ordre de 70 % pour les patients 1 et 2 mais beaucoup plus faible (43 %) chez le troisième révélant la moindre sensibilité des sources temporo-mésiales dans ce contexte. La spécificité est satisfaisante chez les patients 2 et 3 mais reste médiocre chez le premier en raison des faux positifs déjà évoqués.

Pour mieux étudier l'impact de la région impliquée par la pointe sur sa détection grâce à une parcelle corticale, le tableau 7 détaille les parcelles dont le décours est juste en fonction des localisations sur l'EEG intracrânien. On constate aisément que le succès de cette détection est favorisé par les localisations plus latérales, qu'elles soient occipitales, frontales, ou temporales.

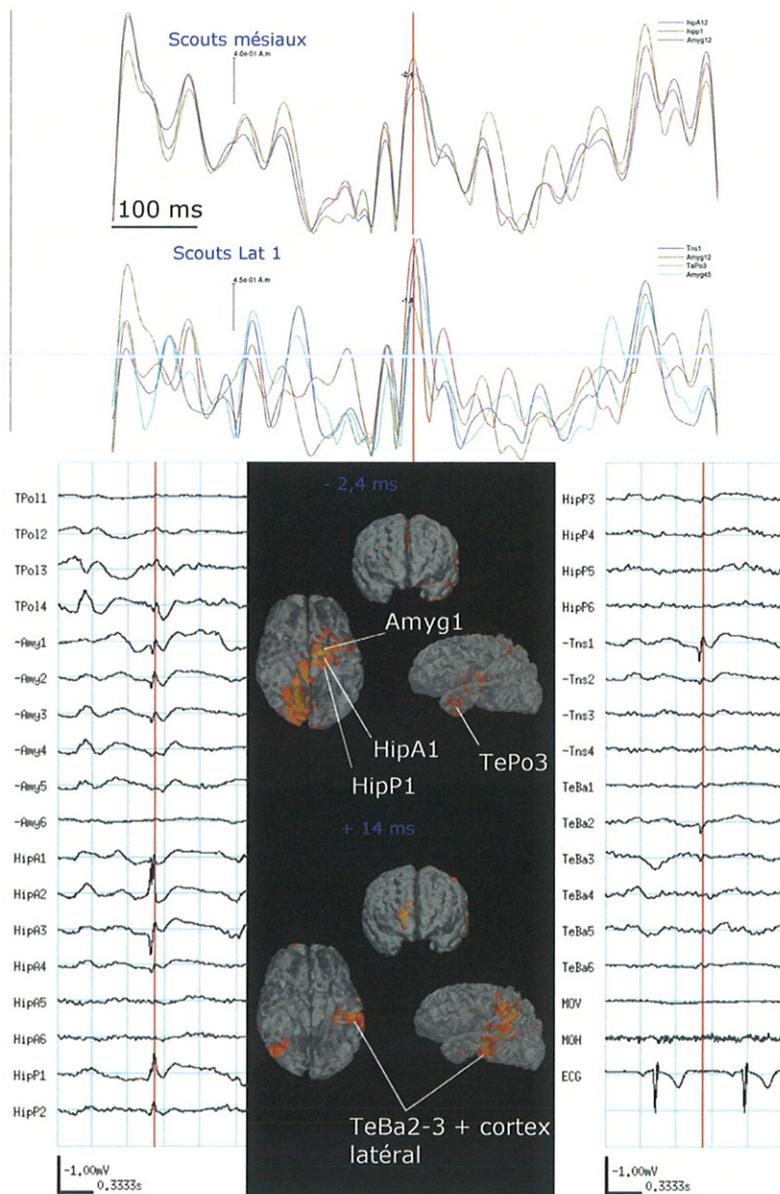
**Tableau 7 : Parcelles justes en fonction de la localisation de la pointe.**

	Néocortex latéral		Localisations mésiales	
	Temporo-occipital	Occipital	Temporal	
<b>Patient 1</b>				
Parcelles justes (%)	75,4	64,0	50,4	
<b>Patient 2</b>	Frontal latéral	Temporal latéral	Frontal mésial	Temporal mésial
Parcelles justes (%)	75,0	79,8	72,0	71,1
<b>Patient 3</b>	Latéral 2	Latéral 1	Temporal mésial	
Parcelles justes (%)	89,0	79,6	67,4	

L'étude des dynamiques des sources projetées sur le cortex des patients est un outil très utile mais s'avère sensible au bruit dès que le rapport signal sur bruit (RSB) diminue. Cependant, elle produit des résultats satisfaisants, même pour des sources temporo-mésiales.

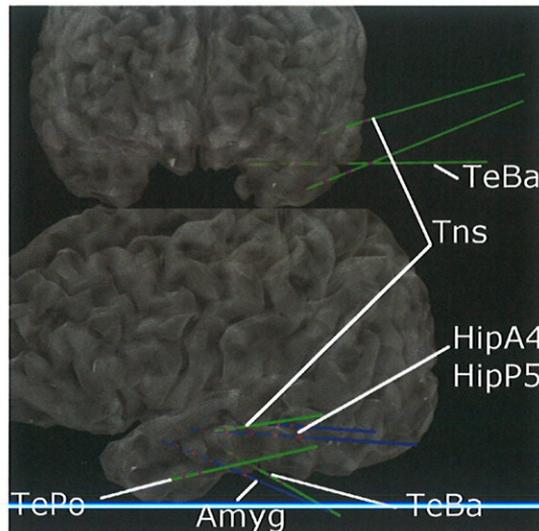
La figure 15 illustre une pointe MEG, qui, sur L'EEG intracrânien, débute sur les plots hipA2-3, ainsi que HipP1, puis Amyg12 et Tns1 avec une pointe de faible amplitude sur TePo4 et TeBa2.

**Figure 15. Patient 3, une pointe épileptique MEG et EEG. En haut, le décours d'activité des sources des 3 parcelles mésiales (Hip A12, HipP1 et Amyg 12) - En dessous, le décours d'activité des sources des parcelles du groupe 'lat1' - En bas, l'EEG intracrânien et la dynamique globale des sources projetée sur le cortex (2,4 ms avant le pic d'amplitude, puis 14 ms après).**



La dynamique observée sur le cortex montre l'activation temporo-mésiale 2,4 ms avant le marqueur présent sur l'EEG, celle-ci s'étendant de façon très discrète vers le pôle temporal (TePo). 14 ms plus tard, cette activité s'est déplacée vers le cortex basal temporal moyen exactement à l'endroit des plots TeBa2-3 (fig.16), mais aussi latéralement (T2), alors que les plots intra du groupe Lat2, ne présentent pas de pointes, mais montrent une discrète déflexion (HipA4, HipP4, TeBa5).

**Figure 16 : Illustration des électrodes intracrâniennes du troisième patient.**



Il existe par ailleurs à -2,4 ms, comme à +14 ms une activité projetée dans la région du Gyrus temporal supérieur et dans la partie inférieure du gyrus supra-marginal qui peut correspondre à la projection de l'activité insulaire (Tns1). Les parcelles traduisent la pointe par un pic d'amplitude moyenne par rapport au bruit (surtout en mésial), mais on retrouve la caractéristique habituelle de ces pics : une chute brutale et très brève de l'activité avant ou après le pic. La dynamique évoquée par les parcelles débute en Amyg1-2 puis HipA1-2 et TePo3 puis HipP1 puis Tns1, TeBa2 et Amyg4-5. Enfin on note le bruit occipital droit, pariétal gauche constaté sur les dynamiques.

## **4.2.2 Pointes moyennées :**

Afin de mieux évaluer les performances de la méthode de localisation, nous nous sommes ensuite intéressés à l'ensemble des pointes épileptiques identifiées par l'EEG intracrânien, la plupart n'étant pas marquées en MEG. Pour cela, nous avons moyenné l'enregistrement MEG en fonction des sous-groupes de pointes intracrâniennes définis par la localisation et la propagation des pointes. Nous avons ainsi cherché à voir si les générateurs MEG restituaient les foyers d'activité intercritique et leurs dynamiques d'implication au cours de la pointe, tel que nous les connaissions par l'EEG intracrânien.

Dans un deuxième temps, pour revenir à une approche plus clinique, sans s'aider de l'EEG intracrânien, nous avons moyenné l'ensemble des pointes MEG chez chaque patient. L'intérêt en était, d'évaluer la capacité de restitution des foyers d'activité intercritique alors même que l'on moyennait des pointes différentes par leurs dynamiques et par les régions impliquées.

Bien sur le moyennage, en augmentant le rapport signal sur bruit, permet un meilleur discernement des activités épileptiques par rapport à 'l'activité de fond', par nature aléatoire.

### **4.2.2.1 Patient 1: MEG moyennée selon les pointes vues sur l'EEG intracrânien**

Trois types de pointes sont moyennées : elles concernent la région occipitale (Osup), la jonction temporo-occipitale (ToBa) et temporale (HipP1 et HipA3-4).

#### **Pointe occipitale moyenne :**

En intracrânien (fig. 17), on constate une pointe osup1-2 à 0 ms ainsi que sur le groupe HipP1, HipA3-4 323 ms avant. Les phénomènes de type onde lente post-dépolarisation sur les plots HipP1 et HipA3-4 se poursuivent pendant la pointe occipitale. On note une discrète participation de ToBa à l'onde lente qui suit osup.

Figure 17 : Tracés moyens de l'EEG intracrânien et de la MEG pour les pointes occipitales.

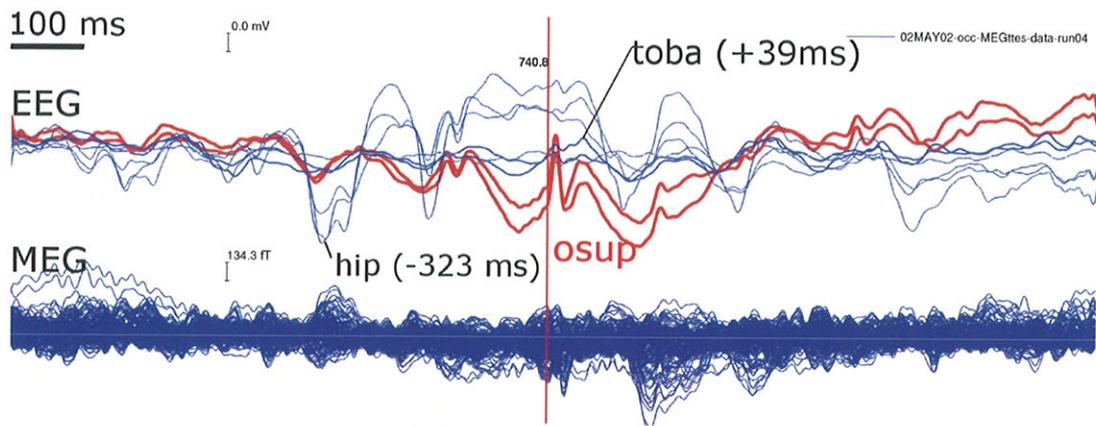
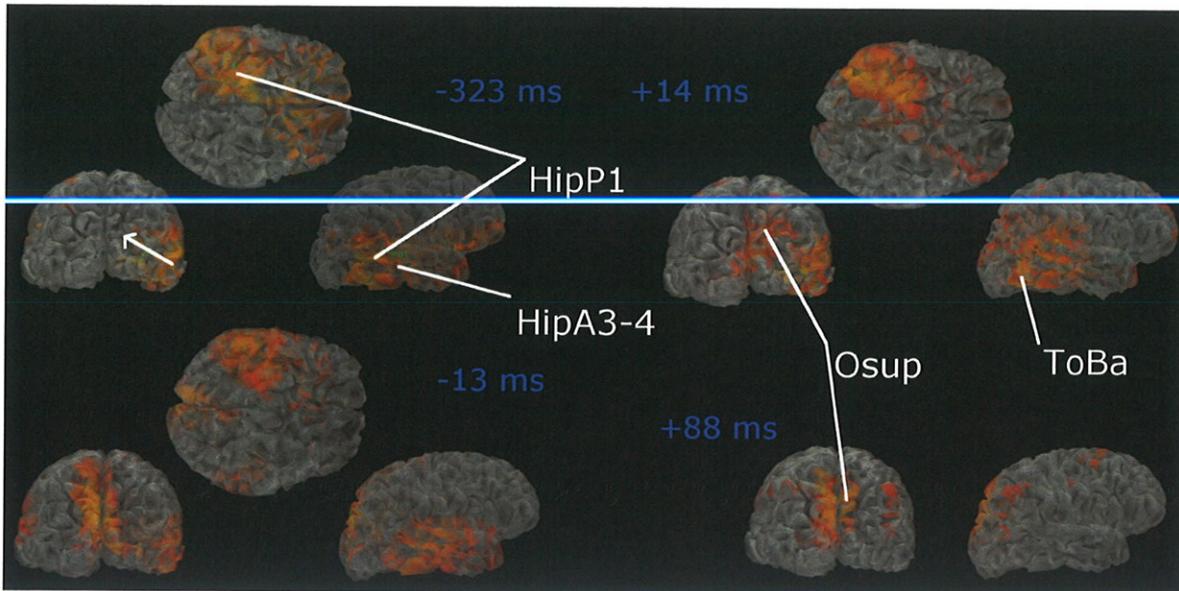


Figure 18 : Dynamique – pointe occipitale moyenne

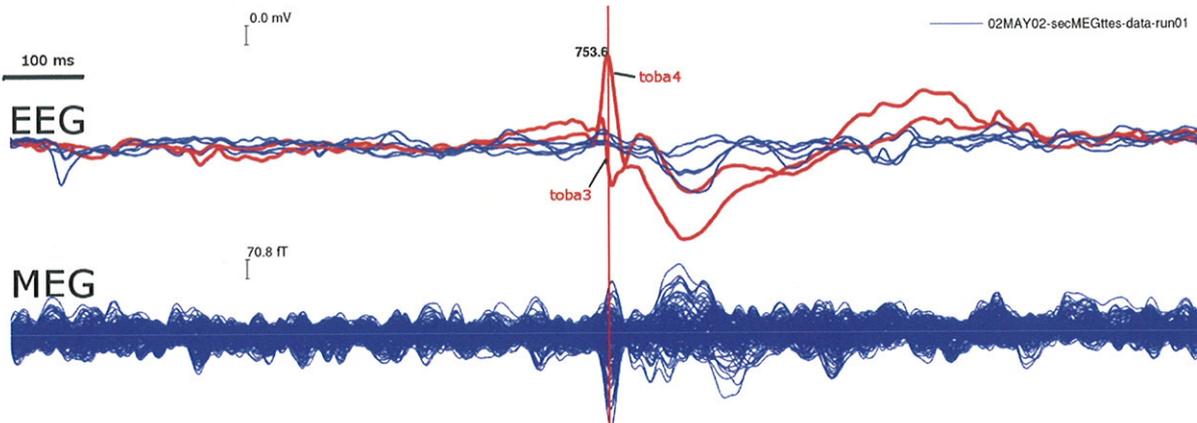


La dynamique (fig. 18) suggère également une activité à -323 ms du groupe temporal ainsi que Toba puis occipitale mésiale bilatérale (-13 ms), un retour pendant l'onde lente à une activation prédominante du groupe temporal - Toba avant une réactivation nette, isolée d'Osup vers + 88 ms. Les parcelles montrent un pic net HipP1 et HipA34 vers 0 ms, Toba à +14 ms et un pic net osup à + 88 ms.

### Pointe moyenne de la jonction temporo-occipitale :

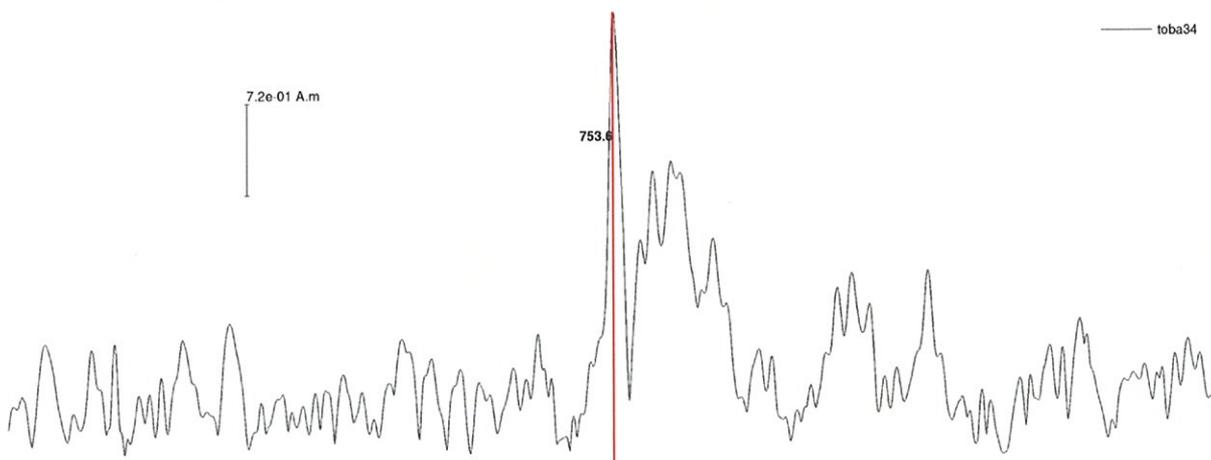
Sur l'EEG intracrânien (fig. 19), on retrouve une pointe épileptique isolée sur les plots 3 et 4 de l'électrode Toba. Cette pointe semble débiter sur Toba3.

**Figure 19 : Tracés moyens de l'EEG intracrânien et de la MEG pour les pointes survenant sur les plots 3 et 4 de Toba.**



Les parcelles montrent un pic Toba3-4 à +4 ms (fig. 20), associé à un petit pic HipP1.

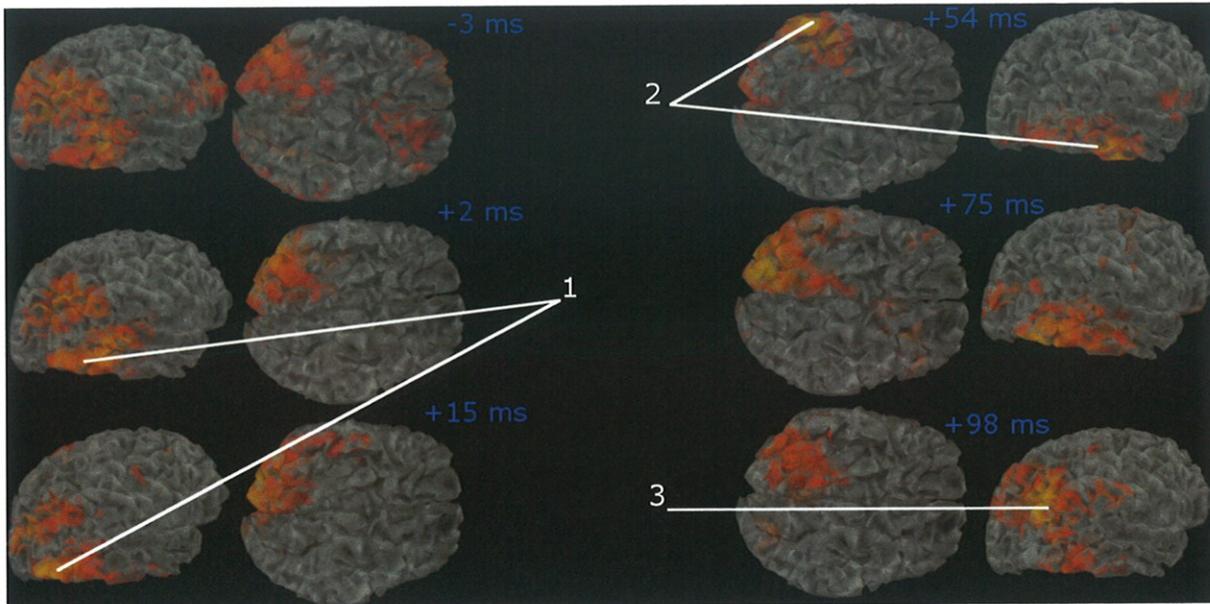
**Figure 20 : Activité des sources de la parcelle Toba 3-4, au cours de la pointe moyenne. Echelle temporelle identique à la figure 19.**



Les dynamiques (fig.21) montrent initialement une activité assez diffuse occipitale, Toba et HipP1 puis celle-ci se focalise en (1), en dessous de l'électrode oinf, limitée en avant latéral par Toba et en avant mésial par HippP1, avant de se déplacer vers Toba (2), puis en

occipital (3). L'origine évoquée pour les pointes enregistrée en ToBa serait donc postérieure à cette électrode, en dessous et en interne de l'électrode oinf.

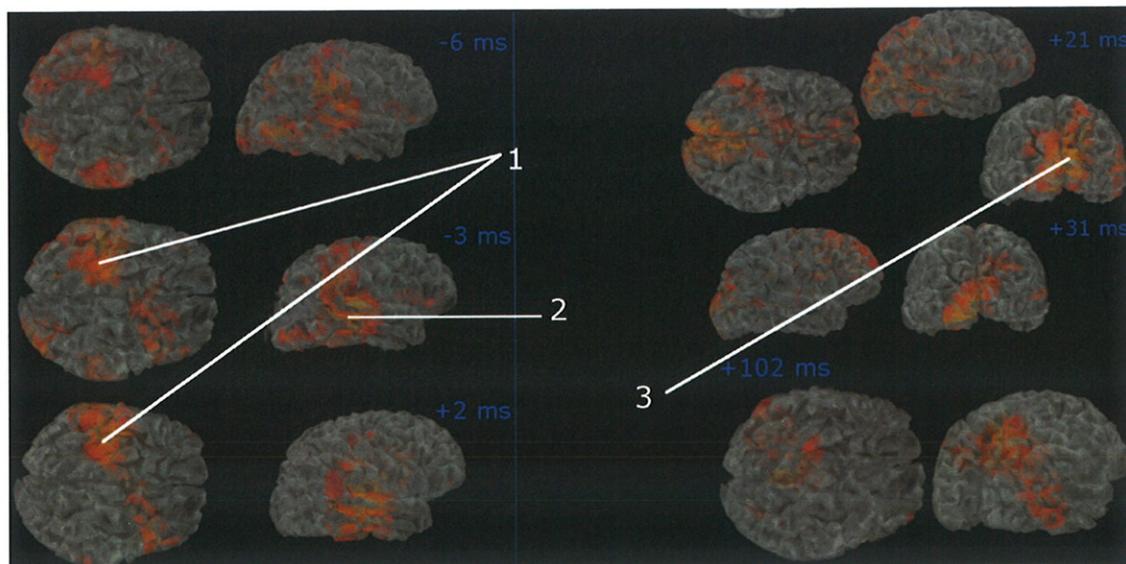
**Figure 21 : Dynamique – pointe Toba3-4.**



**Pointe HipP1-HipA3-4 moyenne :**

Sur l'EEG intracrânien, on retrouve une pointe isolée sur les plots HipA3-4 et HipP1 sans dynamique évidente.

**Figure 22 : Dynamique – pointe HiP1-HipA3-4.**

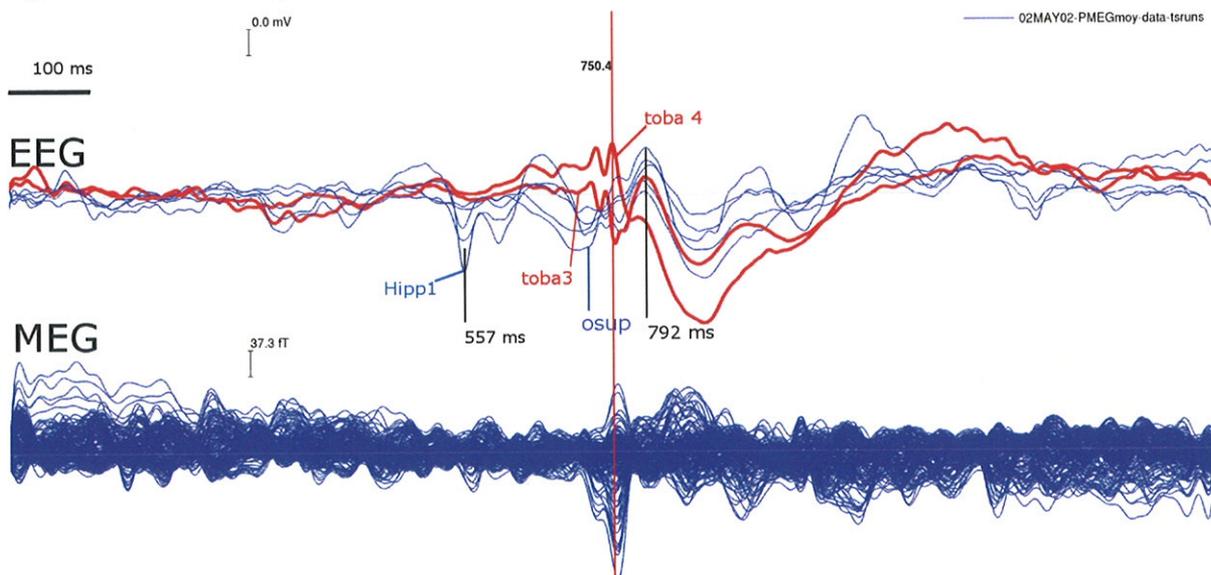


Les parcelles retrouvent surtout des pics de petite taille en HipP1 et HipA3-4 à +1 ms, un deuxième pic à +100 ms pour HipP1, associé à un pic Toba de plus grande amplitude, rien de significatif sur Osup. La dynamique montre dès -3 ms une forte activité dans la région temporo-basale postérieure, en regard d'HipP1 (1, fig.22), associée à une activité en regard d'HipA3-4 (2). Pendant l'onde lente on constate une activation des régions bi-occipitales médiales (3). Discrète mise en jeu de la région évoquée pour la pointe Toba (1 – fig.21) en début de pointe (-6 ms, -3 ms).

#### 4.2.2.2 Patient 1 : Moyenne des pointes MEG

Sur l'EEG intracrânien correspondant à cette moyenne, on observe une pointe du groupe HipP1, HipA3-4 vers -193 ms, puis, vers 0 ms, une pointe sur Toba3-4 associé à une très discrète pointe Osup dans le même temps. On remarque que cette moyenne est centrée sur Toba qui correspond aux pointes ayant le meilleur Rapport signal sur bruit en MEG.

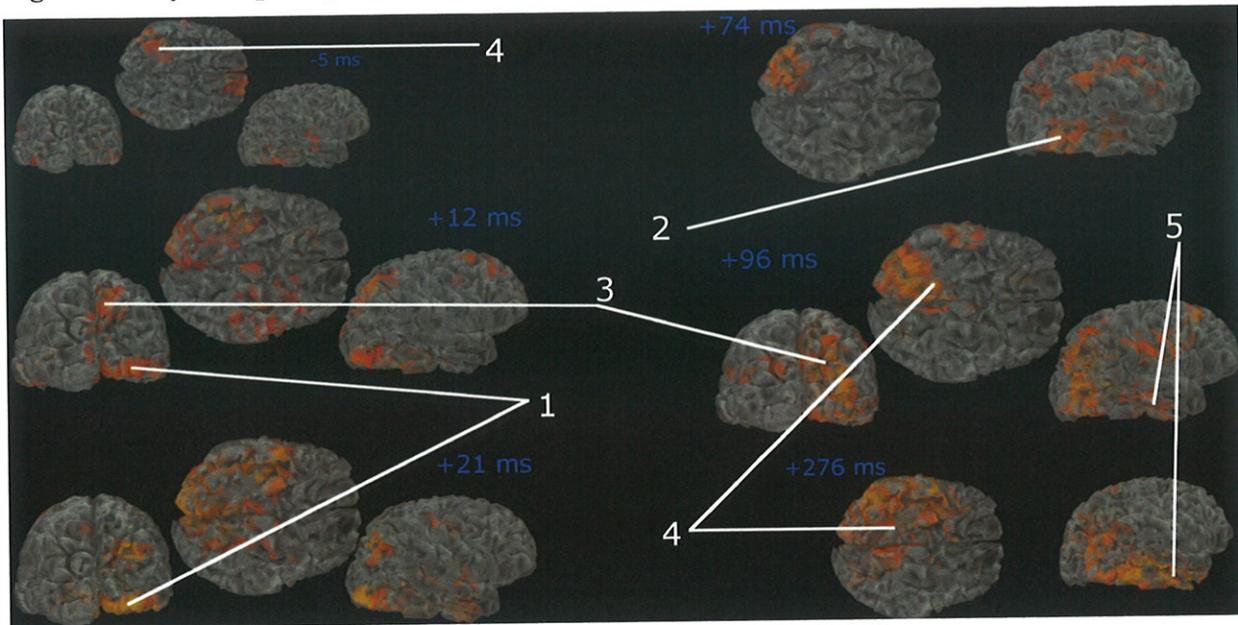
Figure 23 : Tracés moyens de l'EEG intracrânien et de la MEG pour les pointes MEG



Les parcelles ne retrouvent pas de pic en Hip mais 2 pics à 0 et + 90 ms pour Toba et 0 et +101 ms pour Osup. La dynamique, permet d'identifier les principaux foyers déjà vu. Sur la figure 24, le foyer sous Oinf est présent assez précocement (1), après une discrète activation HipP1 que l'on retrouve plus tard (4). La région Osup est activée à +12 ms puis pendant

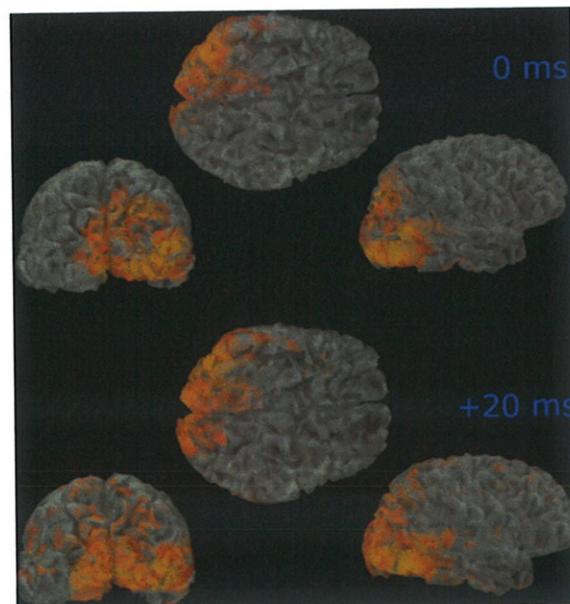
l'onde lente post-dépolariation (3). La région ToBa (2) s'active à la suite du foyer 1. La région temporale latérale n'est présente que tardivement (5).

**Figure 24 : Dynamique – pointe MEG moyenne.**



La sélection des sources activées au-delà de 30 % pour chaque pointe MEG, associé à un moyennage sur une fenêtre glissante de 20 ms (fig. 25) focalise les activités sur un triangle s'étendant vers osup (0 ms), sous Oinf, en latéral jusqu'à Toba (+20 ms) et en mésial jusqu'à HipP1 (0 ms) sans prendre en considération HipA. Dès + 40 ms les activités deviennent trop diffuses pour être interprétées. Il existe là aussi une activité occipitale controlatérale importante.

**Figure 25 : Dynamique – Pointe MEG moyenne – sources activées au-delà de 30 % et fenêtre d'intégration temporelle.**



### 4.2.2.3 Patient 2 : MEG moyennée selon les pointes vues sur l'EEG intracrânien

Les groupes de pointes moyennées chez ce patient sont : les pointes temporo-mésiales strictes, les pointes mésiales propagées en temporal latéral, les pointes temporo-mésiales et frontales, les pointes frontales latérales et les pointes frontales mésiales.

#### Pointes temporo-mésiale stricte (HiAn1) moyenne :

L'EEG montre une belle pointe sur HiAn1 à 0 ms, isolée. Les parcelles ne montrent rien en dehors d'un pic OrPo1 à +60 ms (fig. 27 et 28).

Figure 26 : Tracés moyens de l'EEG intracrânien et de la MEG pour les pointes mésiales strictes

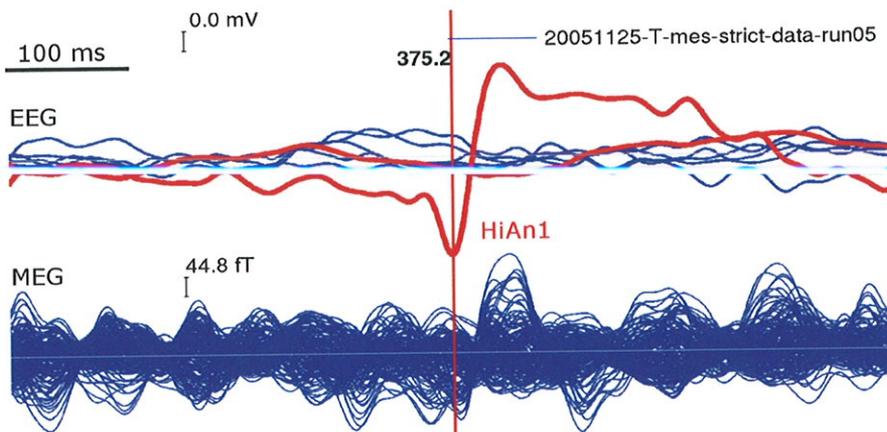
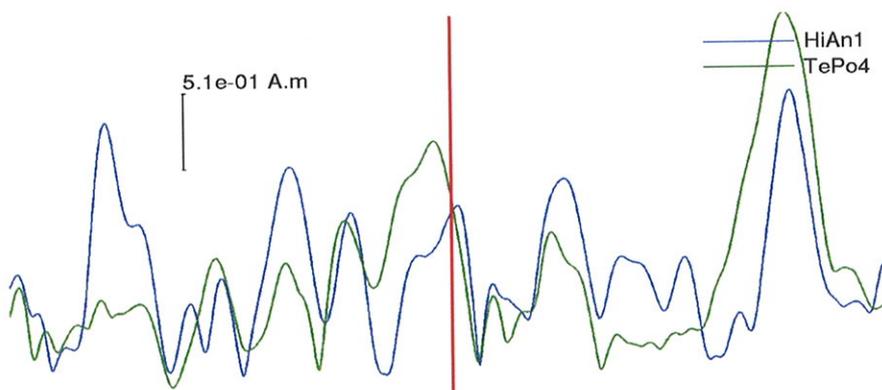
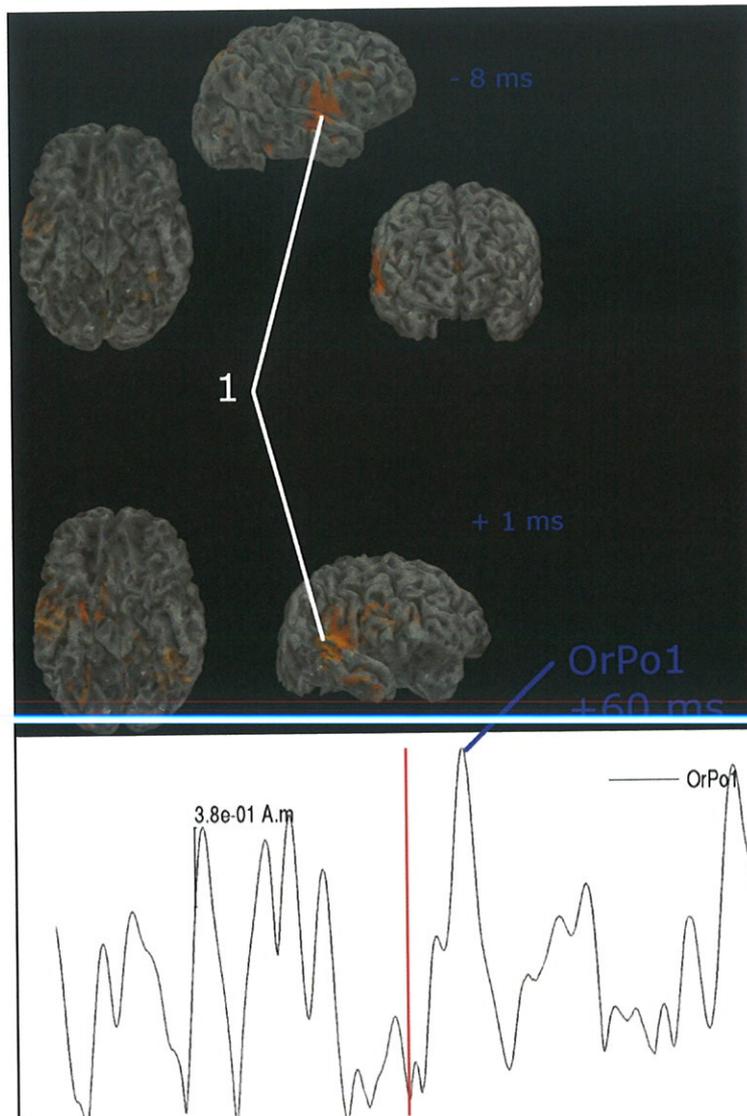


Figure 27 : Parcelles Temporal mésiale (HiAn1) et temporale latérale (TePo4) : Absence de pic d'activité au moment de la pointe. (Echelle identique fig. 26).



La dynamique n'est pas contributive : activité dans la région operculaire et du gyrus temporal supérieur (GTS) (fig. 28-1), sans activation temporelle mésiale.

**Figure 28 : (dynamique pointe HiAn1 et parcelles OrPo1. trait rouge= 0 ms)**

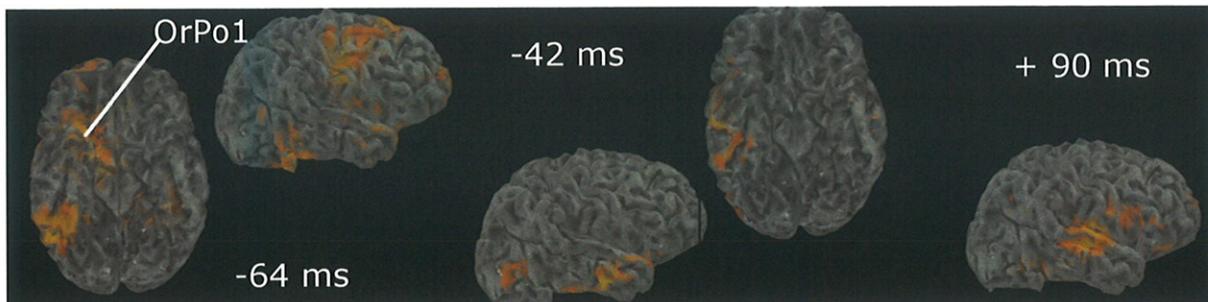


**Pointe moyenne temporo-mésiale propagée en temporal latéral :**

L'EEG montre là aussi une pointe hippocampique. Les parcelles ne montrent rien sur HiAn1. Il existe un pic TePo à -175 ms de la pointe. On retrouve de nouveau un pic OrPo1, mais à -70 ms, associé à un pic DoLa4. Il existe un deuxième pic DoLa4 à +104 ms. La dynamique des sources montre une activation frontale basale, médiane (OrPo1) et temporelle postérieure vers

-64 ms puis, vers -42 ms, une activité discrète au niveau du pôle temporal (fig. 29). Peu d'activité ensuite, jusqu'à +90 ms où apparaît une activité du GTS.

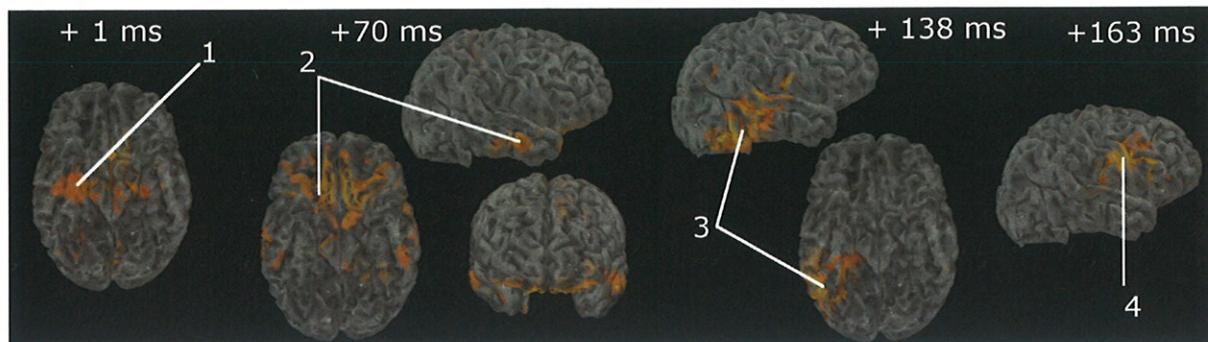
**Figure 29 : Dynamique – Pointe HiAn1 et néocortex temporal.**



**Pointe fronto-temporo-mésiale moyenne :**

L'EEG montre là encore une pointe HiAn1. Les parcelles mettent en évidence un pic TePo4 vers -5 ms, HiAn1 vers + 2 ms, suivi à +75 ms par un pic OrPo1 associé à un faible pic DoLa4-OrPo4.

**Figure 30 : Dynamique – Pointe HiAn1 et cortex frontal.**

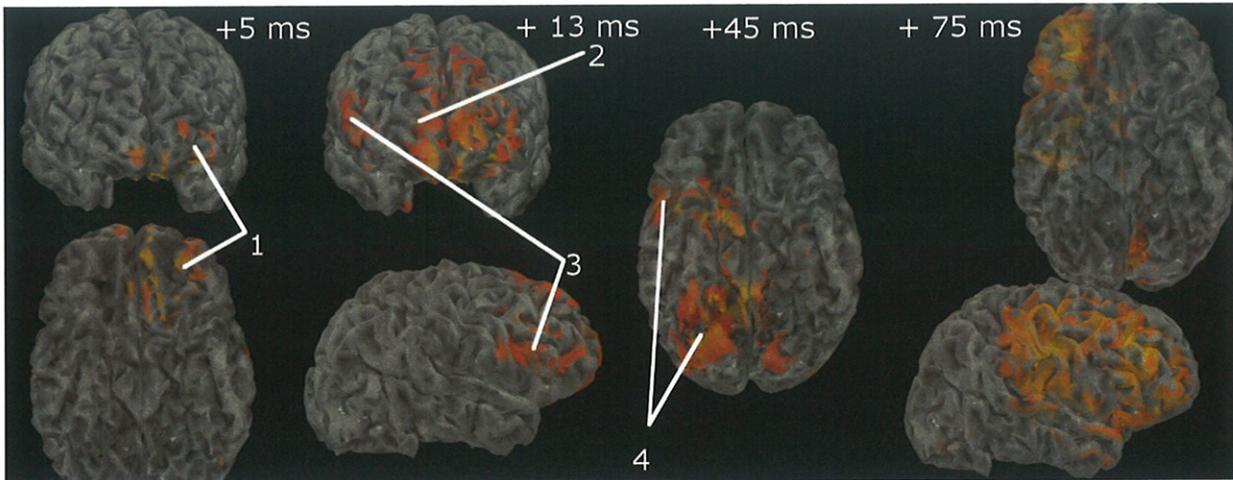


La dynamique (fig. 30) montre une activité focale temporo-mésiale à +1 ms (1), puis vers +15 ms une activité frontale mésiale en avant d'OrPo1 qui devient (+70 ms) frontale mésio-basale bilatérale (2), associée à une activité temporo-latérale antérieure bilatérale (2). Tardivement, il existe une activité temporelle postérieure latéro-basale (3), puis frontale dorso-latérale (4).

### Pointe frontale latérale moyenne :

L'EEG montre une pointe ample, en opposition de phase sur DoLa34 et OrPo45, qui débute en OrPo, suivi d'une onde lente plus prolongée en OrPo4.

Figure 31 : Dynamique – pointe frontale latérale.

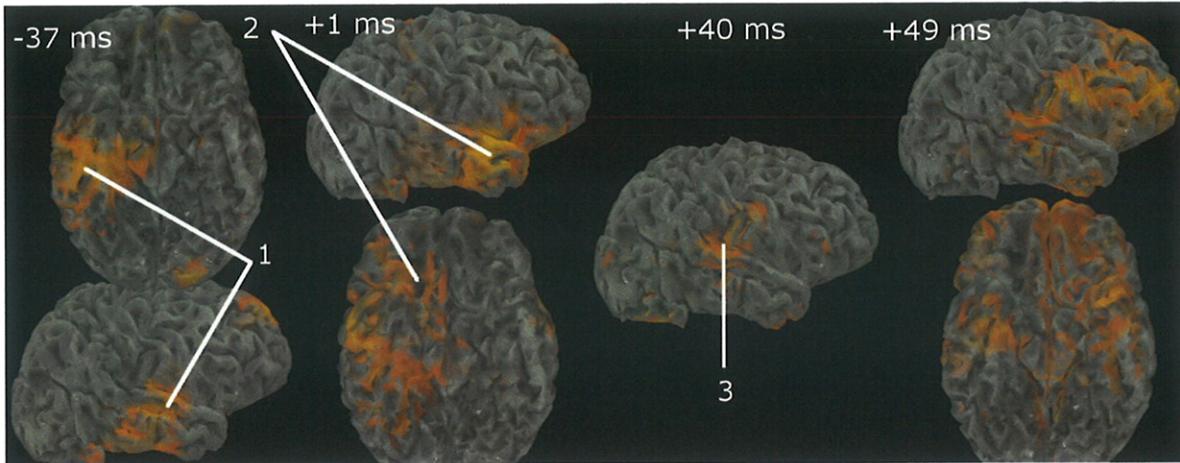


Les parcelles retrouvent un double pic OrPo45-DoLa34 correspondant à la pointe et à l'onde lente, associé à un pic OrPo1 pendant la pointe. Rien en temporal. Dynamique (fig. 31) : A +5 ms l'activation est plutôt frontale antérieure **controlatérale** (1) puis vers +13 ms, elle devient progressivement fronto-mésiale droite (2), et dorso-latérale (3). Apparaissent ensuite une activité du pôle temporal et occipital basal à +45ms (4), et une activation frontale dorsale très large (+75 ms).

### Pointes frontale mésiale moyenne :

Sur l'EEG, pointe OrPo1 isolée. Les parcelles montrent un pic concernant OrPo1, OrPo45-DoLa34, TePo4 et HiAn1 à 0ms. Dynamique (fig. 32) : Il existe une activité du cortex temporal moyen latéral T1 T2 T3 (1) mais aussi basal et mésial à -30 ms. A +1 ms, tandis que l'activité temporelle s'estompe, la région frontale baso-mésiale comprenant OrPo1 s'active (2), laissant place à +40 ms à une activité en regard de T1 postérieur (3), avant la réapparition d'une activité frontale étendue, bilatérale concernant également le pôle temporal.

**Figure 32 : Dynamique – pointe frontale mésiale.**

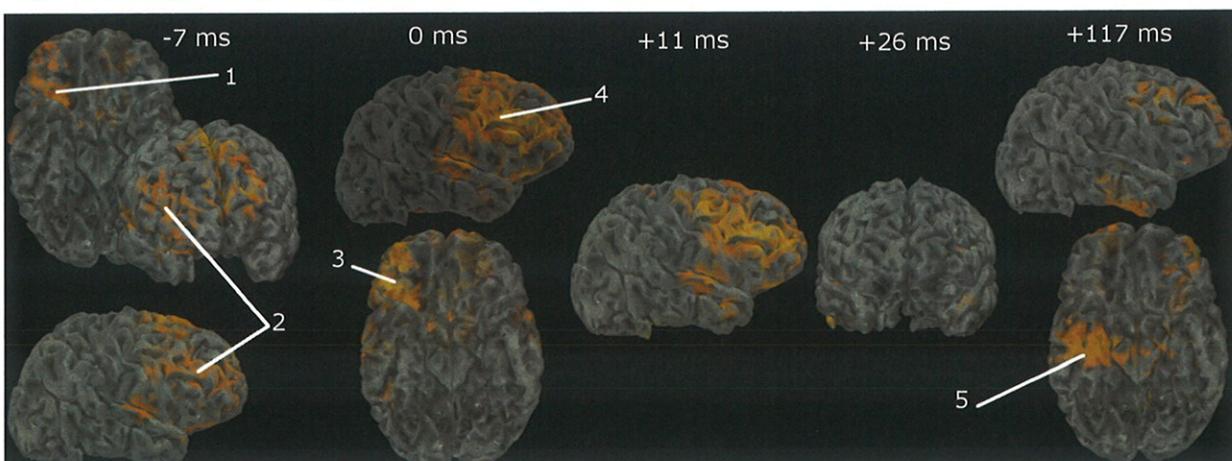


#### 4.2.2.4 Patient 2 : Moyenne des pointes MEG

L'EEG intracrânien retrouve essentiellement une pointe OrPo45-DoLa34 isolée, en opposition de phase. Les parcelles retrouvent un très net pic TePo4 à 0 ms avec un pic HiAn1 faible à +4 ms mais suivi d'un grand pic lent contemporain de l'onde lente EEG.

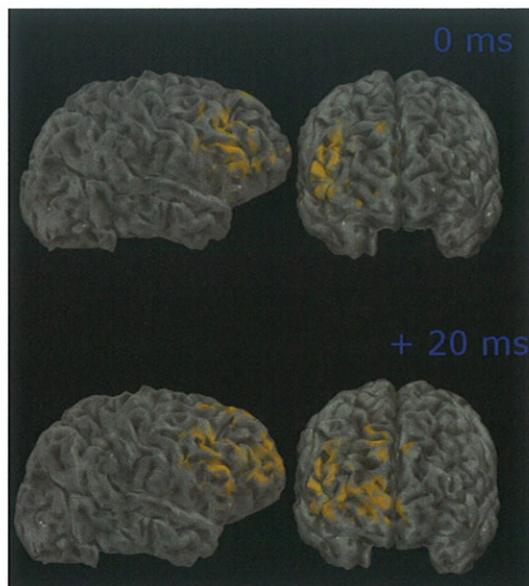
Dynamique (fig. 33) : Elle débute à -7 ms par une activité sur la région OrPo1 (1), s'étendant également en dorsal moyen (2), comprenant l'électrode insulaire (cf fig. 13) et DoLa, sans FroPo. Cette activité est également présente dans la région frontale mésiale gauche. A 0 ms ces activités se renforcent, s'étendent sur DoLa4 (4), l'activité frontale basale devient plus latérale correspondant à l'électrode OrAn (3). Par la suite, les activités s'affaiblissent progressivement (+11 ms, +26 ms) avant l'apparition d'une forte activité HiAn1 à + 117ms (5).

**Figure 33 : Dynamique – pointe MEG moyenne**



La moyenne après sélection des sources s'activant au-delà de 30 % pour chaque pointe MEG et avec l'application d'une fenêtre glissante de 20 ms fait ressortir uniquement les régions OrPo45 et DoLa34 (fig. 34).

**Figure 34 : Pointes MEG moyennes après sélection des sources  $\geq 30$  % et fenêtre d'intégration temporelle. Patient 2.**



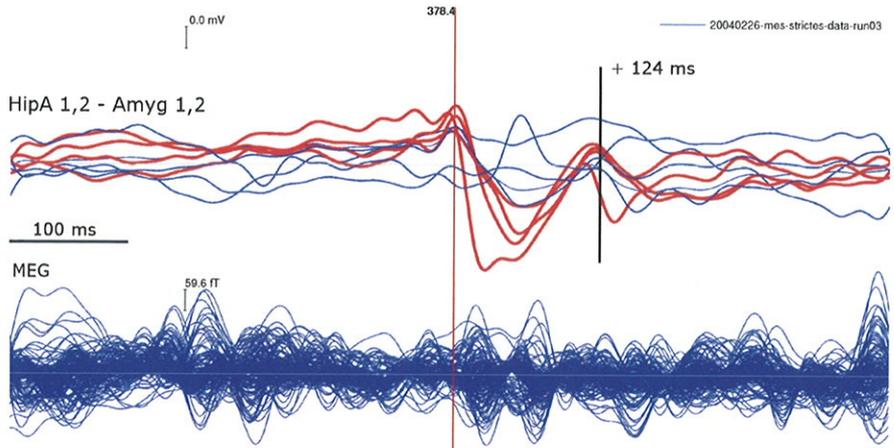
#### **4.2.2.5 Patient 3 : MEG moyennée selon les pointes vues sur l'EEG intracrânien**

Les groupes de pointes moyennées sont les pointes temporales médiales strictes, temporo-mésiales propagées au néocortex latéral (groupe Lat1) et néocorticales (groupe Lat2) propagées aux structures médiales.

##### **Pointe temporo-mésiale stricte moyenne :**

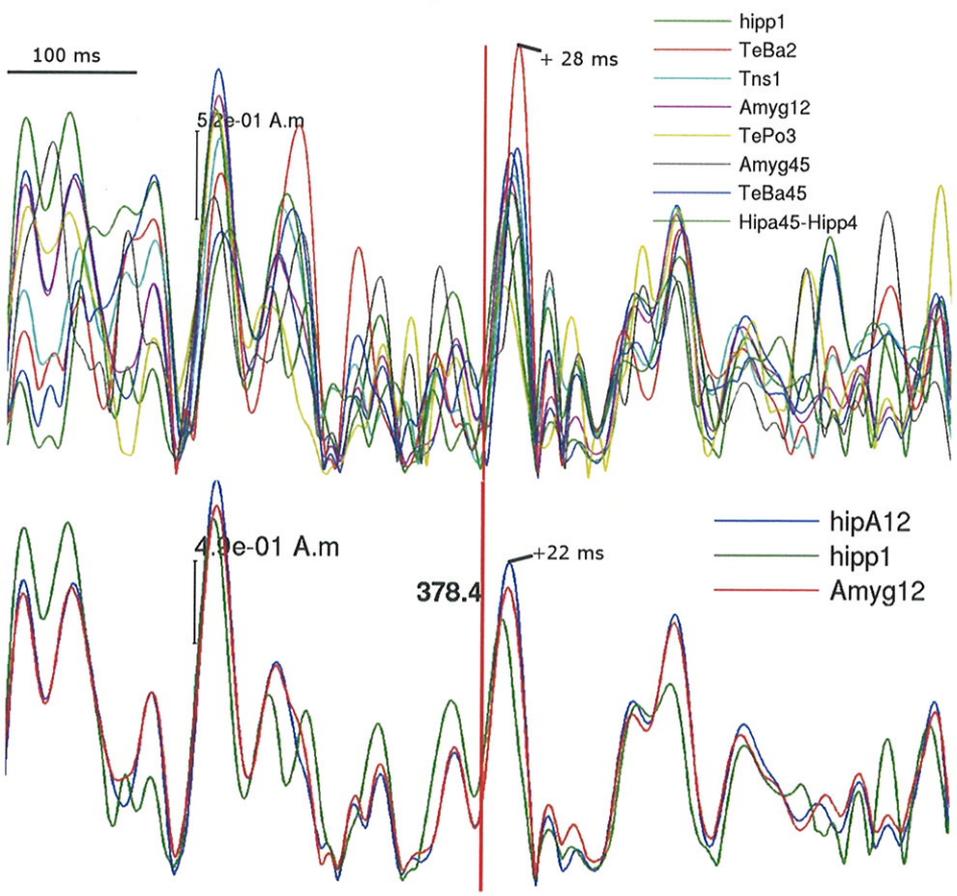
Sur l'EEG intracrânien, on retrouve une pointe HipA1-2, Amyg1-2 (fig. 35) associé à une onde lente Tns1 vers +3ms, puis à +60 ms une pointe en HipP1. Pas de pointe sur TeBa2, mais le décours du potentiel est proche de celui d'HipA1-2.

**Figure 35 : Tracés moyens de l'EEG intracrânien et de la MEG pour les pointes temporo-mésiales strictes du patient 3.**



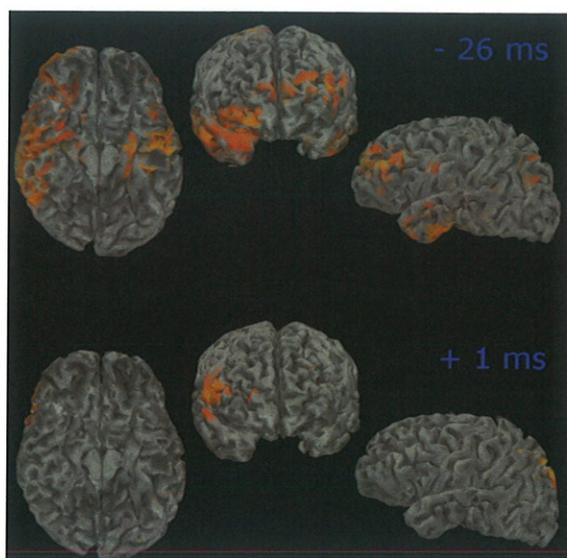
Sur les parcelles, un pic domine : TeBa2 à +28 ms (fig. 36). Il existe des pics faibles sur les parcelles mésiales à +22 ms et sur Tns1 à +25,4 ms. Pas de pics significatifs sur les autres parcelles.

**Figure 36 : Activité des sources des différentes parcelles étudiées pour la moyenne des pointes temporo-mésiales strictes. En bas sont isolées les parcelles temporo-mésiales.**



La dynamique globale des sources n'est pas contributive : à une activité assez diffuse vers -26 ms, succède une absence d'activité significative à +1 ms hormis un foyer frontal dorsolatéral droit. Par la suite l'activité se fait plus diffuse mais il n'existe pas d'activité temporo-mésiale gauche construite.

**Figure 37 : Dynamique globale des source au cours de la pointe moyenne temporo-mésiale stricte**



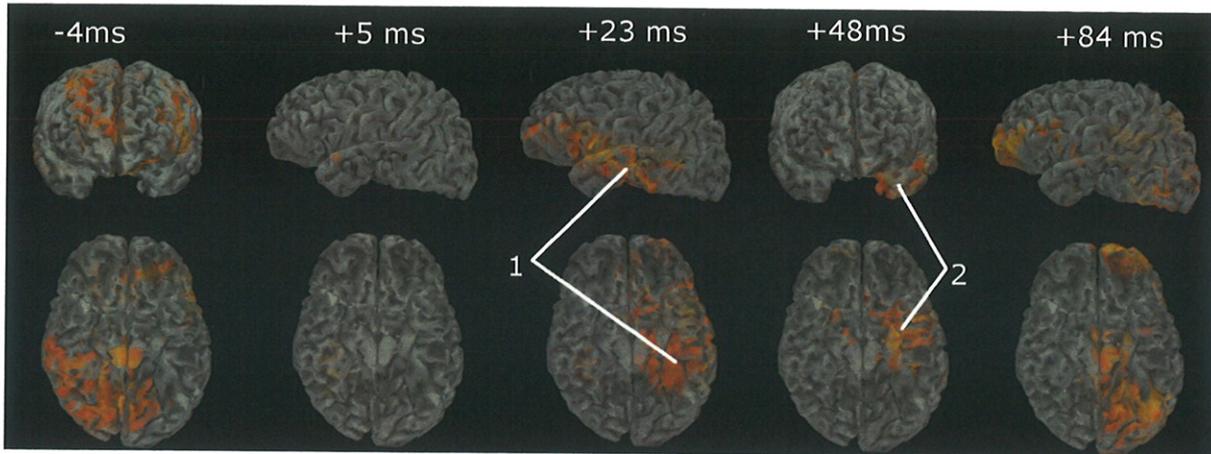
#### **Pointe temporo-mésiale propagée moyenne:**

Sur l'EEG intracrânien, pointe HipA1-2 et Amyg1-2 (0 ms) puis HipP1, puis Tns1 et TeBa2 (+29 ms). Pas de pointe TePo3 nette.

Les parcelles mésiales ne montrent qu'un pic HipP1 à +57 ms correspondant au second pic d'amplitude de la pointe EEG sur le plot HipP1 ; les parcelles des groupes Lat1 et Lat2 ne présentent pas de pic.

Les dynamiques des sources corticales (fig. 38) montrent une activité diffuse avant la pointe puis très peu d'activité jusqu'à +21 ms où apparaît une activité temporelle antérieure et moyenne, latéro-basale (1) d'abord, puis mésiale et polaire (2). Par la suite, naît une activité frontale et de la jonction temporo-occipitale.

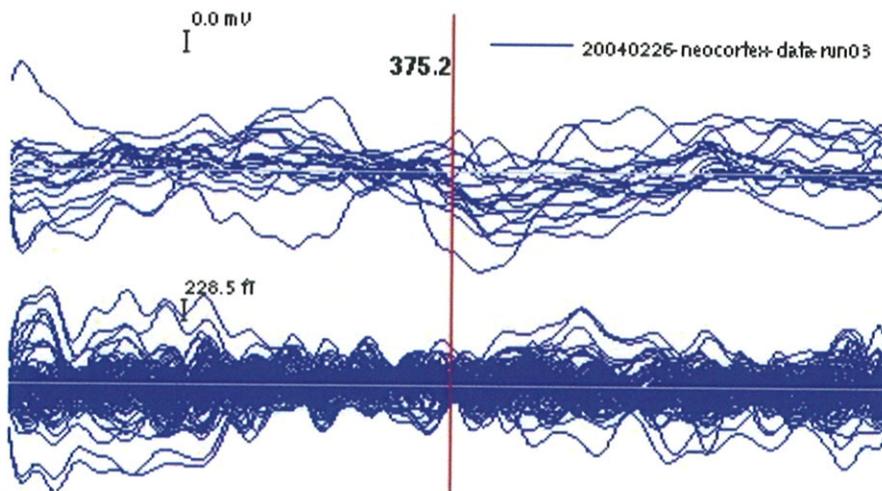
**Figure 38 : Dynamique – pointe temporo-mésiale propagée**



**Pointe néocorticale moyenne :**

L'EEG intracrânien ne montre aucune pointe, probablement en raison de leur faible nombre et de la variété des plots impliqués, rendant le moyennage hasardeux. La dynamique et les parcelles ne sont pas contributives.

**Figure 39 : Tracés moyens de l'EEG intracrânien et de la MEG pour les pointes temporelles néocorticales**



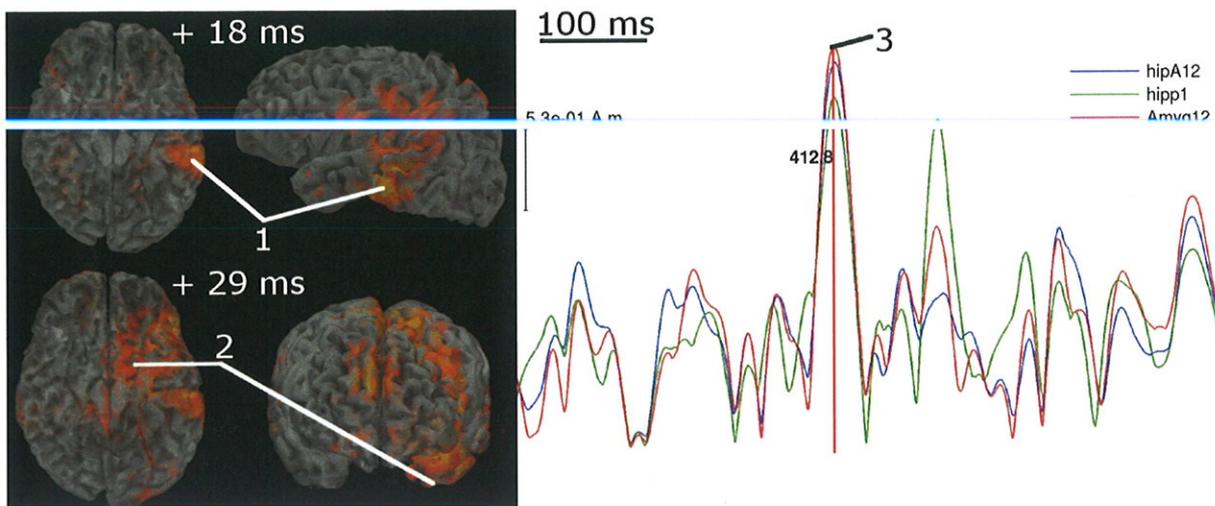
#### 4.2.2.6 Patient 3 : Moyenne des pointes MEG

L'EEG intracrânien retrouve une mise en jeu des électrodes mésiales Amyg1-2 et HipA1-2 (-46,6 ms), HipP1 (-33,3 ms) puis les électrodes Lat 1 : Tns1 à -26 ms, TeBa2 à -12,7 ms. Il existe une onde lente du groupe Lat2 globalement synchronisée de TeBa2. La pointe MEG moyennée étant centrée sur 0 ms, on constate qu'elle est générée tardivement, alors que les régions impliquées sont étendues.

Les parcelles évoquent une dynamique inverse (fig. 40) : pic le plus précoce à +28 ms correspondant au groupe lat2 (TeBa45 ++), puis Lat1 avec un pic TePo3 et TeBa2 à +33 ms (Tns1 +97ms) et enfin net pic des scouts mésiaux à +37 ms (3).

Dynamique (fig. 40) : elle va dans le sens des parcelles, avec une implication temporelle moyenne latéro-basale (1) puis temporelle mésiale, polaire (2) mais aussi frontale.

Figure 40 : Dynamique- pointe MEG moyenne - Pic des parcelles mésiales



La moyenne après sélection des sources activées au-delà de 30 % pour chaque pointe et application de la fenêtre d'intégration temporelle n'apporte rien, ni par les parcelles, ni par la dynamique. Les activités sont diffuses et peu construites.

## 5 Discussion

### 5.1 Analyse visuelle

Cette étude montre assez clairement les limites de la sélection visuelle des pointes de surface. Celles-ci sont essentiellement liées à la profondeur des sources et au volume cortical impliqué. Dans le contexte temporo-mésial, outre l'effet profondeur, les structures nucléaires de l'amygdale et incurvées de l'hippocampe tendent à produire des potentiels en champs fermés, affaiblissant encore le niveau de signal. Le volume minimal estimé par un procédé relativement réducteur mais permettant de comparer les localisations entre elles montre que si 1 à 2 cm<sup>3</sup> de tissu neuronal impliqué suffisent à créer une pointe MEG détectable dans des localisations néocorticales latérales, 4,7 cm<sup>3</sup> au minimum semblent nécessaires pour une pointe temporo-mésiale, ceci devant également impliquer la mise en jeu de régions latérales. Ces résultats sont cohérents avec les constatations de Oishi [37] et Mikuni [36] qui estimaient à 3 et 4 cm<sup>2</sup> la surface nécessaire pour une pointe néocorticale (72 % des pointes temporales latérales détectées chez Mikuni, 50% des pointes frontales latérales chez Oishi).

Dans le cas de sources temporo-mésiales, Mikuni [36], Gavaret [42] relèvent la nécessité d'une activation du cortex temporal latéral, comme Baumgartner [35] qui estime la surface nécessaire à 8 cm<sup>2</sup>. Ces limitations posent un réel problème puisqu'elles limitent le champ d'application des méthodes de localisation.

### 5.2 Localisation

#### 5.2.1 Pointes MEG individuelles

Il faut rappeler que les méthodes de localisations MEG ou EEG usuelles ont une précision spatiale d'échelle lobaire (Knowlton, [55] se contente d'une localisation lobaire correcte de la zone épileptogène qu'il retrouve dans plus de 80 % des cas, chez 49 patients) ou au mieux tentent de séparer le mésial du latéral (selon l'orientation et la position des dipôles équivalents, [50]).

Nous avons tenté ici d'étudier l'activité spécifique de petites régions d'1 à 2 cm<sup>2</sup>. On peut donc considérer que les 9,3 % de faux négatifs moyens sur l'estimation des séries temporelles

des sources MEG sont satisfaisants, de même que les 19,8 % de faux positifs moyens. Cela révèle cependant les limites de cette méthode de localisation :

- L'estimation des générateurs d'une pointe MEG présentant un très bon rapport signal sur bruit (RSB) aura tendance à diffuser sur des sources contiguës ne correspondant plus à la région impliquée par la pointe (expliquant par exemple les nombreux faux positifs du patient 1).
- Les sources mésiales de pointes qui ont été sélectionnées en MEG visuelle, donc impliquant un grand volume cortical, traduisent moins bien les pointes présentes sur les plots correspondants.
- L'étude des parcelles reste plus efficace que celle de l'ensemble des sources projeté sur le cortex en raison du bruit gênant l'interprétation.

### 5.2.2 Pointes moyennées

Le risque de ces pointes moyennées est d'associer des activités épileptiques inhomogènes, en voulant améliorer le rapport signal sur bruit, et parfois d'allonger artificiellement la durée des pointes [56]. Les moyennes réalisées grâce aux catégories de pointes identifiées par l'EEG intracrânien semblent cependant pouvoir éviter ces risques.

La confrontation des résultats obtenus à l'analyse de l'EEG intracrânien montre une grande précision de la méthode de localisation dans la restitution des différents foyers épileptiques, mais aussi dans la dynamique d'implication de ces foyers cours de la pointe et pendant l'onde lente qui suit.

Ainsi, chez le premier patient on retrouve un foyer occipital inféro-mésial qui se trouve impliqué dès la partie initiale des pointes HipP1 et ToBa34 mais ne se situe pas dans une zone implantée. La pertinence de cette localisation est soutenue par le début des crises enregistrées qui commencent dans sept cas sur 13 par un rythme rapide (80 Hz) vu sur Oinf, avant de s'organiser sur HipP1-HipA34. Les six autres crises semblent débiter sur HipP1-HipA34. L'électrode Oinf ne présente pas d'activité épileptique intercritique et ne permet pas de déclencher des crises lors des stimulations mais constitue probablement une 'fenêtre' d'où est vu le début de la crise. Par ailleurs, chez ce même patient, le foyer Osup est vu comme secondaire, d'implication tardive chez chacune des pointes. Même la moyenne sur les pointes

Osip montre une activation d'HipP1 300 ms avant, ce qui corrobore les données intracrâniennes.

Chez le patient 2, la méthode de localisation montre le rôle central que joue OrPo1 en tant que voie de passage entre le lobe frontal et le lobe temporal. On retrouve OrPo1 impliqué à la fois dans les pointes temporo-mésiales et frontales latérales avec une latence relativement stable de 60 à 75ms (avant ou après). Les crises EEG enregistrées montrent un passage par OrPo1 pour les crises débutant en DoLA34-OrPo4 et déclenchant des décharges hippocampiques, celles-ci pouvant le cas échéant se propager en frontal par le même mode.

On peut cependant s'interroger sur les phénomènes que décrivent les séries temporelles des parcelles, car l'EEG correspondant aux moyennes sus-citées ne met pas en évidence de pointe OrPo1. A d'autres reprises, on peut relever des discordances de ce type entre EEG moyennés, décours temporels des parcelles et dynamique. L'examen de ces discordances laisse à penser que les phénomènes de type onde lente post pointe, moins visibles sur l'EEG, sont également modélisés sous la forme de pics sur les séries temporelles des parcelles. L'activité des sources traduit donc d'une façon très proche les phénomènes de dépolarisation (pointe épileptique) et les phénomènes inhibiteurs qui leurs font suite.

En revanche, chez le patient 2 comme chez le patient 3, les activités temporo-mésiales strictes sont mal détectées. Seule une implication frontale associée permet leur localisation chez le patient 2, et, chez le patient 3, si dans le cas de pointes mésiales et latérales on retrouve une activité mésiale, elle survient pendant l'onde lente, après l'activation baso-latérale, ce qui suggère une dynamique inverse de ce qu'elle est sur l'EEG. On peut toutefois remarquer qu'il existait un pic d'activité des parcelles mésiales, lors des pointes temporo-mésiales strictes du troisième patient, certes trop faible, et associé à un pic TeBa2.

Par ailleurs les limites du foyer DoLa34-OrPo45 du patient 2 ne sont pas satisfaisantes. Il est trop diffus, étendu en frontal dorso-mésial et parfois controlatéral. Sept électrodes étant implantées dans le lobe frontal droit de ce patient, on peut penser que le foyer plus restreint évoqué par l'EEG est juste.

Pour ce qui concerne les moyennes de l'ensemble des pointes MEG, elles ne peuvent prétendre à la même précision dynamique, puisque on moyenne des pointes de nature différentes. Cependant les résultats sont intéressants car obtenus sans l'aide de l'EEG, dont l'analyse permet cependant la validation des résultats.

Identifie-t-on les principaux foyers impliqués par les pointes ? Oui.

Chez les 3 patients, ces foyers sont mis en évidence, avec quelques nuances. Chez le premier, le foyer HipA3-4 est activé mais de façon discrète. Chez le second patient, il existe une activité du gyrus temporal supérieur (non implanté) en plus et peu d'activité du cortex temporal latéral et polaire. Chez le troisième patient, on retrouve des activités frontales basales et dorsales associées aux activités temporales.

Les moyennes avec intégration temporelle des activations, n'apportent pas la même précision, mais en sélectionnant l'activité la plus intense et durable sur une fenêtre de 20 ms, elles apportent une indication, certes grossière, sur le foyer principal des deux premiers patients.

La localisation des sources des pointes épileptiques intercritiques apporte donc des informations utiles à la connaissance de l'épilepsie de chacun des patients. Les réseaux évoqués par les moyennes guidées par l'EEG intracrânien sont validés par l'analyse de l'activité intercritique et des crises épileptiques.

Ces données permettraient de guider l'implantation des électrodes chez des patients en cours de bilan préchirurgical. Dans cette optique, l'outil d'exploration par 'parcelles' pourrait être utilisé sur les foyers évoqués par les moyennes des pointes MEG. Il présente certaines limites dans cette étude, mais pourrait être amélioré par une sélection automatisée basée sur l'identification de la morphologie des pics d'activités des sources pendant une pointe. Celle-ci est caractérisée par l'amplitude, mais surtout par une chute brutale et très brève de l'activité avant et/ou après le pic. La durée du pic est comparable à celle des pointes ~60 ms. Les sources d'intérêt à l'intérieur du foyer seraient isolées pour être étudiées pendant les pointes MEG et éventuellement sur l'ensemble du tracé MEG, en s'affranchissant ainsi des limites de la sélection visuelle. Cette approche pourrait permettre d'étudier de façon fiable la dynamique d'implication des foyers mais aussi de tenter de franchir la difficulté principale rencontrée pendant cette étude : l'incapacité à localiser des sources purement amygdalo-hippocampiques. Dans cet esprit, un autre développement de la méthode de localisation pourrait être envisagé. Il s'agirait de segmenter précisément les structures amygdalo-hippocampiques et d'y ajouter des sources dont l'orientation correspondrait aux connaissances anatomiques que nous avons de ces structures.

Les localisations obtenues par d'autres équipes [42, 44], en utilisant des méthodes dipolaires (ECD), consistent en un dipôle équivalent, calculé au pic de la pointe, et représentant le barycentre de l'activité, avec une précision lobaire, parfois sub-lobaire. Là aussi, sans

détection des sources temporo-mésiales strictes (EEG intracrânien non simultané). L'orientation des dipôles a pu être associée à différents types d'épilepsie temporelle caractérisés par la région initiant les crises sur l'EEG intracrânien [35, 57]. Ces dipôles représentent une vision conceptuelle de l'activité épileptique mais ne réussissent pas à la décrire. Tout au plus peut-on établir des corrélations entre ces types de dipôles et des types d'épilepsies.

Préparer la réalisation d'une SEEG, c'est établir des hypothèses sur le réseau épileptogène. Dans ce travail, nous avons étudié l'activité épileptique intercritique, donc la zone irritative. Notre approche est basée sur l'assertion selon laquelle la zone épileptogène est au moins en partie liée à la zone irritative. Les pointes épileptiques intercritiques doivent donc nécessairement refléter cette zone épileptogène.

Les foyers d'activité épileptique et leur dynamique d'implication tel que nous avons pu les décrire semblent pouvoir refléter une large partie du réseau épileptogène. Les régions initiant les crises en EEG intracrânien ont pu être identifiées chez chacun des patients et chez les deux premiers ces régions ressortent comme principales.

Les autres études ayant utilisé des méthodes de localisation non dipolaires n'ont pas atteint cette capacité de discrimination spatiale ; Gavaret [42, 43], et Ding [41] utilisant un modèle par balayage ne prennent pas en compte la dynamique des événements. Cependant la méthode proposée par Zumsteg [45] semble également prometteuse et nécessiterait d'être évaluée face à des enregistrements intracrâniens de type SEEG.

## 6 Conclusion

Cette étude visait à évaluer une méthode de localisation basée sur des enregistrements de surface, par MEG, dans la thématique de l'épilepsie. Elle n'a été appliquée ici que sur un faible, et disparate échantillon de patients. Les résultats obtenus semblent prometteurs, permettant d'identifier les différentes structures participant aux pointes intercritiques et les liens dynamiques entre elles. Si la MEG avait été réalisée avant l'implantation des électrodes, on peut considérer, qu'associée aux autres connaissances de l'épilepsie des patients, elle aurait apporté des informations utiles pour cibler les foyers épileptogènes, à l'origine des crises.

Cependant pour améliorer les localisations, en particulier celles des sources mésiales, il est nécessaire de poursuivre les efforts de développement du logiciel, mais aussi d'appliquer la méthode à une plus grande échelle et sur des types d'épilepsies plus homogènes.

## 7 Références

1. Sander, J.W. and S.D. Shorvon, *Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987. **50**(7): p. 829-39.
2. Jallon, P., *[Epidemiology of drug-resistant epilepsies]*. Rev Neurol (Paris), 2004. **160 Spec No 1**: p. 5S22-30.
3. Luders, H., *Epilepsy Surgery*. 1992, New York: Raven Press.
4. Dulac, O., O. Delalande, J.M. Pinard, C. Jalin, P. Plouin, I. Jambaque, C. Chiron, and C. Cieuta, *[Problems related to neurosurgical treatment of epilepsy in children]*. Arch Pediatr, 1996. **3**(4): p. 369-77.
5. Cascino, G.D., F.W. Sharbrough, K.A. Hirschorn, and W.R. Marsh, *Surgery for focal epilepsy in the older patient*. Neurology, 1991. **41**(9): p. 1415-7.
6. Kuzniecky, R.I. and G.D. Jackson, *Magnetic resonance in epilepsy*. 1995, New York: Raven Press.
7. Duncan, J.S., *Imaging and epilepsy*. Brain, 1997. **120 ( Pt 2)**: p. 339-77.
8. Spencer, S.S., *The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy*. Epilepsia, 1994. **35 Suppl 6**: p. S72-89.
9. Weis, M., H. Feistel, and H. Stefan, *Utility of ictal SPECT: peri-ictal, post-ictal*. Acta Neurol Scand Suppl, 1994. **152**: p. 145-7; discussion 148-9.
10. Chassoux, F., F. Semah, V. Bouilleret, E. Landre, B. Devaux, B. Turak, F. Nataf, and F.X. Roux, *Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study*. Brain, 2004. **127**(Pt 1): p. 164-74.
11. Szelies, B., G. Weber-Luxenburger, G. Pawlik, J. Kessler, V. Holthoff, R. Mielke, K. Herholz, B. Bauer, K. Wienhard, and W.D. Heiss, *MRI-guided flumazenil- and FDG-PET in temporal lobe epilepsy*. Neuroimage, 1996. **3**(2): p. 109-18.

12. Van Buren, J.M. and J. Engel, *Complications of surgical procedures in the diagnosis and treatment of epilepsy*. Surgical treatment of the epilepsies. 1987, New York: Raven Press. 465-475.
13. Sperling, M.R. and M.J. O'Connor, *Comparison of depth and subdural electrodes in recording temporal lobe seizures*. Neurology, 1989. **39**(11): p. 1497-504.
14. Spencer, S.S., D.D. Spencer, P.D. Williamson, and R. Mattson, *Combined depth and subdural electrode investigation in uncontrolled epilepsy*. Neurology, 1990. **40**(1): p. 74-9.
15. Bancaud, J., J. Talairach, A. Bonis, C. Schaub, G. Szikla, P. Morel, and M. Bordas-Ferrer, eds. *La stereoencephalographie dans l'épilepsie*. 1965, Masson et Cie: Paris.
16. Chauvel, P., P. Buser, J.M. Badier, C. Liegeois-Chauvel, P. Marquis, and J. Bancaud, *[The "epileptogenic zone" in humans: representation of intercritical events by spatio-temporal maps]*. Rev Neurol (Paris), 1987. **143**(5): p. 443-50.
17. Tellez-Zenteno, J.F., R. Dhar, and S. Wiebe, *Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis*. Brain, 2005. **128**(Pt 5): p. 1188-98.
18. Lantz, G., R. Grave de Peralta, L. Spinelli, M. Seeck, and C.M. Michel, *Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed?* Clin Neurophysiol, 2003. **114**(1): p. 63-9.
19. Lewine, J.D. and W.W. Orrison, *Clinical Electroencephalography and Event Related Potentials*. Functionnal Brain Imaging, 1995: p. 327-68.
20. Gloor, P., *Neural generators and the problem of localisation in electroencephalography : the volume conductor theory to electroencephalography*. J Clin Neurophysiol, 1985. **2**: p. 327-54.
21. Hämäläinen, M., R. Hari, and R.J. Ilmoniemi, *Magnetoencephalography - Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain*. Rev of Mod Phys, 1993. **65**: p. 413-97.

22. Berger, H., *Über das Elektroenkephalogramm des Menschen*. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten, 1929. **87**: p. 527-70.
23. Cohen, D., *Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer*. Science, 1972. **175**: p. 664-6.
24. Garnero, L., *Les bases physiques et physiologiques de la Magnétoencéphalographie et de l'Electroencéphalographie*. 2001, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Imagerie Cérébrale. CNRS-UPR640-LENA: Paris.
25. Baillet, S., J.J. Riera, G. Marin, J.F. Mangin, J. Aubert, and L. Garnero, *Evaluation of inverse methods and head models for EEG source localization using a human skull phantom*. Phys Med Biol, 2001. **46**(1): p. 77-96.
26. Yvert, B., O. Bertrand, M. Thevenet, J.F. Echallier, and J. Pernier, *A systematic evaluation of the spherical model accuracy in EEG dipole localization*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1997. **102**(5): p. 452-9.
27. Schneider, M.R., *A multistage process for computing virtual dipolar sources of EEG discharges from surface information*. IEEE Trans Biomed Eng, 1972. **19**(1): p. 1-12.
28. Scherg, M. and D. Von Cramon, *Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1986. **65**(5): p. 344-60.
29. Badier, J.M. and P. Chauvel, *Spatio-temporal characteristics of paroxysmal interictal events in human temporal lobe epilepsy*. J Physiol Paris, 1995. **89**(4-6): p. 255-64.
30. Mosher, J.C., S. Baillet, and R.M. Leahy, *EEG source localization and imaging using multiple signal classification approaches*. J Clin Neurophysiol, 1999. **16**(3): p. 225-38.
31. Dale, A. and M. Sereno, *Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI surface reconstruction: a linear approach*. J. Cogni. Neurosci., 1993(5): p. 162-76.
32. Grova, C., J. Daunizeau, J.M. Lina, C.G. Benar, H. Benali, and J. Gotman, *Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes*. Neuroimage, 2006. **29**(3): p. 734-53.

33. Knake, S., E. Halgren, H. Shiraishi, K. Hara, H.M. Hamer, P.E. Grant, V.A. Carr, D. Foxe, S. Camposano, E. Busa, T. Witzel, M.S. Hamalainen, S.P. Ahlfors, E.B. Bromfield, P.M. Black, B.F. Bourgeois, A.J. Cole, G.R. Cosgrove, B.A. Dworetzky, J.R. Madsen, P.G. Larsson, D.L. Schomer, E.A. Thiele, A.M. Dale, B.R. Rosen, and S.M. Stufflebeam, *The value of multichannel MEG and EEG in the presurgical evaluation of 70 epilepsy patients*. *Epilepsy Res*, 2006. **69**(1): p. 80-6.
34. Knowlton, R.C., K.D. Laxer, M.J. Aminoff, T.P. Roberts, S.T. Wong, and H.A. Rowley, *Magnetoencephalography in partial epilepsy: clinical yield and localization accuracy*. *Ann Neurol*, 1997. **42**(4): p. 622-31.
35. Baumgartner, C., E. Patarraia, G. Lindinger, and L. Deecke, *Neuromagnetic recordings in temporal lobe epilepsy*. *J Clin Neurophysiol*, 2000. **17**(2): p. 177-89.
36. Mikuni, N., T. Nagamine, A. Ikeda, K. Terada, W. Taki, J. Kimura, H. Kikuchi, and H. Shibasaki, *Simultaneous recording of epileptiform discharges by MEG and subdural electrodes in temporal lobe epilepsy*. *Neuroimage*, 1997. **5**(4 Pt 1): p. 298-306.
37. Oishi, M., H. Otsubo, S. Kameyama, N. Morota, H. Masuda, M. Kitayama, and R. Tanaka, *Epileptic spikes: magnetoencephalography versus simultaneous electrocorticography*. *Epilepsia*, 2002. **43**(11): p. 1390-5.
38. Cooper, R., A.L. Winter, H.J. Crow, and W.G. Walter, *Comparison of Subcortical, Cortical and Scalp Activity Using Chronically Indwelling Electrodes in Man*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1965. **18**: p. 217-28.
39. Tao, J.X., A. Ray, S. Hawes-Ebersole, and J.S. Ebersole, *Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes*. *Epilepsia*, 2005. **46**(5): p. 669-76.
40. Merlet, I. and J. Gotman, *Reliability of dipole models of epileptic spikes*. *Clin Neurophysiol*, 1999. **110**(6): p. 1013-28.
41. Ding, L., C. Wilke, B. Xu, X. Xu, W. van Drongelen, M. Kohrman, and B. He, *EEG source imaging: correlating source locations and extents with electrocorticography and surgical resections in epilepsy patients*. *J Clin Neurophysiol*, 2007. **24**(2): p. 130-6.

42. Gavaret, M., J.M. Badier, P. Marquis, F. Bartolomei, and P. Chauvel, *Electric source imaging in temporal lobe epilepsy*. J Clin Neurophysiol, 2004. **21**(4): p. 267-82.
43. Gavaret, M., J.M. Badier, P. Marquis, A. McGonigal, F. Bartolomei, J. Regis, and P. Chauvel, *Electric source imaging in frontal lobe epilepsy*. J Clin Neurophysiol, 2006. **23**(4): p. 358-70.
44. Leijten, F.S., G.J. Huiskamp, I. Hilgersom, and A.C. Van Huffelen, *High-resolution source imaging in mesiotemporal lobe epilepsy: a comparison between MEG and simultaneous EEG*. J Clin Neurophysiol, 2003. **20**(4): p. 227-38.
45. Zumsteg, D., A. Friedman, H.G. Wieser, and R.A. Wennberg, *Propagation of interictal discharges in temporal lobe epilepsy: correlation of spatiotemporal mapping with intracranial foramen ovale electrode recordings*. Clin Neurophysiol, 2006. **117**(12): p. 2615-26.
46. Ebersole, J.S. and P.B. Wade, *Spike voltage topography identifies two types of frontotemporal epileptic foci*. Neurology, 1991. **41**(9): p. 1425-33.
47. Ebersole, J.S., K.C. Squires, S.D. Eliashiv, and J.R. Smith, *Applications of magnetic source imaging in evaluation of candidates for epilepsy surgery*. Neuroimaging Clin N Am, 1995. **5**(2): p. 267-88.
48. Patarraia, E., G. Lindinger, L. Deecke, D. Mayer, and C. Baumgartner, *Combined MEG/EEG analysis of the interictal spike complex in mesial temporal lobe epilepsy*. Neuroimage, 2005. **24**(3): p. 607-14.
49. Ebersole, J.S., *Magnetoencephalography/magnetic source imaging in the assessment of patients with epilepsy*. Epilepsia, 1997. **38 Suppl 4**: p. S1-5.
50. Ebersole, J.S. and S. Hawes-Ebersole, *Clinical application of dipole models in the localization of epileptiform activity*. J Clin Neurophysiol, 2007. **24**(2): p. 120-9.
51. Nakasato, N., M.F. Levesque, D.S. Barth, C. Baumgartner, R.L. Rogers, and W.W. Sutherling, *Comparisons of MEG, EEG, and ECoG source localization in neocortical partial epilepsy in humans*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1994. **91**(3): p. 171-8.

52. Stefan, H., C. Hummel, R. Hopfengartner, E. Pauli, C. Tilz, O. Ganslandt, H. Kober, A. Moler, and M. Buchfelder, *Magnetoencephalography in extratemporal epilepsy*. J Clin Neurophysiol, 2000. **17**(2): p. 190-200.
53. Boon, P., M. D'Have, C. Adam, K. Vonck, M. Baulac, T. Vandekerckhove, and J. De Reuck, *Dipole modeling in epilepsy surgery candidates*. Epilepsia, 1997. **38**(2): p. 208-18.
54. Xu, X.L., B. Xu, and B. He, *An alternative subspace approach to EEG dipole source localization*. Phys Med Biol, 2004. **49**(2): p. 327-43.
55. Knowlton, R.C., R. Elgavish, J. Howell, J. Blount, J.G. Burneo, E. Faught, P. Kankirawatana, K. Riley, R. Morawetz, J. Worthington, and R.I. Kuzniecky, *Magnetic source imaging versus intracranial electroencephalogram in epilepsy surgery: a prospective study*. Ann Neurol, 2006. **59**(5): p. 835-42.
56. Emerson, R.G., C.A. Turner, T.A. Pedley, T.S. Walczak, and M. Forgione, *Propagation patterns of temporal spikes*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1995. **94**(5): p. 338-48.
57. Ebersole, J.S., *EEG source modeling. The last word*. J Clin Neurophysiol, 1999. **16**(3): p. 297-302.

## 8 Annexe : Informations cliniques et paracliniques

	Patient 1 : 36 ans	Patient 2 : 29 ans	Patient 3 : 38 ans
<b>Antécédents</b>	Naissance eutocique. 18 mois : convulsions non fébriles. 3 ans : 2 épisodes convulsifs (hémiplégie gauche post-critique). Traitement : 5ans-16ans. 24 ans : CGTC. Reprise traitement. 8 crises par mois.	Naissance eutocique. Pas de convulsions fébriles 1 <sup>ère</sup> crise : 13 ans, de sémiologie temporale. Rémission sous carbamazépine jusqu'à 23 ans, puis pharmacorésistance. Actuellement 10 crises/mois	Naissance eutocique Pas de convulsions fébriles Notion aura épigastrique vers 12 ans. 1 <sup>ère</sup> crise 24 ans (CGTC) puis crises partielles. Actuellement une crise partielle par mois. Prédominance nocturne
<b>Sémiologie critique</b>	Hallucinations visuelles complexes, sensation vertigineuse, tachycardie Automatismes main droite, gémissement. Parfois confusion post-critique	Altération modérée du contact d'emblée, mâchonnements, déglutition, rubéfaction du visage, automatismes gestuels (main droite), propos inadaptés. Confusion post-critique.	Altération du contact d'emblée, clonies palpébrales, mâchonnement, déglutition, automatismes main gauche, puis dystonie membre supérieur droit.
<b>Traitement</b>	Gabapentine : 2,4 g/j Carbamazépine : 1,2g/j	Carbamazépine : 1g/j Topiramate : 200 mg/j Levetiracetam : 1g/j	Topiramate : 300 mg/j Carbamazépine : 1,2g/j Clobazam : 15 mg/j
<b>IRM</b>	Dysgénésie occipitale droite.	Considéré comme normal	Considéré comme normal
<b>Autres imageries</b>		SPECT : (31/35sec) hyperdébit temporal antérieur droit et bifronto-orbitaire. PET : Hypométabolisme temporal droit relativement étendu avec un hypométabolisme discret orbito frontal et insulaire droit.	SPECT : (+43 sec/1m34s) hyperdébit temporo polaire interne gauche, du cortex temporal externe gauche et de la région amygdalienne, peut être de l'insula et du striatum gauche PET : hypométabolisme temporal interne gauche à maximum postérieur.
<b>EEG intracrânien : Critique</b>	15 crises enregistrées : 7 crises commencent par aplatissement régions occipitales (avec activité 80 Hz microvoltée sur oinf) puis s'organisent sur HipP1, Hipa3-4. 8 crises semblent débiter sur Hipp1 et hipa3-4  Stimulations : 3 crises. Hipp1-2 : phénomènes visuels et neurovégétatifs Hipa3-4 : impression d'être ailleurs puis désorientation prolongée. Pas de crises sur ToBa 3-4 mais impression de tremblement hémichamp visuel gauche proche de son aura.	3 crises frontales survenues en salves. Débutant dans la région frontale droite OrPo3-4 et DoLa234 avec passage en temporal externe plusieurs sec + tard, puis vers +20sec renforcement temporo-polaire, la crise devenant purement temporale.  Par la suite nombreuses décharges hippocampiques pouvant parfois déclencher des crises frontales en passant par OrPo1, OrAn.  Stimulations hippocampiques : sensation inconnues. Pas de crises.	8 crises stéréotypées : Début par rythmes rapides hippocampe postérieur ++ et antérieur + initiés par une pointe, puis propagation amygdale et insula avant diffusion au reste du cortex temporal.  Stimulation : Pas de crise Amyg : Sensation de nausée inconnue Forte post-dépolariation sur HipP1 HipA1 sans traduction clinique.

	<b>Patient 1 : 36 ans</b>	<b>Patient 2 : 29 ans</b>	<b>Patient 3 : 38 ans</b>
<b>EEG intracrânien : Intercritique</b>	Pointes intercritiques prédominant sur Hipp1, Hipa3-4. Pointes moins constantes, de plus faible amplitude sur osup survenant avec un délai relativement constant 200 ms. Quelques séquences de pointes ToBas3-4	Foyer frontal droit antéro-latéral et orbitaire externe quasi permanent, associé à un foyer lent sur TePo4 et Amyg4. Après les premières crises, apparition d'un foyer de pointes hippocampiques.	Foyer intercritique bifocal. Le plus actif = pointes hippocampiques. Le second = pointes temporo-polaires pouvant se propager aux structures médiales.
<b>Neuropsych</b>		Modeste altération des performances exécutives du côté de l'hémisphère non dominant pour le langage	Altération mémoire verbale et visuo-spatiale
<b>Chirurgie</b>	0	Cortectomie frontale dorso-latérale. Dysplasie focale.	Résection pole temporal gauche et amygdalo-hippocampectomie gauche.

CGTC : crise généralisée tonico-clonique.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je viole et que je me parjure, pussé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3132

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

**Vu, le Doyen de la Faculté**

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

---

Nous avons cherché à évaluer une méthode de localisation (Brainstorm) des pointes épileptiques intercritiques, basée sur un modèle de source distribuées, appliquée à la magnéto-encéphalographie et sous le contrôle d'enregistrement EEG intracrâniens simultanés. L'étude a porté sur trois patients présentant des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Dans un premier temps nous avons montré les limites de l'analyse visuelle de la MEG. Elles sont liées au volume cortical impliqué par la pointe et à la profondeur des sources de celle-ci. L'analyse menée avec le logiciel Brainstorm s'est d'abord concentrée sur l'analyse des pointes sélectionnées en MEG, pour lesquelles nous avons recherché la participation à la pointe, ou pas, de petites régions corticales d'1 à 2 cm<sup>2</sup>, identifiée par l'EEG intracrânien comme épileptogène. Les résultats, contrôlés rétrospectivement sur l'EEG intracrânien simultané, ont montré une bonne sensibilité sauf pour les sources temporo-mésiales et une bonne spécificité sauf pour les pointes présentant un excellent rapport signal sur bruit. Dans un deuxième temps, les enregistrements MEG ont été moyennés selon des groupes de pointes marqués sur l'EEG intracrânien pour étudier la dynamique des sources au cours de la pointe. Il existe une grande précision dans la description du réseau épileptogène, corroborée par l'EEG intracrânien et les crises enregistrées, à l'exception des activités temporo-mésiales isolées. Enfin toutes les pointes MEG sélectionnées pour un patient ont été moyennées. La dynamique des sources mettait en évidence les différents foyers épileptogènes identifiés en intracrânien. Cette méthode de localisation semble donc prometteuse et mérite d'être développée et étudiée chez des groupes de patients plus nombreux et présentant des épilepsies homogènes.

---

## THESE DE MEDECINE. NEUROLOGIE.

### MOTS CLES

---

Epilepsie – Magnétoencéphalographie – Enregistrements intracrâniens - Localisation de source – Activité épileptique intercritique – Dynamique spatio-temporelle.