

2020-2021

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Pédiatrie.

LOCALISATION DE SOURCE ICTALE BASÉE SUR L'EEG HAUTE-RÉSOLUTION DANS LES ÉPILEPSIES FOCALES RÉFRACTAIRES DE L'ENFANT : AUTOUR DE 3 CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE.

**Source localization of ictal epileptic activity based on
high-density 256-channel EEG: a prospective study in
children with lesional refractory epilepsy.**

LE ROUX Marie

Née le 30 septembre 1992 à Paris XV (75)

Sous la direction de M. le Professeur Patrick VAN BOGAERT

Membres du jury

M. le Professeur COUTANT Régis	Président
M. le Professeur VAN BOGAERT Patrick	Directeur
M. le Professeur DINOMAS Mickaël	Membre
M. le Docteur DELION Matthieu	Membre
M. le Docteur LABRIFFE Matthieu	Membre

Soutenue publiquement le :
24 septembre 2021.



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée **Mlle LE ROUX Marie**
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **22/08/2021**.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :

Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine

DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie- réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine

PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie- Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie- Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmaci
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmaci
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmaci
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine

BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck		Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine

RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmaci
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmaci
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmaci
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmaci
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmaci
POIROUX Laurent	Soins Infirmiers	Médecine

ATER

BOUCHENAKI Hichem	Physiologie	Pharmaci
MESSAOUDI kHALED	Immunologie	Pharmaci
MOUHAJIR Abdelmounaim	Biotechnologie	Pharmaci

PLP

CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmaci
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmaci

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au président du jury, le **Professeur Régis Coutant** : merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité au cours de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

À mon directeur de thèse, le **Professeur Patrick Van Bogaert** : je vous remercie tout d'abord de m'avoir fait découvrir l'épileptologie pédiatrique, qui a suscité chez moi un grand intérêt. Je vous remercie également pour votre soutien et encadrement bienveillants tout au long de mon parcours. Et aussi pour votre disponibilité et vos conseils, lesquels se sont avérés indispensables à la réalisation de ce projet et à la construction de mon parcours. Vous trouverez ici l'expression de mon profond respect.

Au **Professeur Mickaël Dinomais** : vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Au **Docteur Matthieu Delion** : merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse, mais aussi pour ton implication et ta sympathie. Tu trouveras à travers ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au **Docteur Matthieu Labriffe** : merci d'avoir accepté de juger ce travail, mais également pour votre disponibilité et votre aide qui ont permis d'en affiner les résultats. Soyez assuré de ma gratitude.

À toutes les belles rencontres médicales que j'ai pu faire au cours de cet internat, et qui ont contribué à faire de moi le médecin que je deviens aujourd'hui,

Je remercie les différentes équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagnées au cours de cet internat. Je remercie particulièrement l'équipe du *service de Neuropédiatrie d'Angers*, **Sophie, Julien, Maïlys, Magalie**, merci de m'avoir initié à la neuropédiatrie, merci pour votre pédagogie et votre disponibilité ; et également celle du *service de Neuropédiatrie de l'hôpital Necker-Enfants Malades* où j'ai eu la chance de pouvoir effectuer un stage d'interCHU entourée de médecins aux qualités d'enseignement incomparables : en particulier les **Professeures Isabelle Desguerre et Rima Nabbout**, et les **Docteurs Marie Hully, Nicole Chemaly, Christine Barnérias, Mélodie Aubart, Manoëlle Kossorotoff et Anna Kaminska**.

À **Gaëlle Milon-Harnois**, ingénieure en thèse au LARIS : je te remercie pour ta grande disponibilité, ton optimisme, et ton apport indispensable à ce projet mêlant clinique et technique. Je remercie également **Josselin Démas**, kinésithérapeute en thèse au LARIS dans le domaine de la paralysie cérébrale chez l'enfant. À ce bel esprit d'équipe et de partage qui nous a tous les trois permis d'avancer dans nos projets respectifs, toujours dans la bonne humeur, et ce malgré les difficultés...

Enfin, merci **aux patients et à leurs parents**, qui ont fait preuve d'une grande disponibilité lors de la réalisation de ce travail, mais aussi à tous ceux croisés au cours de mon internat, qui m'ont permis d'apprendre autrement, par leurs expériences et vécus.

Aux belles rencontres et amitiés permises grâce à cette migration angevine,

À **toi Mathilde**, à notre duo de cette 1^{ère} année d'internat de neurologie, aux doutes et difficultés des débuts, mais surtout à notre complicité et à cette si belle amitié qui s'est construite et renforcée.

À **toi Iden**, mon « pilier » nantais, à notre amitié permise grâce à ce 1^{er} semestre de neurologie. À nos road trip dans le désert omanais puis dans les parcs américains, aux pistes noires que tu dévaleras toi aussi un jour... Et surtout à ta jolie petite Tania.

À **toi Doriane**, à notre début d'internat. Merci pour ton soutien et ton amitié. À ton début de carrière sous les Tropiques, où je compte bien débarquer te voir sous peu...

À **toi Laure**, ma rééducatrice préférée, à ton (petit) côté frontal qui en déride plus d'un, et puis à ton twerk inégalable...

À **vous Alice et Audrey**, mes deux « grandes sœurs d'épilepto ». À **toi Alice**, merci pour ta douceur et ta sérénité. À **toi Audrey**, pour ta sensibilité.

À **vous Dorian et Florian (alias DJ Magendie)**, merci pour votre amitié et pour tous ces bons moments partagés.

REMERCIEMENTS

Aux deux plus belles rencontres de ce semestre à l'internat du Mans...

À toi Mégane, ma radiologue attirée. Merci pour ta sagesse, ton brin d'incandescence, ton authenticité.
Et à toi Jade, mon urgentiste nantaise. Merci pour ton caractère pétillant et optimiste. À notre trio infernal du Mans, aux chouffes de Bruxelles, aux bains de Budapest...

À mes co-internes de pédiatrie,

Arnaud et Marie, « club des jeunes neuropédiatres de l'ouest » et amis, à votre humour et à nos nombreux échanges ludiques.

Thomas, Lucas, Jean et Alice, sans qui ce « laborieux » semestre de néonatalogie n'aurait pas été le même... !
Alix, Lucie, Laura, Clarisse et Rémi, pour ce semestre neckérien « confinés » mais plus qu'animé..

Et puis à toutes les autres belles rencontres angevines : **Romain, François, Fred, Mélissa, Cindy, Estelle, Marie-Alix, Marion, Lila**. Merci pour votre complicité.

À mes 3 « piliers » du sud-ouest,

À toi Ashley, ma neuropsychologue des îles, à nos années lycée puis d'étudiantes. À notre safari en Tanzanie, à ton accueil en Calédonie. Merci pour cette amitié que l'on construit depuis 15 ans.

À toi Tanguy, à notre si longue amitié... À nos heures passées à refaire le monde, à ton soutien malgré la distance.

À toi Marianne, à nos 20 ans d'amitié, la plus ancrée. À cette magnifique amitié qu'on a su maintenir authentique à travers le temps. Je suis si fière de toi et de ton parcours.

Aux membres de l'Association toulousaine des Amis de Preethi Sharan,

À vous Claude, Jean René, Josette, Caroline et Pierre, à la cohésion de notre association malgré la distance. J'ai beaucoup appris sur le monde et sur moi-même au cours de ce long et enivrant voyage en Inde, duquel je garde toujours dans mon cœur le sourire et l'authenticité des enfants.

Et puis à toi Anne-Sophie, ma petite sœur de cœur, à l'Inde qui nous est si chère. À ton amitié, ta bienveillance et ton authenticité.

À ma famille,

À mes oncles et tantes, en particulier à vous Béatrice et Bertrand, Laurence et Yannick, à notre rapprochement permis suite à ma migration angevine... ! Merci pour vos présences nantaise et tourangelles.

À mes grands-parents, ici ou ailleurs, merci pour votre sagesse et votre soutien.

Merci à toi Anne-Gaëlle, ma petite sœur. Je suis fière de toi et de ton parcours. Loin des yeux, mais toujours aussi proche dans mon cœur.

Merci à mes parents. **Merci à toi papa** pour tes encouragements bienveillants et pour le moteur que tu as été pour moi dans cette « expérience » des études médicales. Merci pour cette curiosité que tu as su me transmettre, et aussi pour l'enfance que tu nous as offerte. Et **merci à toi maman** de m'avoir permise d'être qui je suis aujourd'hui, merci pour les valeurs que tu as su nous inculquer. Et surtout pour ton amour inconditionnel et ton soutien sans faille.

Liste des abréviations

SOZ	Seizure onset zone
DEI	Décharge épileptiforme intercritique
ZI	Zone irritative
ZE	Zone épileptogène
EEG	Electroencéphalogramme
IRM	Imagerie par résonance magnétique
TEP	Tomographie par émission de positron
sEEG	StereoEEG
HR	Haute-résolution
ISE	Imagerie de source électrique
DCF	Dysplasie corticale focale
BEM	Boundary Element Method
MEG	Magnetoencephalography
SNR	Signal to noise ratio
STB	Sclérose Tubéreuse de Bourneville
EcoG	Electrocorticographie
SNR	Rapport signal/bruit
ZR	Zone réséquée
ZI	Zone irritative
EL	Lésion épileptogène
MNI	Montreal Neurological Institute

Table des Matières

CONTRIBUTION AU PROJET	3
I - INTRODUCTION	5
II - LE BILAN PRE-CHIRURGICAL EN 2021	7
II-1. La chirurgie curative de l'épilepsie	7
II-2. Détail des différentes étapes du bilan pré-chirurgical	9
III - L'UTILISATION DE L'EEG EN RECHERCHE	11
III-1. Bases neurophysiologiques de l'EEG	11
III-2. Nombre d'électrodes nécessaires	13
III-3. Analyse de source et place dans l'algorithme du bilan pré-chirurgical des épilepsies focales réfractaires	13
III-3.1. Grands principes de la localisation de source	13
III-3.2. Localisation de source à partir des DEI	15
III-3.3. Localisation de source à partir de la SOZ	15
IV - JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE	19
V - ÉTUDE (ARTICLE): SOURCE LOCALIZATION OF ICTAL EPILEPTIC ACTIVITY BASED ON HIGH-DENSITY 256-CHANNEL EEG: A PROSPECTIVE STUDY IN CHILDREN WITH LESIONAL REFRACTORY EPILEPSY	20
V-1. Summary	20
V-2. Introduction	21
V-3. Methods	22
V-3.1. Patients	22
V-3.2. MRI acquisition	23
V-3.3. HD-EEG acquisition	23
V-3.4. Anatomical MRI and Forward Model	24
V-3.5. Pre-processing	25
V-3.6. Inverse solution	25
V-3.7. Definition of the SOZ and IZ	26
V-3.8. Validation of estimated EZ	28
V-3.9. Ethics	29
V-4. Results	29
V-4.1. Patients	29
V-4.2. Ictal EEG patterns	29
V-4.3. iESI results and reproducibility	30
V-4.4. iiESI results	31
V-4.5. iESI and iiESI comparison	32
V-5. Discussion	34
V-6. Conclusion	36
V-7. References	37
VI - DISCUSSION	40

VI-1. Apport de la localisation de source ictale en EEG hr	40
VI-2. Apport de la localisation de source inter-ictale en EEG hr.....	42
VI-4. Forces et faiblesses de l'étude.....	42
VI-5. Discussion autour des cas étudiés en ISE ictale	43
VI-6. Perspectives.....	45
VII. – CONCLUSION	46
ANNEXES	I
Annexe 1 - Tableau de concordance iESI/iiESI (échelle sub-lobaire)	I
Annexe 2 – Repérage et concordance dans le plan MNI	I
Annexe 3 – Détail des planches IRM et EEGhr des 3 patients	III
Annexe 4 – Localisations de source supplémentaires	VIII

Contribution au projet

Ce travail s'intègre dans une étude prospective unicentrique, intitulée « **IMAE** », réalisée au CHU d'Angers au cours de mon **stage de Master 2 (mars-sept 2020)**. Celle-ci porte sur des enfants présentant une épilepsie focale pharmaco-résistante et éligibles à une chirurgie curative de leur épilepsie.

Le but de cette étude était de déterminer l'apport de l'imagerie de source électrique dans le bilan pré-chirurgical de l'épilepsie pharmaco-résistante de l'enfant.

Dans ce cadre, en plus des examens classiques du bilan d'une épilepsie réfractaire (détaillés dans l'article ci-après), nous avons effectué un électroencéphalogramme (EEG) dit à haute résolution, c'est-à-dire comportant un grand nombre d'électrodes (256 dans le cas de notre étude).

Mon travail a débuté en amont du stage. En effet, aiguillée par le Professeur Van Bogaert, j'ai élaboré le protocole pour cette étude et participé au choix des patients à inclure. Pour y parvenir, j'ai contacté des neuropédiatres du CHU d'Angers, du CHU de Nantes et du CH du Mans, et j'ai participé à une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire des épilepsies focales pharmaco-résistantes.

Pendant le stage, ma contribution a été la suivante.

Tout d'abord, en binôme avec Mme Gaëlle Milon-Harnois, en thèse de science au LARIS et travaillant sur les Oscillations à Haute Fréquence (OHF), nous avons élaboré le protocole de réalisation des EEG haute résolution, puis nous les avons réalisés : à savoir la pose du bonnet de 256 électrodes, le remplissage de chacune d'elles avec de la pâte conductrice, la vérification des impédances, l'enregistrement de la localisation de chacune des électrodes via le système Polhemus.

Ensuite, j'ai analysé les différents tracés obtenus (alors réduits à un montage référentiel ou longitudinal bipolaire classiques), de façon à repérer visuellement :

- Les foyers inter-critiques, en isolant, identifiant et catégorisant les pointes inter-critiques et en les classant en clusters ;
- Les crises, leur point de départ et leurs patterns respectifs.

Puis, à partir de cette interprétation, j'ai extrait les données d'intérêt (pour chaque patient, différents clusters de pointes et crises) afin de les analyser et de réaliser les différentes étapes menant à la localisation de source. Au préalable, un apprentissage de l'utilisation du logiciel Brainstorm a été nécessaire.

Une fois les localisations de source établies, j'ai effectué un travail de traitement de l'image, en projetant les résultats sur l'IRM cérébrale du patient de façon à co-localiser la source épileptique et la lésion cérébrale du patient, ce dans le but d'effectuer une étude de concordance à l'échelle sub-lobaire.

À la fin du stage, j'ai dû présenter chacun des patients lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire des épilepsies focales pharmaco-résistantes du grand Ouest. Nous avons alors l'ensemble des examens du bilan pré-chirurgical de phase 1, auxquels s'ajoutait l'examen EEG haute résolution avec les localisations de source établies.

Une décision a été prise pour chaque patient, en fonction de la concordance de ces différentes données :

- Rejet pour un protocole chirurgical ;
- Prise en charge chirurgicale d'emblée ;
- Nécessité d'une exploration intracrânienne (phase 2).

Enfin, dans le cadre de mon projet de thèse de médecine, j'ai affiné ce travail en m'intéressant particulièrement aux patients de notre étude pour lesquels on avait effectué des localisations de source ictales, et j'ai dressé une fine et exhaustive revue de la littérature disponible à ce sujet.

L'article intégré à ce travail est en cours de soumission pour publication dans une revue de neurophysiologie clinique internationale : « *Clinical Neurophysiology* », et fait l'objet d'un poster dans le cadre du Congrès de la Société Française de Neurologie Pédiatrique 2022.

I - Introduction

On entend par crise d'épilepsie l'apparition transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale excessive et asynchrone (*Fisher et al. 2005*). L'épilepsie est une maladie cérébrale chronique caractérisée par une prédisposition durable à générer des crises et par les conséquences cognitives, comportementales, psychologiques et sociales de cette condition (*Fisher et al. 2005*). La *Ligue Internationale Contre l'Epilepsie* distingue les crises d'épilepsie focales (*focal onset*), prenant naissance au sein de réseaux limités à un hémisphère, des crises généralisées (*generalized onset*), qui impliquent des réseaux distribués de façon bilatérale. Certaines crises restent inclassables (*unknown onset*) (*Fisher et al. 2017*).

L'épilepsie est une des maladies chroniques les plus fréquentes avec une prévalence évaluée chez l'enfant à 4,5 à 5 pour 1000, soit environ 1 million d'enfants en Europe (*Fisher et al. 2005*). C'est une maladie coûteuse et responsable d'une surmortalité importante liée à des complications de type état de mal épileptique, SUDEP (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) et accidents, entre autres.

Le traitement de référence de l'épilepsie de l'enfant est le traitement médicamenteux par anti-épileptiques, prescrits en monothérapie ou en association, et dont le but est de supprimer la récurrence de crises.

On définit l'épilepsie pharmaco-résistante par la persistance de crises malgré l'utilisation adéquate de deux médicaments anti-épileptiques, en monothérapie ou en association (*Kwan et Brodie 2010*).

Chez l'enfant, la pharmaco-résistance concerne 20% des épilepsies. Parmi celles-ci, on retrouve 60% d'épilepsies dites focales (*Kadish et al. 2018*).

Parmi les épilepsies focales, la classification de l'*International League Against Epilepsy* (ILAE) révisée en 2017 (*Scheffer et al. 2017*) sépare plusieurs entités étiologiques parmi lesquelles on compte les causes structurelles, métaboliques, génétiques, infectieuses, auto-immunes et certaines dont la cause reste inconnue. (*Figure 1*) On retiendra particulièrement 2 grands types d'épilepsies focales chez l'enfant : d'une part les épilepsies dites fonctionnelles, âge-dépendantes -en lien avec la maturation cérébrale-, et d'autre part les épilepsies dites structurelles, en lien avec une lésion (dite épileptogène) sous-jacente, qu'elle soit ou non visible sur l'IRM cérébrale.

Ces dernières années ont vu émerger des alternatives aux traitements médicamenteux et à la chirurgie d'exérèse: la stimulation du nerf vague, la stimulation cérébrale profonde, le régime cétogène.

Cependant, l'ensemble de ces traitements (anti-épileptiques inclus) ne permet une réduction des crises que dans 40 à 50% des épilepsies focales pharmaco-résistantes, et sont rarement à l'origine d'une liberté complète de crises (*Braun et Cross 2018*).

Ainsi, la chirurgie de l'épilepsie reste actuellement la seule méthode curative dans les épilepsies focales structurales pharmaco-résistantes.

Il faut noter d'excellents résultats sur le plan des crises – liberté de crises obtenue dans 60 à 80% des cas (*Kadish et al. 2018, Barba et al. 2020, Widjaja et al. 2020*) –, mais également sur le plan cognitif, lorsqu'elle est réalisée précocement dans la prise en charge thérapeutique (*Kadish et al. 2014, Braun et Cross 2018*). Les méthodes chirurgicales curatives comprennent des techniques de résections ou de déconnexion corticales plus ou moins étendues. Les procédures actuelles tendent à proposer l'exérèse la plus réduite possible, même en cas de lésions étendues. Cela est possible par la réalisation d'un bilan pré-chirurgical extensif permettant de préciser la localisation de la zone épileptogène ou ZE – zone nécessaire et suffisante pour générer les crises (*Luders 2001*) –, que nous détaillerons dans ce travail.

La recherche de biomarqueurs non invasifs permettant de localiser la ZE est donc primordiale pour l'amélioration de la prise en charge chirurgicale des épilepsies.

L'électroencéphalogramme (EEG), par l'étude des rythmes, des modifications de synchronisation et de l'activité épileptique (décharges inter-critiques ou enregistrements des crises elles-mêmes), et aussi grâce à sa résolution temporelle, offre un bon reflet du fonctionnement neuronal. C'est un outil de choix en neurophysiologie. Il est peu coûteux, d'acquisition simple, et ne requiert qu'une coopération minimale du patient, ce qui le rend d'autant plus utilisable en population pédiatrique.

Ce travail s'intéressera tout particulièrement à l'un des biomarqueurs non invasifs de localisation de la ZE : il s'agit de l'imagerie par localisation de source ou ISE.

Dans une première partie, nous effectuerons une revue de la littérature disponible autour du bilan pré-chirurgical des épilepsies et de l'utilisation de l'EEG en recherche au cours des deux dernières décennies.

Dans une seconde partie, nous exposerons un travail de recherche effectué chez 3 patients pédiatriques autour de l'ISE ictale.

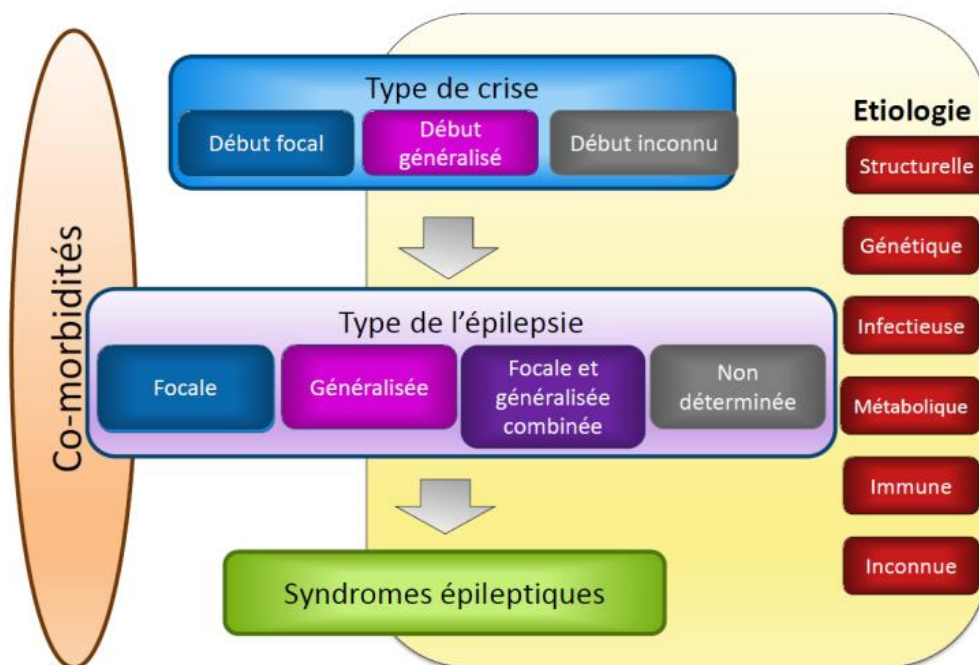


Figure 1 : Classification des épilepsies, adapté d'après l'ILAE 2017 (Scheffer et al. 2017).

II - Le bilan pré-chirurgical en 2021

II-1. La chirurgie curative de l'épilepsie

La réalisation d'une chirurgie de l'épilepsie fait suite à une décision collégiale prise par des équipes spécialisées. Les méthodes chirurgicales curatives comprennent des techniques de résections corticales plus ou moins étendues, avec une nette tendance à réduire la taille de l'exérèse malgré des lésions parfois étendues. (Figure 2) Barba et al. (Barba et al. 2020) ont rétrospectivement repris les tendances de réalisation d'une chirurgie de l'épilepsie en population pédiatrique dans 20 centres de référence européens entre 2008 et 2015 : un des points clefs de cette étude était la nette et significative augmentation des gestes chirurgicaux chez l'enfant sur cette période, tendance qui se poursuit depuis.

Les recommandations tendent à envisager la réalisation du bilan pré-chirurgical précocement dans la prise en charge (Wilmschurst et al. 2015). De récentes études ont montré l'importance de la précocité du geste chirurgical dans les épilepsies focales pharmaco-résistantes. D'une part, les résultats en termes de réduction des crises sont excellents avec une liberté de crises obtenue dans 60 à 80% des cas selon les études (Kadish et al. 2018, Barba

et al. 2020, Widjaja et al. 2020). L'efficacité du geste chirurgical (liberté de crises en post-opératoire) dépend de plusieurs facteurs dont l'âge, la durée de l'épilepsie avant le geste (Englot et al. 2012), les résultats et la concordance des investigations pré-chirurgical, le lobe atteint – de meilleurs résultats sont obtenus pour les épilepsies temporales (Lamberink et al. 2020) –, le type de chirurgie réalisée (restreinte versus étendue), ainsi que de l'exhaustivité de la résection et le type de pathologie sous-jacente. (Ryvlin et al. 2014, Blumcke et al. 2017) Ainsi, la précision du bilan pré-chirurgical est primordiale. D'autre part, une durée plus courte de l'épilepsie avant la chirurgie s'accompagne de meilleurs résultats cognitifs en post-chirurgical (Honda et al. 2013, Freitag et al. 2013, Kadish et al. 2014, Braun et Cross 2018, Skirrow et al. 2019, Lamberink et al. 2020). Ensuite, on sait maintenant que l'absence de crises et la diminution de prise d'anti-épileptiques au long cours sur un cerveau en développement limitent les troubles maturationnels des réseaux corticaux et jouent un rôle essentiel dans l'amélioration cognitive post-chirurgie. (Hallböök et al. 2013) Il faut également souligner la rentabilité de la chirurgie versus les autres traitements à moyen terme (Picot et al. 2016), la sécurité du geste - taux de mortalité très faible (<0,01%) et complications graves rapportées dans moins de 4% des cas (Ryvlin et al. 2014, Lamberink et al. 2015) –, et enfin l'amélioration de la qualité de vie des enfants en post-opératoire. (Maragkos et al. 2019)

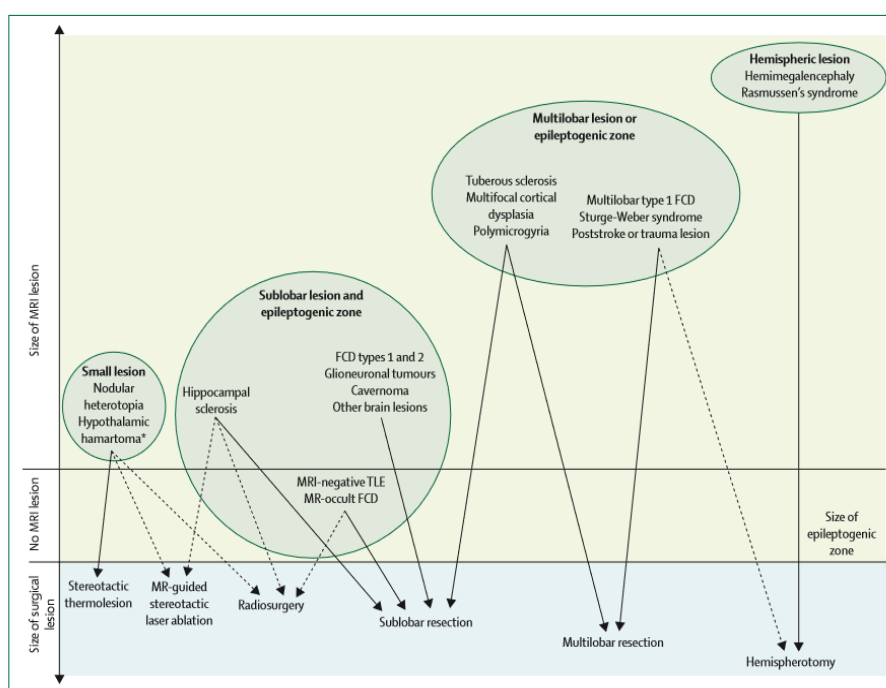


Figure 2 : Indications des différents types de chirurgie de l'épilepsie selon la cause, la taille de la lésion radiographique et de la zone épileptogène, Ryvlin et al. 2014. FCD = focal cortical dysplasia ; TLE = temporal lobe epilepsy ; MR = magnetic resonance.

Les épilepsies focales dites structurales correspondent à la présence d'une lésion sur l'imagerie cérébrale qui est responsable de l'épilepsie, aussi appelée lésion épileptogène. Dans ce cas de figure, la probabilité d'obtenir à terme une rémission complète (défini par 5 ans sans crise et sans traitement) est inférieure à 30%. (*Berg et al. 2011*) Parmi les épilepsies dites lésionnelles, on retiendra particulièrement les causes suivantes : les malformations du développement cortical (dont les dysplasies focales corticales ou DFC) (39,3%), les tumeurs (27,2%) et les scléroses hippocampiques (15%). (*Blumcke et al. 2011*)

II-2. Détail des différentes étapes du bilan pré-chirurgical

Il se déroule en deux phases (*Figure 3*).

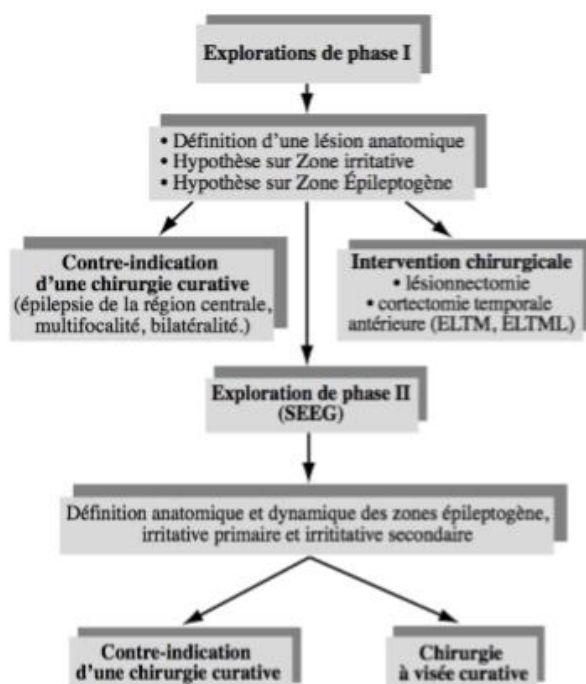


Figure 3: Bartolomei et al., *The presurgical evaluation of epilepsy*, *Rev Neurol* 2002.

Afin d'envisager une prise en charge chirurgicale curative d'une épilepsie, il faut, d'une part, déterminer la **zone épileptogène (ZE)**, et, d'autre part, s'assurer que la ZE ne soit pas située dans une **zone fonctionnelle indispensable (eloquent cortex)** à l'origine d'un déficit neurologique permanent. (*Figure 4*)

Les explorations de phase 1 (ou non invasives) consistent en :

- Une imagerie par résonance magnétique (IRM cérébrale) morphologique : repérage d'une lésion cérébrale (*epileptogenic lesion*) ;

- Une imagerie fonctionnelle par tomographie par émission de positrons utilisant le 18-fluorodeoxyglucose (TEP-FDG) afin de rechercher un hypométabolisme localisé à une partie du cortex cérébral, correspondant à la zone de déficit fonctionnel (*functional deficit zone*) ;
- Un Electroencéphalogramme (EEG) avec vidéo synchronisée, qui consiste à enregistrer les crises habituelles du patient sur un ou plusieurs jours à l'aide d'électrodes collées sur la peau du cuir chevelu, et a pour but de localiser la ou les zones cérébrales impliquées dans le ou les points de départ des crises. Lorsque l'EEG est acquis à l'aide d'un grand nombre d'électrodes (64 à 256 électrodes), on parle d'EEG haute résolution (EEGhr) ;
- Une évaluation neuropsychologique pré et post opératoire, qui étudie le fonctionnement intellectuel, le langage, la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives ainsi que les compétences socio-émotionnelles. Cette évaluation permet de comprendre le retentissement de l'épilepsie sur le développement de l'enfant.

Les décisions à la suite de cette 1^{ère} phase d'investigations peuvent être :

- Contre-indication à la chirurgie ;
- Intervention d'emblée ;
- Indication à une exploration de phase 2.

D'autres outils diagnostiques non invasifs peuvent être utiles dans les cas où les examens de la phase 1 stricto-sensu mènent à des résultats non concluants ou insuffisants. Certains d'entre eux sont d'ailleurs couramment utilisés dans quelques centres, on note donc une franche hétérogénéité des pratiques (*Figure 3*). À titre d'exemples : la sensibilité de l'IRM peut être augmentée par post-traitement morphométrique ; la tomographie calculée d'émission simple de photons (SPECT) permet de visualiser une altération de la perfusion régionale pendant les crises (*von Oertzen 2018*) ; les images peuvent être soustraites et co-enregistrées à l'IRM pour en augmenter la précision (soustraction SPECT - MRI, SISCOM) ; et enfin la magnétoencéphalographie (MEG) enregistre les champs magnétiques au-dessus du cuir chevelu à l'aide de magnétomètres, les données MEG pouvant être traitées de la même façon que les données EEG (*Ryvlin et al. 2014 ; Zijlmans et al. 2019*).

Les investigations de phase 2 (ou invasives) ont ensuite lieu lorsque jugées nécessaires. Il s'agit d'un enregistrement des crises par un EEG avec électrodes en profondeur (stéréoEEG ou sEEG), ou éventuellement à la surface du cortex, avec vidéo. En sEEG, les électrodes sont posées par méthode stéréotaxique sous anesthésie au bloc opératoire. Le nombre d'électrodes implantées varie selon l'indication. **Cet examen constitue**

actuellement le gold standard pour localiser la source épileptogène, c'est-à-dire l'aire où sont générées les crises (*seizure onset zone*, SOZ). Il permet également de rechercher les zones fonctionnelles par des techniques de stimulation.

Cet examen est invasif et n'est par conséquent pas dénué d'effets secondaires potentiellement graves tels que des hémorragies intracrâniennes ou un risque infectieux (environ 0,5%) (*Jayakar et al. 2016, Hader et al. 2013*). C'est un examen onéreux qui n'est disponible que dans certains centres en France, mais il est vrai qu'il existe une tendance générale à l'augmentation des explorations invasives cette dernière décennie (*Barba et al. 2020*). En dehors des examens de phase 1 réalisés de façon quasi systématiques, il existe actuellement une hétérogénéité des pratiques en ce qui concerne le reste du bilan pré-chirurgical (*Jayakar et al. 2014*).

Actuellement, se développent de nouvelles méthodes non invasives de localisation de la ZE dont fait partie l'ISE.

III - L'utilisation de l'EEG en recherche

III-1. Bases neurophysiologiques de l'EEG

L'ouverture des canaux ioniques présents à la membrane des neurones permet, au travers d'une synapse, la diffusion d'une activité électrique d'un neurone à l'autre. La variation au cours du temps de la sommation de potentiels post-synaptiques de plusieurs milliers de neurones disposés parallèlement entre eux est à l'origine des rythmes enregistrés en EEG. Le signal EEG résulte de la mesure de différences de potentiel par des électrodes disposées sur le scalp. Ce sont surtout les cellules pyramidales, des couches IV et V du cortex, qui participent à l'activité EEG. L'amplitude du signal émis par chaque neurone étant faible, c'est la synchronisation de milliers de neurones corticaux organisés en réseaux qui permet la production spontanée d'oscillations physiologiques générant des rythmes coordonnés (*Nunez 1981*). Le signal EEG est classiquement modélisé comme la somme d'ondes sinusoïdales. Chaque onde sinusoïdale se définit par trois caractéristiques : sa fréquence, son amplitude et sa phase. Le spectre fréquentiel est subdivisé en plusieurs bandes : delta (2-4Hz), thêta (4-7Hz), alpha (8-12Hz), bêta (13-30Hz) et gamma (30-80Hz). La prédominance d'un rythme au repos est physiologiquement à corrélérer à l'état de vigilance et d'activité cérébrale d'un sujet. En cas d'épilepsie, la prédominance et la localisation de ces rythmes peuvent se modifier, et on peut enregistrer en-dehors de toute crises des grapho-éléments

pathologiques appelés décharges épileptiformes intercritiques (DEI), ainsi que des décharges en lien avec les crises d'épilepsie si celles-ci ont pu être enregistrées.

Finalement, en EEG, l'activité oscillatoire enregistrée peut être analysée de plusieurs manières (qui peuvent être combinées) :

- Quantification des différents rythmes EEG contenus dans un signal par des méthodes de décomposition spectrale avec calcul de puissance dans différentes bandes de fréquence ;
- Étude de l'interaction de régions corticales entre elles par des mesures de connectivité fonctionnelle ;
- Localisation des sources des générateurs corticaux des signaux perçus à la surface du scalp par des algorithmes de reconstruction : à partir des DEI ou de la zone de point de départ des crises (ou Seizure Onset Zone, SOZ).

La suite de ce travail bibliographique sera consacrée aux biomarqueurs neurophysiologiques permettant d'estimer la zone épileptogène en EEG. Nous dresserons alors un état des lieux concernant la localisation des sources épileptiques en EEG en nous intéressant particulièrement à l'ISE ictale (Figure 4) (pour revue, Michel et al. 2019 ; Van Mierlo et al. 2020).

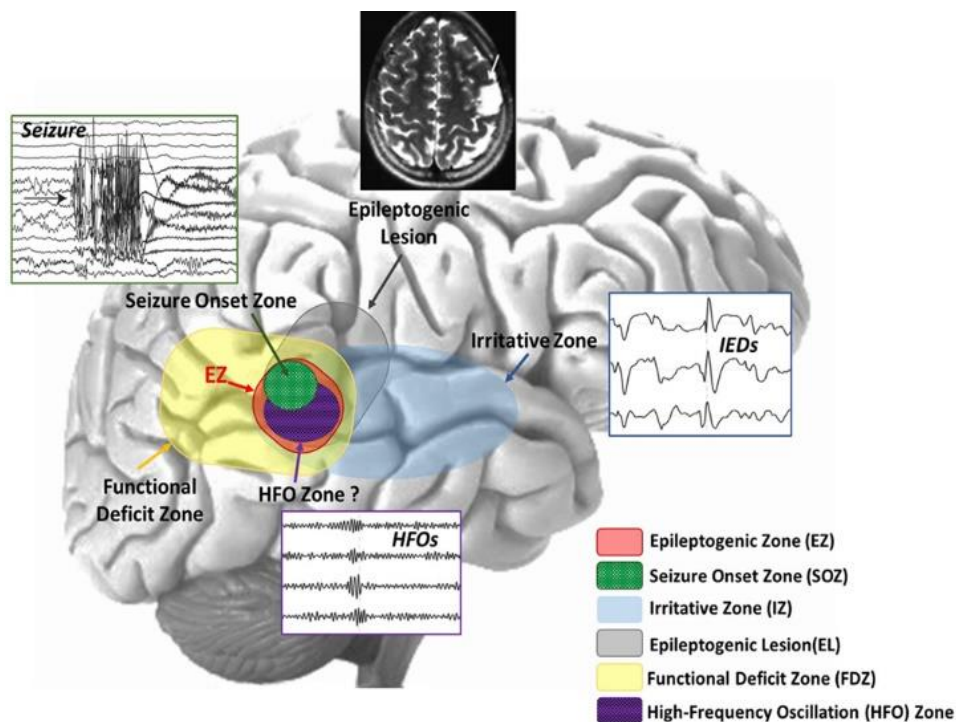


Figure 4: Tamilia et al., Schematic representation of the overlapping cortical zones in epilepsy, Front Neurol 2017.

III-2. Nombre d'électrodes nécessaires

On parle d'EEG haute résolution (EEGhr) lorsque l'on utilise au moins 64 électrodes. Des systèmes EEG allant jusqu'à 256 électrodes sont maintenant disponibles. L'EEG haute résolution n'est pas seulement utilisé pour l'ISE, mais également entre autres pour les potentiels évoqués (*Murray et al. 2009 ; Koenig et al. 2014*), la décomposition spatiotemporelle (*Spencer et al. 2001 ; Onton et al. 2006 ; Michel et Murray 2012 ; Michel et Koenig 2017*), et les analyses de connectivité (*Astolfi et al., 2004 ; Nolte et al. 2004 ; Stam et al. 2007 ; Lui et al. 2011a*). L'épilepsie reste tout de même l'application principale de l'EEGhr.

Des études fondées sur des simulations (*Gevens et al. 1990*), des données expérimentales (*Spitzer et al. 1989*) et des études à plus large échelle (*Lantz et al. 2003 ; Michel et al. 2004b ; Sohrabpour et al. 2015 ; Luu et al. 2001*) ont indiqué **qu'environ 100 électrodes étaient nécessaires à la couverture complète du cuir chevelu**. Ainsi, il existe une **précision croissante entre 64 et 128 électrodes**. Parmi les études en EEGhr, on trouve celle publiée par *Brodbeck et al. (2011)* : dans une étude prospective sur 152 patients opérés, ils ont évalué le rendement de l'ISE interictale en basse et haute résolutions. Les résultats les plus précis étaient obtenus avec 128 et 256 électrodes.

III-3. Analyse de source et place dans l'algorithme du bilan pré-chirurgical des épilepsies focales réfractaires

L'analyse de l'activité enregistrée en scalp peut être complétée par une analyse de source consistant à rechercher les générateurs corticaux de cette activité EEG enregistrée en surface. Ce type d'analyse est utile notamment pour la recherche des générateurs des potentiels évoqués enregistrés en scalp, mais aussi dans les analyses de connectivité fonctionnelle afin d'étudier la communication des aires cérébrales entre elles, et enfin, bien entendu, pour localiser le foyer épileptique dans les épilepsies focales. Comme discuté en II.1.2., la précision de la localisation de source augmente avec le nombre d'électrodes de scalp. (*Michel et al. 2019 ; Lantz et al. 2003*)

III-3.1. Grands principes de la localisation de source

La théorie de base du champ électrique peut être utilisée lorsqu'on compare potentiel électrique obtenu au scalp et dipôle de courant dans le cerveau. (*Geisler et Gerstein 1961*)

Deux étapes sont essentielles lorsqu'on parle de localisation de source.

La résolution du problème direct consiste en la localisation au scalp de la source intracérébrale à l'origine du signal. Il existe une unique solution. Pour la résolution, l'anatomie et les différentes propriétés de conduction en volume des tissus et compartiments de la tête doivent être modélisées de la façon la plus réaliste possible. Les premiers modèles de tête se composaient de 3 sphères concentriques représentant le cerveau, le crâne et le cuir chevelu, tandis que de nos jours, des modèles plus réalistes sont utilisés avec jusqu'à 7 compartiments modélisant l'anatomie individuelle.

La résolution du problème inverse consiste quant à lui à trouver la source ou générateur cérébral lorsqu'on dispose du signal EEG de surface. En effet, l'activité de scalp n'est qu'une représentation indirecte de l'activité cérébrale : d'une part, plusieurs électrodes de scalp enregistrent l'activité d'une même source du fait de la nature même du signal (effet du champ de diffusion (*Sarvas 1987*)), d'autre part, doit être prise en compte la propagation du signal au travers d'un volume de conduction fait de différentes couches de tissus cérébraux responsables d'une dispersion et d'une déviation du signal (ou « blurring effect ») (*Van Den Broek 1998*). Le nombre de solutions est alors théoriquement infini, et va dépendre des solutions obtenues à partir des modèles utilisés.

Les procédures de localisation par les **modèles dits dipolaires** sont devenues populaires dès les années 1980 (*Ary et al. 1981 ; Darcey et Williamson 1985 ; Fender 1987*). Une amélioration notable a consisté en la localisation de plusieurs dipôles en fonction du temps (*Scherg et von Cramon 1985*), idée qui a ensuite été étendue par l'approche MUSIC (*Mosher et al. 1992*). Des logiciels commerciaux – parfois disponibles en open access comme Brainstorm (*Tadel et al. 2011*) – ont ensuite émergé, conduisant à l'utilisation accrue de cette technique dans la communauté des neurophysiologistes. Plusieurs groupes de chercheurs se sont efforcés d'améliorer la précision de l'ISE (pour revue, voir *Michel et al. 2004b ; Pascual-Marqui et al. 2009 ; Salmelin et Baillet 2009 ; Michel et Lui 2018 ; Lui et Ding 2013*). À l'heure actuelle, la plupart des études de localisation des sources utilisent des approches de **modélisation des sources dites distribuées**, c'est-à-dire estimant la distribution de la densité des sources dans l'ensemble du cerveau. Les algorithmes les plus couramment utilisés sont : l'approche MNE (Minimum Norm Estimate ; *Hamalainen et al. 1993*), LORETA et ses dérivés (*Pascual-Marqui et al. 1994 ; Pascual-Marqui 2002*), FOCUSS (*Gorodnitsky et al. 1995*), VARETA (*Bosch-Bayard et al. 2001*), LAURA (*Grave de Peralta Menendez et al. 2004*) et les méthodes de beamforming (*Sekihara et al. 2001*). Ces algorithmes varient en fonction des contraintes physiologiques et biophysiques qui y sont intégrées, et qui sont responsables des configurations et orientations des sources aux différents points de solution.

Actuellement, la supériorité des méthodes distribuées versus dipolaires reste débattue, et celles-ci pourraient même s'avérer complémentaires (*Habib et al. 2016 ; Kovac et al. 2014*).

La place de l'ISEhr dans l'algorithme d'évaluation pré-chirurgicale de l'épilepsie focale pharmaco-résistante n'est pas clairement établie, mais les résultats très prometteurs chez l'adulte nous incitent à initier un travail similaire chez l'enfant, dans l'espoir de voir diminuer le nombre de patients contre-indiqués à la chirurgie ou orientés vers une phase d'investigation intracrânienne, et ainsi d'augmenter les taux de succès de la chirurgie.

III-3.2. Localisation de source à partir des DEI

Cette localisation est réalisée à partir d'un enregistrement EEG, l'intérêt étant porté sur les **décharges épileptiformes intercritiques (DEI)**, c'est-à-dire les anomalies survenant à l'EEG entre les crises. L'application de méthodes de localisation de source acquise à partir d'un enregistrement EEGhr prend le nom d'ISE haute résolution (ISEhr). On nomme ZI (zone irritative) la localisation de la source électrique retrouvée par l'application des méthodes étudiant les DEI.

Les travaux pionniers sur l'intérêt de l'ISE interictale dans la localisation de la SOZ chez les patients épileptiques candidats à une chirurgie ont été réalisés chez l'adulte à Genève. Une première étude s'est attachée à comparer les différentes techniques de localisation pré-chirurgicales non invasives de la SOZ, et a permis d'illustrer la supériorité de l'EEGhr par rapport à l'EEG standard (Brodbeck et al. 2011). Ces résultats ont été confirmés dans une seconde étude qui a montré que la combinaison de l'IRM et de l'ISEhr concordants donnait de bons résultats en post-opératoires (Lascano et al. 2016). Enfin, une dernière étude, dans laquelle les patients ont été explorés en ISEhr puis en sEEG, suggère que l'ISEhr interictale pourrait fournir une estimation précise de la localisation de la SOZ déterminée en sEEG (Megevand et al. 2014). Chez l'enfant, il existe un petit nombre d'études ayant prospectivement étudié l'intérêt de l'ISE dans le bilan pré-chirurgical de l'épilepsie focale réfractaire, avec des résultats également prometteurs (Centeno et al. 2017, Foged et al. 2020).

III-3.3. Localisation de source à partir de la SOZ

L'apport de l'ISEhr ictale, c'est-à-dire prenant comme marqueur neurophysiologique d'intérêt le début des crises ou **Seizure Onset Zone (SOZ)** – jusque-là défini comme le marqueur le plus représentatif de la ZE –, n'a été que peu étudié, notamment chez l'enfant où il n'existe actuellement qu'une seule étude disponible (Lu et al. 2012a). Or, il pourrait s'agir d'un examen apportant des informations complémentaires à celles obtenues par l'ISEhr interictale, et susceptible d'augmenter la précision des techniques non invasives réalisées au cours du bilan pré-chirurgical.

Il faut garder en tête que la chirurgie de l'épilepsie vise à éliminer la zone à l'origine des crises et non des DEI, et on sait que SOZ et IZ ne sont pas toujours entièrement concordants (*Hamer et al. 1999 ; Bartolomei et al. 2016*). Par conséquent, il paraît nécessaire de localiser les sources ictales de façon non invasive également. L'ISE ictale pourrait donc fournir une interprétation plus précise et objective de l'EEG de scalp par rapport à l'inspection visuelle, et ajouter des informations utiles et non redondantes permettant de guider la résection – et/ou le placement des électrodes de sEEG – lorsque celle-ci s'avérera finalement nécessaire.

Cependant, la qualité des données ictales en EEG de scalp est souvent altérée par les mouvements, les muscles et les artefacts oculaires, ce qui est à l'origine d'une diminution du rapport signal/bruit (*signal to noise ratio, SNR*) qui complique leur interprétation. De plus, la crise peut rapidement se propager et cette propagation n'est pas forcément enregistrable au scalp. Le risque est donc d'enregistrer une zone de propagation de la crise et non la SOZ proprement dite. Enfin, les bonnets d'EEGhr ne sont pas conçus pour être gardés sur la tête du patient pendant de longues périodes. La plupart des bonnets perdent le signal EEG après une à deux heures suite au séchage de la pâte ou du liquide de contact à l'interface entre le scalp et l'électrode. L'utilisation de pâtes conductrices permettant de garder un contact de bonne qualité pendant 24 heures est possible avec certains bonnets, mais nécessite une mise en place beaucoup plus longue, de l'ordre de 2 heures. L'EEGhr ictal n'est donc réalisable que chez les patients présentant des crises pluri-quotidiennes, c'est-à-dire une minorité des patients candidats à la chirurgie.

Le choix d'une stratégie de validation appropriée pour l'ISE ictale n'est donc pas anodin. Dans le but d'augmenter le SNR, les données en EEG de scalp ictal sont d'abord prétraitées, cela impliquant un filtre de basse fréquence, mais également de haute fréquence dans le but de réduire les artefacts musculaires. Enfin, un filtre d'encoche à 50 ou 60 Hz permet de réduire le bruit de la ligne électrique ou Notch. D'autres techniques telles que l'analyse en composants principaux ou indépendants (PCA ou ICA) peuvent éliminer les clignements oculaires ou les artefacts cardiaques. Une fois que l'EEG est prétraité, l'une des stratégies d'analyse de l'ISE ictale consiste à sélectionner manuellement une courte période de temps dans la crise avec un SNR élevé, notamment lorsque la crise se manifeste par une activité rythmique bien définie et uniforme (pointe, activité bêta, thêta ou delta rythmique). Une autre méthode est l'analyse spectrale : on s'appuie alors sur une topographie spécifique en EEG de scalp reflétant l'activité ictale, celle-ci est alors extraite. La bande de fréquence d'intérêt peut être choisie manuellement de sorte qu'elle inclue l'activité de choix et exclue l'activité physiologique à d'autres fréquences. Ensuite, la puissance sur chaque électrode de cette bande de fréquences est calculée. Cette méthode a récemment fait l'objet d'une automatisation (*Koren et al. 2018*). Une autre façon d'extraire la topographie de la crise à partir

d'un enregistrement EEG de scalp est d'utiliser des techniques de décomposition telles que PCA, ICA ou décomposition des tenseurs : l'EEG est divisé en composants avec des signatures spatiales et temporelles spécifiques, et le composant dont on fait l'hypothèse qu'il représente le mieux l'activité ictale est sélectionné pour l'ISE. Chacune d'elles a ses avantages et ses limites intrinsèques (*Lu et al. 2012 ; Nemtsas et al. 2017 ; Jung et al. 2009 ; Patel et al. 2008 ; Pellegrino et al. 2016 ; Stern et al. 2009*). Elles ont en outre en commun l'idée de séparer les différents réseaux indépendants actifs au fil du temps. Même si ces méthodes ne précisent pas directement la localisation exacte de ces activations, elles fournissent une étape de prétraitement utile pour la localisation des sources épileptiques (*Jung et al. 2001*).

Les études en ISE ictale ont débuté dans les années 90 avec des méthodes dipolaires (*Boon et al. 1997a ; Boon et al. 1999 ; Assaf et Ebersole 1997*). Au cours des années 2000, ont vu le jour des approches méthodologiques plus sophistiquées comme l'analyse spectrale (fréquences spécifiques) (*Lantz et al. 1999 ; Blanke et al. 2000*) ou l'analyse de décomposition du signal (*Kobayashi et al. 2000 ; Lantz et al. 2001*). Merlet et Gotman ont été les premiers à utiliser une approche de validation quantitative par le calcul de la distance entre la source estimée en ISE et l'électrode la plus active en sEEG (*Merlet et Gotman 2001*). Cependant, dans cette étude, l'ISE ictale n'a été effective que chez 6 des 15 patients. De façon intéressante, les auteurs ont constaté que certaines décharges ictales débutant dans la région temporale mésiale étaient retrouvées en ISE mais pas à l'inspection visuelle seule de l'EEG.

Dans les études sus-citées, le choix du début de crise était visuel et restait donc opérateur-dépendant. Actuellement, commencent à se développer des méthodes automatisées ou semi-automatisées de détection des crises (*Habib et al. 2020 ; Baroumand et al. 2019*). Celles-ci sont basées sur l'analyse spectrale (données temps-fréquence), sur l'ICA et la PCA détaillés ci-dessus, ce qui permet de limiter la contamination du tracé par les artéfacts dont nous allons détailler certains exemples.

En effet, certains auteurs ont tenté de s'affranchir des artéfacts de mouvements qui peuvent être présents notamment dans les crises hyperkinétiques ou hypermotrices telles que les crises frontales (*Worrell et al. 2000*). Les auteurs ont alors défini la période de 5 secondes avant le début clinique de la crise comme début de crise, et l'ont comparée à une période de temps débutant 13 secondes avant le début de la crise. Après analyse spectrale, ils ont localisé les sources d'activité delta (1-4 Hz) et sigma (12-16 Hz). Ils ont alors considéré la source comme le maximum de l'activité de sigma latéralisée chez chacun des 4 patients. Ceux-ci, après avoir subi une résection chirurgicale de cette zone, étaient tous libres de crise. Des résultats semblables ont été obtenus dans l'étude de *Kovac et al.* menée chez 8 patients présentant une épilepsie frontale lésionnelle avec difficultés rencontrées dans

la latéralisation des crises à l'EEG (Kovac et al. 2014). Lu et al. ont, quant à eux, appliqué une approche basée sur l'imagerie dynamique en EEG 32 canaux chez 9 patients pédiatriques (Lu et al. 2012a). Chez 7 des 9 patients, la SOZ a été estimée dans la zone réséquée (ZR) de cerveau, et chez les 2 patients restants, elle en était très proche. Cependant, 4 patients ont eu un résultat défavorable en post-chirurgical, ainsi la ZR n'avait pas inclus la « vraie » ZE dans ces cas. Enfin, nous avons dans ce travail porté un intérêt particulier à l'analyse en décomposition des espaces sources, proposé par Pellegrino et al., à partir d'enregistrements simultanés MEG/EEG dans une population hétérogène comprenant à la fois des patients avec épilepsie du lobe temporal (ELT) et extra-ELT (Pellegrino et al. 2016) avec des résultats très intéressants à l'échelle sub-lobaire. Nous détaillerons avec précision la méthodologie utilisée dans l'article joint à ce travail.

Finalement, plusieurs études (utilisant les différentes méthodologies décrites ci-dessus) ont montré l'intérêt de l'ISE ictale :

- À partir des résultats de sEEG (Megevand et al. 2014 ; Holmes et al. 2010 ; Lu et al. 2012a) et/ou de la zone cérébrale réséquée combinée aux résultats de la chirurgie à 1 an (Staljanssens et al. 2017a, 2017b ; Koren et al. 2018 ; Akdeniz et al. 2016) ;
- En estimant la valeur ajoutée de l'ISE ictale dans le processus pré-chirurgical (Boon et al. 2002 ; Koren et al. 2018) – A-t-elle été à l'origine de changements apportés à la prise en charge diagnostique et thérapeutique et dans quelle mesure ? – ;
- En comparant les résultats obtenus avec la lésion structurelle sur l'IRM cérébrale lorsque présente (Ding et al. 2007 ; Kovac et al. 2014) ;
- À partir des résultats en SPECT ictal (Hallez et al. 2009 ; Yang et al. 2011 ; Habib et al. 2016), notamment en limitant l'espace des sources aux secteurs retrouvés en hyperperfusion ictale SPECT (Bastista Garcia Ramo et al. 2019) ; les résultats ont apporté une plus-value dans les cas de TLE ;
- En comparant les résultats en ISE ictale avec ceux en ISE interictale, à partir des mêmes enregistrements EEG (Sharma et al. 2018 ; Nemtsas et al. 2017) ;
- Une étude récente s'est attachée à enregistrer simultanément EEG/MEG (Plummer et al. 2019) ; dans cette étude, de meilleurs résultats ont été obtenus en EEGhr qu'en MEG, ce qui renforce l'utilité de l'EEGhd dans la localisation de la SOZ.

Il s'agissait dans la plupart des cas d'études de concordance, avec une concordance recherchée à l'échelle sub-lobaire.

À ce jour, seulement 3 études comparant basse et haute résolutions en ISE ictale sont disponibles (*Kuo et al. 2018 ; Staljanssens et al. 2017a ; Lu et al. 2012b*) - dont une en population pédiatrique -, toutes confirmant la supériorité de l'ISEhr dans ce contexte.

IV - Justification de la recherche

En définitive, cette recherche se justifie par le fait que la chirurgie de l'épilepsie est un traitement qui a montré son efficacité, et aussi qu'actuellement l'ISE haute résolution (ISEhr) constitue une technique novatrice, fiable, non invasive et peu onéreuse, et est en mesure de contribuer efficacement à l'amélioration de la prise en charge chirurgicale des épilepsies chez l'enfant, notamment en diminuant le recours à la sEEG et/ou en améliorant le schéma d'implantation des électrodes lorsque celle-ci s'avère nécessaire. À la suite de ce travail de revue de littérature sur l'ISE associé à l'intégration d'une partie des résultats de l'étude prospective IMAE menée au CHU d'Angers au cours du stage de Master 2 de Marie Le Roux, nous nous proposons d'investiguer la place et l'apport de l'ISEhr ictale dans le bilan pré-chirurgical des épilepsies focales réfractaires de l'enfant. Ces données seront comparées à la lésion épileptogène repérée sur l'IRM cérébrale, et aux localisations de source inter-ictales obtenues à partir des mêmes données EEGhr.

V - Étude (article): Source localization of ictal epileptic activity based on high-density 256-channel EEG: a prospective study in children with lesional refractory epilepsy

Marie Le Roux^{1,2}, Gaëlle Milon-Harnois², Matthieu Delion³, Matthieu Labriffe⁴, Josselin Démas², Isabelle Merlet⁵,

Patrick Van Bogaert^{1,2}

¹ Service de Neurologie Pédiatrique, CHU Angers

² Université d'Angers, LARIS - UPRES EA 7315, Angers

³ Service de Neurochirurgie Pédiatrique, CHU Angers

⁴ Service de Neuroradiologie, CHU Angers

⁵ Univ Rennes, Inserm, LTSI - UMR 1099, Rennes

V-1. Summary

Objective: Electrical source imaging (ESI) is a well-established non-invasive approach to localise the EZ in patients undergoing evaluation for epilepsy surgery, especially when based on high-density scalp EEG (HD-EEG) through the use of algorithms to compute source localisation from the patient's own MRI. ESI has, so far, primarily been used on interictal epileptiform discharges (IEDs). Here, focusing on using an affordable protocol in clinical practice, we investigate the added value of ESI derived from ictal discharges to estimate the EZ in lesional paediatric cases.

Methods: We prospectively analysed 3 children admitted for presurgical evaluation. Patients were known to have a lesion on the MRI. 256-channel scalp EEG recordings were interpreted. Artifact-free EEG epochs at ictal onset and IEDs clusters were visually selected for further analyses. ESI derived from HD-EEG was computed on ictal events (iESI) and on each averaged IEDs focus (iiESI). For iESI, wMEM method was used considering the frequency band calculated from the strongest power change captured around seizure onset. Individual head models were used. Anatomic concordance of iESI and iiESI was compared to the epileptogenic lesion (EL).

Results: Median age at inclusion was 8 years (range from 5,5 to 9). Eight ictal recordings and 7 interictal clusters from 3 patients were analysed. One patient had frontal lobe epilepsy and 2 had posterior cortex epilepsy. MRI revealed a focal cortical dysplasia in all cases, including a case of Tuberous Sclerosis Complex. Using wMEM, iESI and EL were fully concordant in 38% and partly concordant in 62%. No discordant solution was found.

Conclusion: iESI based on HD-EEG is feasible in children and brings complementary information to iiESI in focal lesional-related epilepsy. Future research is needed to determine the place of iESI in the presurgical evaluation of focal epilepsy.

Keywords: epilepsy surgery, presurgical assessment, ictal discharges, high-density EEG, Electrical Source Imaging, ictal discharges, paediatric.

SOZ, seizure onset zone ; IED, interictal epileptiform discharge ; IZ, irritative zone; EZ, epileptic zone ; MCD, malformation of cortical development ; FCD, focal cortical dysplasia ; EEG, electroencephalography ; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; sEEG, stereoEEG; HD, high density; ESI, electrical source imaging; iESI, ictal source imaging; iiESI, interictal source imaging; ECD, equivalent current dipole; LD, low density; RD, rhythmic discharge; IS, ictal spike; SNR, signal to noise ratio; MEG, magnetoencephalography; BEM, boundary element method; EL, epileptogenic lesion; ROI, region of interest; TLE, temporal lobe epilepsy; FLE, frontal lobe epilepsy; PCE, posterior cortex epilepsy, TSC, tuberous sclerosis complex; EcoG, electrocorticography.

V-2. Introduction

About 20% of epileptic children are pharmaco-resistant, including 60% of focal epilepsies (1) that are sometimes accessible for surgical resection. Among the main causes of pharmaco-resistant epilepsy are focal cortical dysplasia (FCDs), that are associated with early onset of seizures and high rate of pharmaco-resistance, so that surgical treatment provides the best results to achieve seizure freedom. (2)

The epileptogenic zone (EZ) is the anatomical conceptual zone sufficient to generate seizures, and whose resection leads to cessation of seizures. (3) Correct localization of this zone is required for successful presurgical evaluation. Nowadays, commonly used non-invasive methods aimed to estimate this location include video-electroencephalography (EEG) recording, anatomical Magnetic Resonance Imaging (MRI), Positron emission tomography (PET) and neuropsychological examination.

Because the poor spatial resolution of EEG related to the limited number of electrodes, and the fact that neuronal activity is distorted when propagating through different tissues before reaching the scalp electrodes, visual inspection of scalp EEG is often insufficient to accurately estimate the EZ. In many cases, invasive evaluation by intracranial-EEG recordings (sEEG) remains to completely remove the EZ with maximal preservation of eloquent

cortex. However, the invasive character, the limited availability and the high cost of this technique are limits for routine use.

In recent decades, non-invasive methods for localising the EZ have been developed. Electric Source Imaging (ESI) is an electrophysiological technique to non-invasively localize epileptogenic brain regions. By reconstructing the electric potentials as identified by EEG, locations of underlying source currents are estimated and subsequently co-registered with structural imaging. ESI is often based on IEDs (iiESI), but may not be sufficient for guiding neurosurgical resection in many patients as IEDs may stem from multiple foci, even when there is a unique EZ. (3,4–7) In these cases, it seems necessary to record representative seizures to localize the seizure onset zone (SOZ). However, despite a decline of several years since the first trials (8,9), ictal ESI (iESI) is still a limited open field. Limitations for research are related to rapid propagation of seizures, muscle artifacts, and difficulties to record seizures in short time recording sessions. (10) iESI has initially been mainly performed applying the Equivalent Current Dipole (ECD) technique (8,9,11) which assumes spatially restricted generators. Considering the limitations described above, a few studies focused on distributed methods, consisting of a large number of dipolar sources distributed along the cortical surface. (12–17)

Standard scalp EEG involves the placement of only 16–21 electrodes (low-density, LD-EEG), and thus shows poor spatial resolution. This issue can be solved by the use of high-density EEG (HD-EEG) involving from 64 up to 256 electrodes, that results in markedly improved spatial resolution. (6,14)

This study, performed in paediatric population, aims at extending previous findings. We hypothesize that iESI, based on the ictal onset from a 256-channel scalp EEG recording – and using an affordable and comprehensive protocol for source localization-, could contribute to non-invasively localize the SOZ. We first evaluated and compared iESI results classified according to the morphology of the ictal pattern with the MRI presumed lesion. In a second step, localization of iESI was compared to iiESI.

V-3. Methods

V-3.1. Patients

We prospectively included 3 patients with focal drug resistant epilepsy related to a cerebral lesion in Department of Paediatric Neurology, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France between May and July 2020. Patients first underwent a presurgical evaluation including careful history taking, neurologic examination, video-EEG

recording of seizure, anatomic MRI and neuropsychological evaluation, as well as PET scan with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG). Each case was discussed in interdisciplinary case conference.

Inclusion criteria were (1) age < 18 years, (2) Pharmacologic-resistant focal epilepsy, (3) Frequent seizures (at least 1 per day), and (3) MRI suggesting a stable lesion.

Concerning the presumed aetiology, it was determinate based on the MRI findings and classified into: (1) MCD, above all including FCD, (2) hippocampal sclerosis and other atrophy and (3) infection sequels and others causes of fixed lesions.

V-3.2. MRI acquisition

To compute the forward model, we used a head model based on the individual patient's anatomical T1-weighted 3D MRI, performed using a 1,5 T MR scanner [Siemens Aera, 156 slices, 232x256 matrix, TE (echo time) 4,34ms, TR (repetition time) 2100ms] or a 3 T MR scanner [Siemens Skyra, 150 slices, 232x288 matrix, TE 3,33ms, TR 2000ms].

V-3.3. HD-EEG acquisition

Acquisition

The HD-EEG was recorded with 256 electrodes using the Geodesic Sensor Net, Net Amp GES 400 series (Electrical Geodesic, Inc., Eugene, OR, U.S.A.) with interconnected electrodes and the Cz electrode as a reference. Long term monitoring sensor nets were used to obtain high-quality data during up to 24 hours. The net was carefully adjusted so that Fpz, Cz, Pz and the pre-auricular points were correctly placed according to the international 10/10 system. Then we filled in each electrode with *Elefix*® paste. The localization of the 256 electrodes and the three fiducials (nasion, right and left tragi) was performed prior to acquisition with a three-dimensional digitizer system (3Space Fastrak; Polhemus, Colchester, VT, U.S.A.). Electrode-skin impedances were maintained at <50 K Ω . The sampling rate of the acquisitions was 1 kHz. High pass filter was 0,1Hz.

Approximately 24 hours of continuous HD-EEG combined with video were recorded for all patients. At the end of the recordings, patients were investigated at resting state with regular alternance of eyes closed and eyes open and 3 minutes of hyperventilation were performed.

No anti-epileptic drug tapering was needed to obtain seizures.

HD-EEG data from consecutive patients were analysed prospectively, as part of their clinical workup.

Seizure Selection and Analysis

A seizure is defined as a sudden change of "activity that is distinct from the preceding background, followed by an evolution of this activity in both frequency and amplitude". (19) Thus, seizures were marked at the earliest clear change from the background activity. (20), Seizures were selected for iESI analysis according to the following criteria: (1) ability of drawing up electroclinical correlations (seizure with patient out of video camera field excluded), (2) absence of important artifacts. Each selected seizure was visually analysed by two epileptologists (P.VB, M.LR) using traditional referential monopolar or bipolar montages. Ictal discharges were marked and classified according to four morphological patterns adapted from those proposed by *Foldvary et al.* (11): (1) ictal spike (IS); (2) rhythmic discharge (RD) > 13 Hz; (3) RD < 13 Hz and (4) flattening. We excluded seizures obscured by artifacts from further analysis.

IEDs Detection and Analysis

Approximatively 1,5 hours were selected for iiESI after careful visual analysis of the full recording according to the following criteria: (1) absence of co-occurring artifacts (muscle, eye movements, blinks, or electrocardiographic artifacts), (2) monomorphic interictal epileptiform discharges (IEDs) representative of all IEDs types, and (3) analysis of only the first spike for very close consecutive spikes. Interictal spikes (< 70 ms) and sharp waves (< 200 ms) were visually identified and marked by two epileptologists (P.VB and M.LR) according to the following established criteria based on a report of the commission of terminology (21) : (1) paroxysmal occurrence, (2) abrupt change in polarity, (3) duration < 200 ms, and (4) scalp topography consistent with a physiologic field. Temporal windows of analysis (500 ms) were defined around the IED and marked at the time of maximal negativity on the electrode trace with the highest amplitude, corresponding to the peak. Signal-to-noise ratio (SNR) was > 3. Clusters were categorized according to their respective topography and morphology (2 to 3 IED types per patient) and were averaged from 9 to 126 single IEDs.

V-3.4. Anatomical MRI and Forward Model

The head model for the EEG source imaging was built from the individual anatomy of each patient. To construct a realistic head model for each subject, the individual MRI was segmented using the Freesurfer software, using a T1W MPRAGE sequence.(22) The 3D individual anatomical MRI, the skin and cortical surfaces from the gray-white matter interface were imported into the Brainstorm software, where subsequent processing was performed. (23) The forward model was computed applying OpenMEEG BEM (24) and more specifically its implementation in

Brainstorm, using an individual three-layer (inner-skull, outer-skull, and skin) Bound Elementary Method (BEM) model for EEG (conductivity: brain 0.33 S/m, skull 0.0165 S/m, and skin 0.33 S/m; brain-to-skull ratio: 1/20) (25).

V-3.5. Pre-processing

Offline data pre-processing was performed using Brainstorm software (23) and included: DC removal, "bad" channels removal (visually defined on EGI net station review), EEG re-reference to average, a band pass filter ranged from 1 to 100 Hz and a 50Hz Notch filter. No noise modelling was applied.

V-3.6. Inverse solution

iiESI

For iiESI, EEG data were imported into Brainstorm as continuous file and a 2s baseline was chosen from the background. Then, the signal was segmented (500 ms around the peak, 0 ms being the spike peak). The inverse problem was solved on averaged spike signals by applying three different distributed methods. First, we computed the coherent Maximum entropy on the Mean (cMEM), a method that has been carefully evaluated for its ability to recover the location and the spatial extent of spike sources (26). This process allows localizing EEG or Magnetoencephalography (MEG) data in the time domain and is particularly appropriate to provide source localization at the spikes peak. The second method processed on averaged spikes was the Minimum Norm Estimate (MNE) which chooses the minimum energy solution. (27) Finally, Low-Resolution Electromagnetic Tomography (sLORETA) was applied on the data. (28) This technique provides the solution with maximum spatial smoothness using a discrete Laplacian operator. To avoid some of the noisy and discontinuous features in the current map, unconstrained dipole orientation was applied.

iESI

The whole procedure of iESI aimed at localizing changes of oscillatory patterns occurring in a specific frequency band, mainly focusing on the seizure onset. Each seizure was analysed separately.

As proposed by *Pellegrino et al.* (29), the analysis was concentrated on a time window ranging between -3 s and +5 s around the onset, considering the seizure onset as 0 s. This permits to accurate time-frequency decomposition of the signal of interest while avoiding border effects. When propagation was identified, the earliest segment with stable voltage distribution was analysed, at least corresponding to 3 s after the onset.

The pipeline used from time-frequency decomposition to source localization in this study was close to the one suggested by *Pellegrino et al.* (29) and detailed in *Figure 1*.

Step 1: Selection of the time-frequency range of interest. After importing the data in Brainstorm, we used a Morlet transformation to compute a time frequency decomposition in a frequency window ranging from 2 Hz to 100 Hz and with a frequency resolution of 1 Hz along the full-time window. The time-frequency decomposition of all sensors was displayed in a 2D layout for visual inspection. The purpose of this first step was to: (1) check and possibly refine the time of seizure onset; (2) identify possible artifacts in other frequency bands and filter them out using a band-pass filter before applying source localization; (3) select the frequency band to consider for the ictal source imaging at the onset.

Step 2: Source imaging within the selected frequency band of interest. After identifying the frequency band of interest, we used a new distributed source localization approach, the wavelet-based Maximum Entropy on the Mean (wMEM) algorithm (30) to compute the inverse solution within the -3s to 5s time window. A 2s baseline was applied, between -3s and -1s. wMEM is a time-frequency based extension of cMEM method used for iiESI. wMEM applies a discrete wavelet transformation which decomposes the signal into time-frequency boxes. Only the time-frequency boxes with the highest energy were selected before applying source localization. Unconstrained MNE was also performed for comparison purpose.

Step 3: Summarizing spatiotemporal patterns of seizure onset. To localise the SOZ, it remains necessary to select the main spatial pattern of the ictal oscillations at seizure onset. To do so, we considered a narrow time window around seizure onset and averaged the following spatio-temporal map band in time: [-1s ; 0s], [0s ; 1s], [1s ; 2s], [2s ; 3s]. Considering the peak of the ictal rhythmic activity, the averaged time window [0 s ; 1 s] was selected. (9,31)

V-3.7. Definition of the SOZ and IZ

We considered that the SOZ was the epileptogenic lesion (EL) defined on the basis of MRI lesions because sEEG was not available (3,12,31,32). The irritative zone (IZ) was defined as the iiESI results estimated at the peak of the averaged spike. (25)

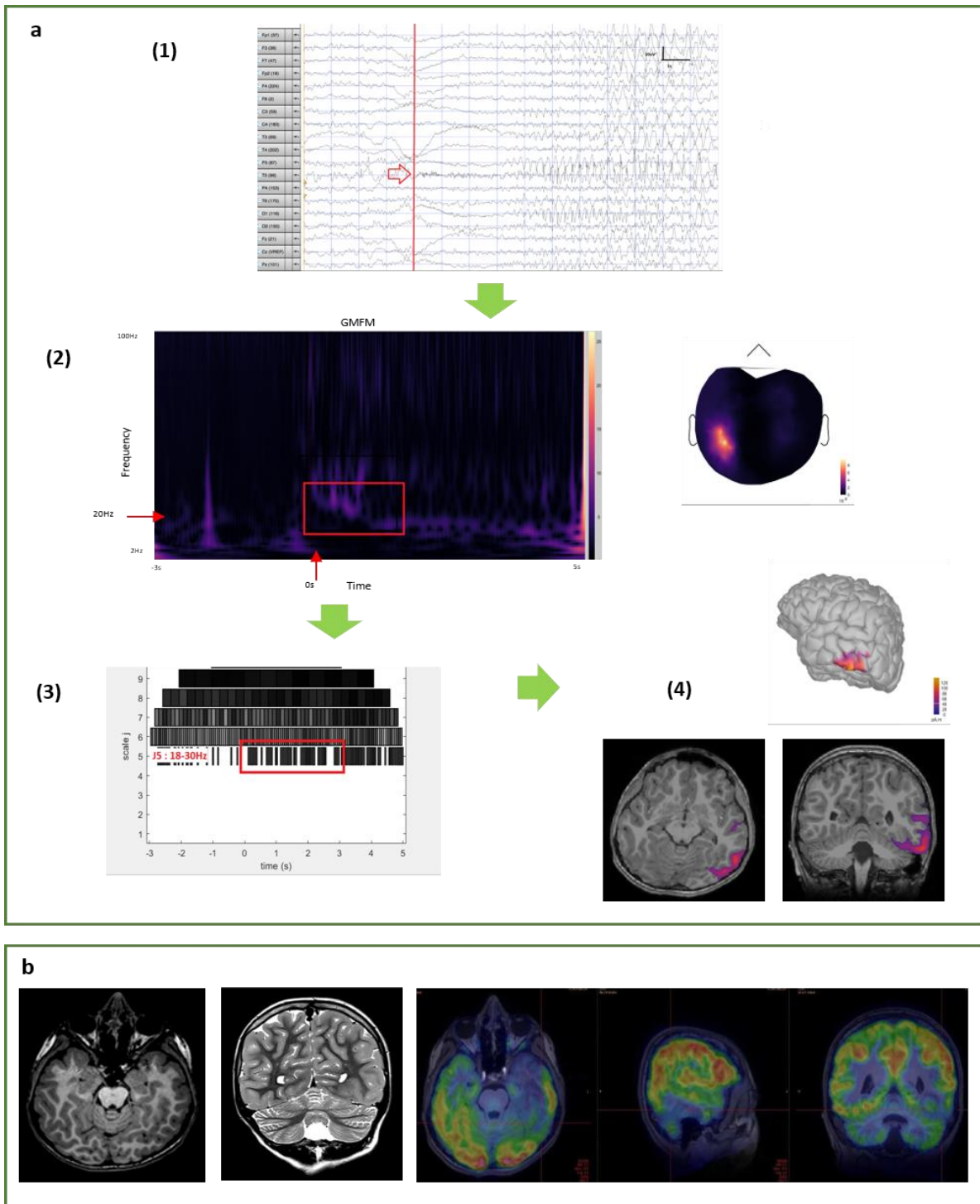


Figure 1: Proposed pipeline for SOZ identification from ictal HD-EEG recordings highlighted with a case.

Case 2, a 8-year-old girl, suffered from focal epilepsy since the age of 2 months. She became drug-resistant. The EEG showed a left temporo-occipital focus. **a.** (1) Clinical identification of the seizure onset (red arrow) on long term 256-channel scalp recording. Selection of a -3s to 5s time window. (2) Morlet time-frequency decomposition for the identification of the frequency band of interest (18-30Hz in this case, red square) on the maximal amplitude electrode, here corresponding to channel N°96. The 2D sensor cap corresponds to the power frequency spectrum performed at 20Hz. (3) The discrete wavelet transformation using wMEM method, applied on the -3s to 5s time-window, 0s being the SOZ. Each square corresponds to a frequency band and time window. A 2s period baseline is considered (-3s ; -1s). (4) wMEM returns considering J5 spatial map, as identified on (2). To consider most of the onset of ictal activity, the averaging time window around the onset [0 s ; 1 s] is selected. For more details, refer to *Pellegrino et al. 2016* and Methods. GMFM, global mean field magnitude. **b.** High-resolution 3T MRI showed a FCD across the left lateral temporo-occipital gyrus and interictal PET FDG indicated left postero-lateral temporal hypometabolism. From the left to the right : T1 sequence; T2 sequence, fusion PET/MRI slices. The right side of the brain corresponds to the left side of the figure.

V-3.8. Validation of estimated EZ

iESI and iiESI estimated EZ at a sublobar level.

The maximum amplitude of the source was considered. For validation, results were compared to the MRI EL. The sublobar localization of the presumed EZ according to iESI focus was consensually classified following 17 cortical Regions of interest (ROIs) by hemisphere. (25,33) (Figure 2).

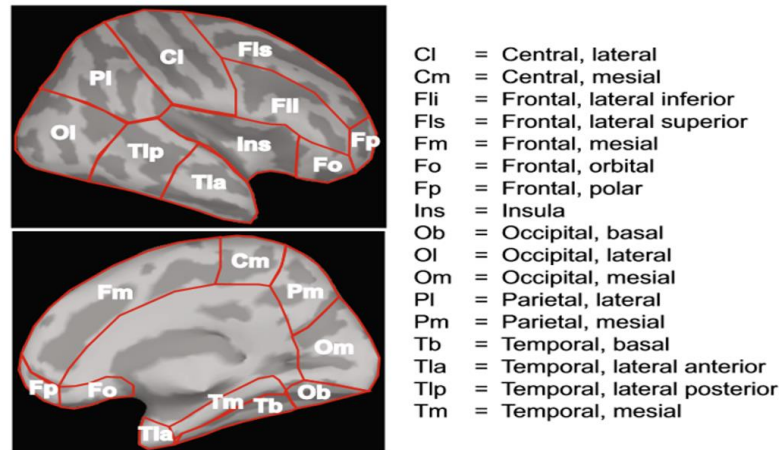


Figure 2 : Sublobar regions of interest (ROIs).

Seventeen ROIs according to *Heers et al. (2016)* used to visually define concordance between ictal source localization, interictal source localization and the epileptogenic lesion.

Following the method proposed by *Rikir et al. (34)*, the iESI estimated EL sublobar concordance was assessed and classified as fully concordant (1), partly concordant (2), or discordant (3) for each patient. Full concordance corresponded to a complete matching between ESI and EL sublobar localizations. Partial concordance corresponded with a partial matching between ESI and EL sublobar localizations including three different conditions: (i) ESI pointed to the full EL as well as to additional sublobar localizations ($ESI > EL$); (ii) ESI pointed only to some EL sublobar localizations ($ESI < EL$); (iii) ESI pointed to some EL sublobar localizations and to additional localizations outside the EL ($ESI > < EL$). ESI and EL were considered discordant if they had no common sublobar localization.

Finally, we apply the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates on the maximum amplitude of the ictal source for each seizure to confirm that they were included into the EL.

Comparison of iESI and iiESI sublobar concordance.

Each IEDs foci and seizures were enrolled separately and compared. Concordance was considered in case of full ou partial concordance of at least one IEDs focus with EL.

V-3.9. Ethics

The Human Research Ethics Committee of Angers Hospital approved the study (Project No. 2019/73). All legal guardians of the participants provided written informed consent.

V-4. Results

V-4.1. Patients

We recruited 3 patients (3 females) with median age of 8 years at inclusion (range 5,5 to 9y). One patient suffered from a frontal lobe epilepsy (FLE), and two from a posterior cortex epilepsy (PCE), arising from the occipitotemporal or parietal regions. MRI showed a lesion in all cases, suggestive of FCD, including a case of Tuberous Sclerosis Complex (TSC). In the case of TSC, there were several lesions due to multiple tubers. Clinical, imaging, and electroencephalographic characteristics for each individual are detailed in *Table 1*.

Table 1 : Patients' characteristics.

Patient	Gender	Age at the time of the study (y)	Epilepsy duration (y)	Seizure frequency	Initial ictal symptoms	Anatomical MRI	Interictal PET	Last interictal neuropsychological exam	Localization of epilepsy	International 10/20 long term EEG video		256 channels HD-EEG	
										Ictal	Interictal	Ictal	Interictal
1	F	5.5	3	Multiple daily	Left eye version +/- transient amaurosis or scotoma	Right occipital inferior gyrus FCD	Right posterior hemisphere hypometabolism, with occipital predominance	Elements of attentional deficit, deficit in spatial processing and graphism	PCE	Dominant channels: T6-O2	IEDs types : T6-O2	Dominant channels: 170-150 (T6-O2) ; No of seizures : 6	IEDs types :T6-O2, P4
2	F	8	8	Multiple daily	Fear, speech arrest, left eye version	Left lateral temporo-occipital FCD	Left postero-lateral temporal hypometabolism	Elements of executive dysfunction and verbal desinhibition, recovery deficit in episodic memory, moderate lack of lexicon access and word recognition	PCE	Dominant channels : T5 - O1	IEDs types : T5-O1	Dominant channels: 96 (T5) ; No of seizures : 4	IEDs types : T5-O1, F7
3	F	9	9	Multiple daily	Motor restlessness, automatisms and vocalizations	Left frontal medial FCD	NA	Deficits in executive, instrumental and grapho-motor functions, working memory and social cognition	FLE	Dominant channels: Fz-Cz	IEDs types : P3, Cz, O1	Dominant channel: 37 (Fp1). No of seizure : 1	IEDs types : P3, Pz, O1

F, female; FCD, focal cortical dysplasia; MRI, Magnetic Resonance Imaging; PET, Positron Emission Tomography; PCE, posterior cortex epilepsy; FLE, frontal lobe epilepsy; TLE, temporal lobe epilepsy; IED, interictal epileptiform discharge; No, number; NA, not available.

V-4.2. Ictal EEG patterns

All seizures but 3 were selected, corresponding to 8 seizures. Number of analysed seizures per patient were: 4 in case 1, 3 in case 2 and one in case 3. In 88% (n=7), ictal EEG event occurred before the first clinical signs. Concerning the ictal discharge classification, 88% (n=7) corresponded to RD>13 Hz (2), and 12% (n=1) to RD<13Hz (3). Neither IS nor flattening rhythm were observed during ictal recordings. Thus, frequency analysis was mostly carried out using beta frequency range.

V-4.3. iESI results and reproducibility

Sublobar classification for each seizure in averaged time band are summarized in *Table 2*.

When wMEM was applied, iESI and EL were fully concordant in four seizures (50%) and partly concordant in the four remaining seizures (50%). Among the partly concordant cases: iESI was entirely included into the EL in the four seizures ($iESL < EL$). No discordant case was observed.

When MNE was applied, iESI and EL were fully concordant in one seizure (12%), partly concordant in four seizures (50%), and discordant in three seizures (38%). Among the partly concordant cases: iESI was entirely included into the EL in three seizures ($iESL < EL$) and iESI and EL partially overlapped in the remaining one ($iESI > EL$).

In 2 cases (1 and 2), more than one seizure was analysed, which allowed us to evaluate the reliability of our method to localize the SOZ. Using wMEM, iESI maximum was concordant across seizures: fully concordant in three seizures out of four in case 1 (75%), the remaining seizure corresponding to partial concordance with others. For case 2, full concordance was found across all seizures ($n=3$, 100%). Using MNE, partial concordance (50% in case 1 and 66% in case 2) or discordance (50% in case 1 and 33% in case 2) were observed.

The MNI coordinates system was applied for the maximum amplitude of the ictal source using wMEM (for time range [0s;1s]), and it has been found that all but one iESI sources were concordant with the EL. (*Table 2 and Annexe 2*)

Patient 3 had several tubers in the left frontal medial and fronto-polar lobes and the SOZ was found in the left fronto-polar region.

Table 2 : Ictal source localization results.

Patient	Seizure			wMEM (sublobar level)	MNE (sublobar level)	SOZ = EL	Concordance with SOZ (EL) (sublobar level)		Concordance with SOZ (EL) (MNI coordinates - wMEM)
	Number	Pattern	Time range				wMEM	MNE	
1	1	Fast paroxysmal activity (2)	[-1s;-0s]	Right OI	Bilateral Oli	Right occipital inferior gyrus FCD = Right OI	1	3	1
			[0s;1s]	Right OI	Left Tlp				
			[1s;2s]	Invalid scale	Left Tm				
			[2s;3s]	Invalid scale	Left Fm & Tm				
	2	Fast paroxysmal activity (2)	[-1s;-0s]	Right OI	Left Tla & Tm		1	1	1
			[0s;1s]	Right OI	Right OI				
			[1s;2s]	Right OI & Tlp	Right Tlp				
			[2s;3s]	Right OI	Right Tla				
	3	Fast paroxysmal activity (2)	[-1s;-0s]	Right OI	Right Tla		1	3	1
			[0s;1s]	Right OI	Right Tla				
			[1s;2s]	Right OI	Right Fli				
			[2s;3s]	Right OI & Tlp	Left Fp				
	4	Slow rhythmic discharge (3)	[-1s;-0s]	Right OI	Left Tla		1	2 (IESI<EL)	1
			[0s;1s]	Right OI	Right OI & left Tla				
			[1s;2s]	Right OI	Right OI & left Tla				
			[2s;3s]	Right OI & Tlp	Left Tlp				
2	1	Fast paroxysmal activity (2)	[-1s;-0s]	Left Tlp	Right OI	Left temporo-occipital lateral gyrus FCD = left Tlp & Tb	2 (IESI<EL)	3	1
			[0s;1s]	Left Tlp	Right OI				
			[1s;2s]	Bilateral CI	Left Tlp				
			[2s;3s]	Left Tlp & Ins	Right OI				
	2	Fast paroxysmal activity (2)	[-1s;-0s]	Left Tlp & Ins	Left Tlp		2 (IESI<EL)	2 (IESI<EL)	1
			[0s;1s]	Left Tlp	Left Tlp				
			[1s;2s]	Left Tlp & left OI	Left Tlp				
			[2s;3s]	Left Tlp & left OI	Left Tla & Tb				
	3	Fast paroxysmal activity (2)	[-1s;-0s]	Left Tlp & OI	Left Tla		2 (IESI<EL)	2 (IESI<EL)	1
			[0s;1s]	Left Tlp	Left Tlp				
			[1s;2s]	left Fli & Tla	Left Tla & Tb				
			[2s;3s]	Left Fli	Left Fli				
3	1	Fast paroxysmal activity (2)	[-1s;-0s]	Left Fp	Left Fp	Left frontal medial FCD = left Fm & Fp	2 (IESI<EL)	2 (IESI<EL)	2
			[0s;1s]	Left Fp	Left Fp				
			[1s;2s]	Left Fli & OI	Left Fp				
			[2s;3s]	Right PI & OI	Left Fp				

SOZ, seizure onset zone; EL, epileptogenic lesion; FCD, focal cortical dysplasia. Refers to Methods for definition of *Foldvary et al.* classification (2) & (3). Concordance was assessed and classified as : 1 : Full concordance, 2 : partial concordance, 3 discordance. For more details, refer to Methods.

V-4.4. iiESI results

Sublobar classification for each average IEDs focus and concordance data are detailed in *Table 3*.

In all cases, the interictal analysis provided more than one IEDs focus due to the existence of more than one type of spikes.

Table 3 : Interictal source localization results.

Patient	IEDs focus	cMEM	MNE	sLORETA	SOZ = EL	Concordance with SOZ (EL)		
		IZ (sublobar level)	IZ (sublobar level)	IZ (sublobar level)		cMEM	MNE	sLORETA
1	1	Right OI	Right OI	Right OI	Right occipital inferior gyrus FCD = Right OI	1	1	1
	2	Right CI	Right CI	Right CI		3	3	3
2	1	Left Tlp	Left Tlp & Tb	Left Tlp & Tb	Left temporo-occipital lateral gyrus FCD = left Tlp & Tb	2 (iiESI<EL)	1	1
	2	Left Tla	Left Tla & Tb	Left Tla, Tb & Tm		3	3	3
3	1	Left CI	Left CI	Left CI	Left frontal medial FCD = left Fm & Fp	3	3	3
	2	Left Tla	Left Tla	Left CI		3	3	3
	3	Left OI	Left OI	Left PI		3	3	3

SOZ, seizure onset zone; EL, epileptogenic lesion; FCD, focal cortical dysplasia. Concordance was assessed and classified as : 1 : Full concordance, 2 : partial concordance, 3 discordance. For more details, refer to Methods.

V-4.5. iESI and iiESI comparison

iESI and iiESI were fully concordant in all seizures (n=4) for case 1 (*Figure 3*), and partially concordant for all seizures of case 2 (n=3); in this case iESI was entirely included into iiESI (iESI<iiESI). Case 3 suffered from TSC and had several bilateral FCD, corresponding to different IEDs foci. However, no foci were detected around the SOZ, localized in the left frontal medial region. Thus, in this case, iESI improved the EZ localization compared to iiESI. (*Supplementary Material S1, cf Annexe 1*).

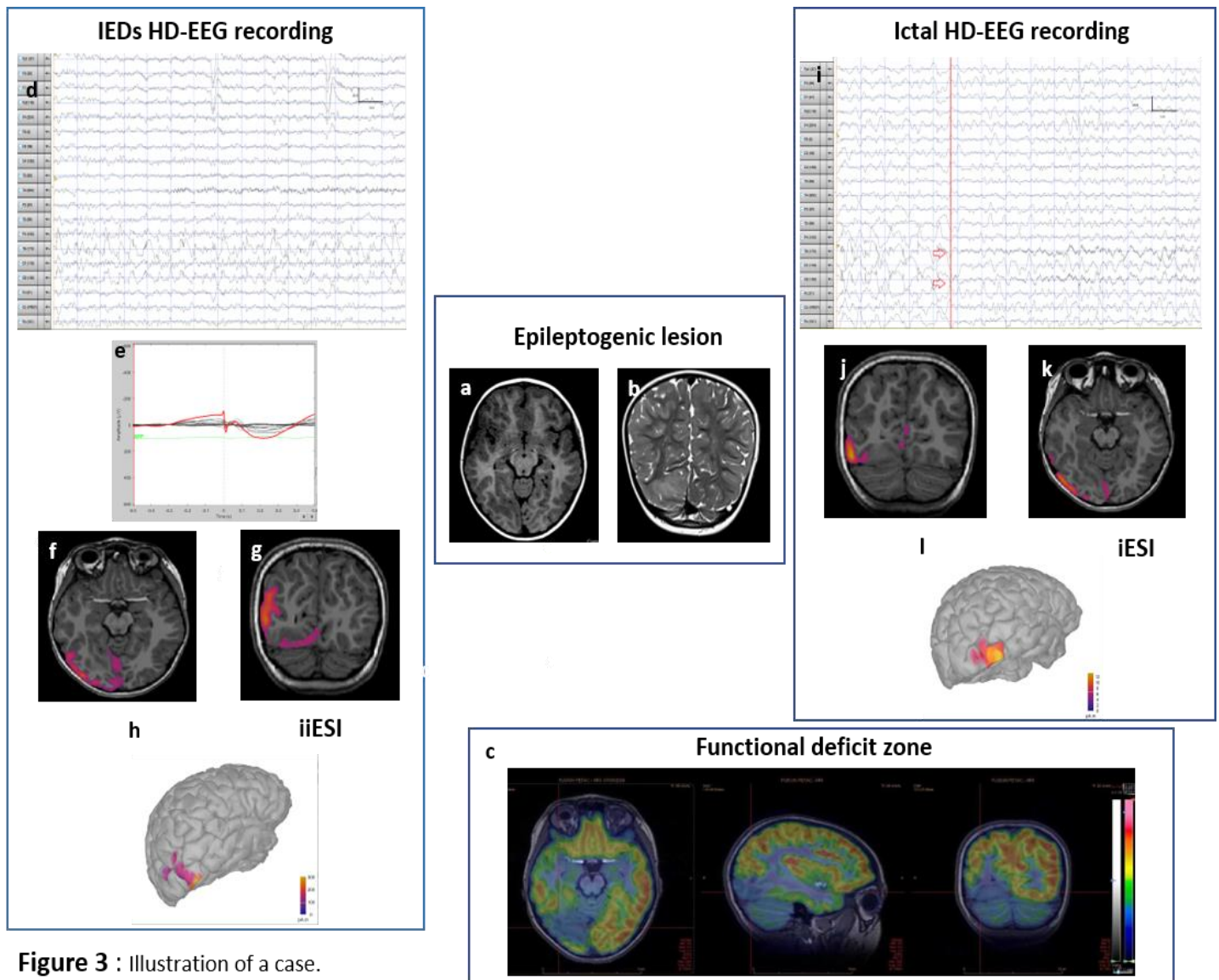


Figure 3 : Illustration of a case.

Case 1, a 5.5-year-old right-handed girl, suffered from intractable, focal epilepsy since the age of 2.5 years. Clinically, she presented with left eye version, sometimes accompanied by transient amaurosis or scotoma. Secondary generalisation had never occurred. No clear postictal phase was detected. The seizures exhibited a frequency of up to 5 per day. The patient had been born at term after an unremarkable pregnancy. Early psychomotor development was normal. Neurological examination revealed no focal neurological abnormalities. Based on initial neuropsychological evaluation at the age of 5 years, the girl was described as normally intelligent, but elements of attentional deficit were found, among other a certain distractibility. Additionally, she presented difficulties in spatial processing, including graphism dysfunction. Seizure control with various antiepileptic drug combinations, including levetiracetam, valproate, vigabatrin, carbamazepine and lamotrigine, were not successful and she was referred for presurgical assessment. The EEG showed an active right temporo-occipital focus. High-resolution 3T MRI showed a focal cortical dysplasia across the right occipital gyrus (a,b). Interictal PET indicated an extended hypometabolism over the right posterior hemisphere including the parietal lobe, but predominant on the occipital lobe (c). The long term 256-channel scalp recording identified that all seizures occurred in the right occipital lobe and a dominant interictal focus was found, localized to the right temporo-occipital region with continuous spike-waves (d). After co-registration of the interictal (f-h) and the ictal (j-l) ESI to the patient's MRI, fully concordant results were obtained in both cases. Apart, examining her visual field had been difficult given her young age. Pharmaco-resistance was well documented and all non-invasive presurgical exams, including ESI, were concordant, thus the indication for surgical treatment without intracranial monitoring remained a consideration.

Pre-operative MRI. (a) T1 sequence; (b) T2 sequence. (c) Fusion PET/MRI slices. The right side of the brain corresponds to the left side of the figure. iESI was performed using wMEM, and iiESI using cMEM on averaged spikes (e) (refers to Methods for definition of wMEM and cMEM).

V-5. Discussion

We show here that long-term 256-channel scalp EEG monitoring over a period of 24 hours in order to record seizures is feasible in children with pharmaco-resistant lesional focal epilepsy and may provide non-redundant and clinically useful information in analysing ictal data.

Indeed, our results strongly suggest that iESI correctly localized the EZ, with all cortical sources of seizures found fully or partially concordant, associated to reproducibility across seizures for the same subject. Our 3 patients had FCD and all presented an ictal pattern characterized by a $RD > 13$ Hz. This pattern was previously described by *Rikir et al.* (35) in patients with FCD and seems to be particularly suitable for source localization studies. Moreover, most of the seizures analysed in our cohort occurred during sleep, simplifying analyses by minimizing high frequently noises thus increasing the SNR. (36)

The comparison of iESI and iiESI confirmed that the IZ is another good surrogate marker for the SOZ, in line with literature data. (4) However, iiESI has some limitations for localizing the EZ. First, the EZ is estimated by localizing the dominant spike-cluster. (4,6,37) However, this choice is not always evident and could be ambiguous, even taking into account clinical data. (38) Moreover, in cases with complex epileptic networks with multifocal IEDs focus, the IZ might be distorted. (37) Second, it may happen that no IEDs are recordable from the EZ. This is particularly frequent in patients with seizures starting from the medial frontal region (39), as illustrated in patient 3 of this cohort, in whom iESI but not iiESI correctly identified the EZ. This suggests that both interictal and ictal findings are complementary in presurgical work-up, (35,40) and might reduce the need to invasive EEG recordings when concordant.

Despite the clear clinical relevance of localizing ictal patterns, only few studies investigated the utility of ESI in this context. Ictal electro-magnetic source imaging is challenging because records are usually performed on short time periods, precluding the chances to record seizures, and because the ictal discharges may change with time in localization and frequency together with the seizure propagation, may be obscured by movement artefacts related to the seizure, and may overlap with background brain oscillations. (28,41) Most studies used LD-ESI (15,31) and focused on TLE in adults. (11,40,42) We found only one HD-EEG ictal study performed in a paediatric population. (14) This study included 9 patients captured with a 64-channel EEG. A dynamic seizure imaging approach was applied to draw the continuous change of ictal activity (43). It consists in a temporal-spectral decomposition of ictal activity and a recombination of the components in the source domain to form spatiotemporal imaging. Then, the inverse problem was performed using unconstrained MNE method. Comparison

to the SOZ identified by sEEG and post-surgical MRI showed good location in 7 of the 9 cases. Because solving the inverse problem on discrete EEG time instants as expected by various source localization techniques (moving dipole, rotating dipole, MUSIC, LORETA, sLORETA and MNE) (9,11-13,17,35,44) seems insufficient when used in insolation, dynamic approaches have been developed to decompose the ictal signal upstream. We chose here to apply the wMEM method, a dynamic approach that is considered as the best localizing method for ictal oscillatory patterns, (28) thus providing a rhythmic imaging approach which recover the spatial extent of sources among the cortex. wMEM offers the possibility to study the spatiotemporal evolution of the generators of ictal patterns in different frequency bands by applying a discrete wavelet transform of the data. (25,29) These trends were widely confirmed in our series. Averaging the entire seizures to increase the SNR, as currently made for IEDs, is not an option, as patterns and frequency domains are widely varying from one seizure to another in the same patient. However, averaging the peaks of the ictal rhythmic activity within the short-onset epochs seem is possible, as shown in this study. Some spectral analysis have also been used, and some authors chosen to apply a restricted non-causal filter between 1Hz (40) to 20Hz (30) around the main frequency of the predominant ictal rhythm identified at seizure onset. As discussed above, some "cleaning EEG data" algorithms have been developed, consisting in decomposing seizure activity into independent components analysis (ICA) or into principal component analysis (PCA) to select the relevant component by divided EEG activity into specific spatial and temporal signatures (14,16,40,42,45,46). The risk of these methods is the loss of important information, making its application complicated in common practice.

Despite its increasing use for presurgical evaluation, harmonization of practices seems necessary for the analysis of interictal scalp EEG with ESI. (4,6,9,37) For instance, the ictal component and IEDs selection techniques are highly dependent on experimenter's judgment. Semi-automatic or automatic methods have recently been developed to overcome this limitation, applying ESI either on the best ictal component (using the ictal rhythm frequency) (47), or in the averaged detected spikes (34,38). Another issue is the time-point of IEDs considered for the analysis, that needs to be fixed by physicians between IEDs rising phase or peak. IEDs rising phase (50% to the peak) have been presumed to depict the EZ more reliably. (6,9) However, similar results were observed for studies testing these two phases (38) using a source localization method able to recover the location and the spatial extent of spike sources like cMEM method. (24,25) Additionally, it still remains debated whether dipolar or distributed methods show the best results. (48) In our cohort, we applied iiESI on IEDs at their peak, and used three distributed method, linear (MNE, sLORETA) or not (cMEM). We found globally similar results.

Importantly, it is now well-established that increasing the number of electrodes is of critical importance for ESI accuracy. (6,14) Thus, data from the 256-channel recordings provide not only better spatial resolution but also better electrode coverage of the cheek and the neck, allowing for more accurate characterization of the activity originating from the basal brain. (44) However, until recently, HD-ESI was judged too cumbersome for routine applications, explaining the lack of studies that are interested in them. (4,6,53,40,44) Thanks to technical progress leading it more affordable, this trend is going to change, even if complete clinical integration across all epilepsy surgery centers has not been established yet.(49)

The strengths of our study were the prospective design, the use of a 256-channel HD-EEG device, the application of a uniform ESI methodology with realistic head models in all patients using individual MRI and head points digitalisation of the electrodes to increase source localization validity (6,50), and its occurrence in a paediatric population, where ictal studies are scarce (14,51–53). This study also suffers of limitations. First, it included a limited number of patients with quite similar types of ictal patterns. Second, we assumed the SOZ as the EL, which is not the Gold Standard for localizing the EZ. Indeed, intracranial EEG, using Electrocorticography (ECoG) and/or depth electrodes (sEEG), is usually regarded as the gold standard for the identification of the SOZ. However, sEEG has also limitations because its spatial sampling, i.e. the areas of the brain recorded by intracranial electrodes, is always partial, limited by the number of electrodes that can be implanted, and by the limited "field of view" of each electrode with spatial resolution of 5–10 mm, so that the EZ may be missed. The outcome after surgery is another parameter frequently used to evaluate the accuracy of a particular method of localization. Indeed, post-op freedom for seizure provides the best evidence that the EZ was removed but has also limitations to define the SOZ because the borders of the surgical resection usually extend beyond the SOZ.

V-6. Conclusion

In the context of presurgical evaluation of pharmaco-resistant focal epilepsy, there is no single method that can localize the EZ in all cases, making a comprehensive multimodal workup mandatory. Amongst the most recent methods available, we show here that long-term HD-EEG to record seizures is feasible in children, and that iESI based on HD-EEG provides correct solutions in most patients. Therefore, iESI may be of significant help in locating ictal sources in challenging cases, which should improve presurgical planning by either reducing the need for sEEG, or guiding more accurately the placement of depth electrodes when necessary. Prospective studies in larger samples are required to confirm and extend these findings.

Declarations of interest: none.

V-7. References

1. Kadish NE, Bast T, Reuner G, Wagner K, Mayer H, Schubert-Bast S, et al. Epilepsy Surgery in the First 3 Years of Life: Predictors of Seizure Freedom and Cognitive Development. *Neurosurgery*. aug 2018
2. Chang EF, Wang DD, Barkovich AJ, Tihan T, Auguste KI, Sullivan JE, et al. Predictors of seizure freedom after surgery for malformations of cortical development. *Annals of Neurology*. july 2011;70(1):151-62.
3. Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001.
4. Megevand P, Spinelli L, Genetti M, Brodbeck V, Momjian S, Schaller K, et al. Electric source imaging of interictal activity accurately localises the seizure onset zone. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. jan 2014;85(1):38-43.
5. Knowlton RC, Elgavish R, Howell J, Blount J, Burneo JG, Faught E, et al. Magnetic source imaging versus intracranial electroencephalogram in epilepsy surgery: A prospective study. *Annals of Neurology*. may 2006;59(5):835-42.
6. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, Vargas M-I, Vulliemmoz S, et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain*. oct 2011;134(10):2887-97.
7. Kaiboriboon K, Lüders HO, Hamaneh M, Turnbull J, Lhatoo SD. EEG source imaging in epilepsy—practicalities and pitfalls. *Nature Reviews Neurology*. sept 2012;8(9):498-507.
8. Eliashiv DS, Elsas SM, Squires K, Fried I, Engel J. CME Ictal magnetic source imaging as a localizing tool in partial epilepsy. :12. *Neurology* 2002.
9. Merlet I, Gotman J. Dipole modeling of scalp electroencephalogram epileptic discharges: correlation with intracerebral @elds. *Clinical Neurophysiology*. 2001;17.
10. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Lüders H. CME The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. :8. *Neurology* 2001.
11. Assaf BA, Karkar KM, Laxer KD, Garcia PA, Austin EJ, Barbaro NM, et al. Ictal Magnetoencephalography in Temporal and Extratemporal Lobe Epilepsy: ICTAL MEG IN EPILEPSY. *Epilepsia*. sept 2003;44(10):1320-7.
12. Worrell GA, Lagerlund TD, Sharbrough FW, Brinkmann BH, Busacker NE, Cicora KM, et al. Localization of the Epileptic Focus by Low-Resolution Electromagnetic Tomography in Patients with a Lesion Demonstrated by MRI. :10.
13. Koessler L, Benar C, Maillard L, Badier J-M, Vignal JP, Bartolomei F, et al. Source localization of ictal epileptic activity investigated by high resolution EEG and validated by SEEG. *NeuroImage*. june 2010;51(2):642-53.
14. Lu Y, Yang L, Worrell GA, Brinkmann B, Nelson C, He B. Dynamic imaging of seizure activity in pediatric epilepsy patients. *Clinical Neurophysiology*. nov 2012;123(11):2122-9.
15. Beniczky S, Rosenzweig I, Scherg M, Jordanov T, Lanfer B, Lantz G, et al. Ictal EEG source imaging in presurgical evaluation: High agreement between analysis methods. *Seizure*. dec 2016;43:1-5.
16. Pellegrino G, Machado A, von Ellenrieder N, Watanabe S, Hall JA, Lina J-M, et al. Hemodynamic Response to Interictal Epileptiform Discharges Addressed by Personalized EEG-fNIRS Recordings. *Frontiers in Neuroscience*. march 2016
17. Nemtsas P, Birot G, Pittau F, Michel CM, Schaller K, Vulliemmoz S, et al. Source localization of ictal epileptic activity based on high-density scalp EEG data. *Epilepsia*. june 2017;58(6):1027-36.
18. Verma A, Radtke R. EEG of Partial Seizures: *Journal of Clinical Neurophysiology*. aug 2006;23(4):333-9.
19. Gotman J, Levitova V, Farine B. Graphic representation of the EEG during epileptic seizures. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. oct 1993;87(4):206-14.

20. Chatrian G E, Bergamini L, Dondey M. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1974;538-48.
21. Reuter M, Fischl B. Avoiding asymmetry-induced bias in longitudinal image processing. *NeuroImage*. july 2011;57(1):19-21.
22. Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*. 2011;2011:1-13.
23. Gramfort A, Papadopoulos T, Olivi E, Clerc M. OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *BioMedical Engineering OnLine*. 2010;9(1):45.
24. Heers M, Chowdhury RA, Hedrich T, Dubeau F, Hall JA, Lina J-M, et al. Localization Accuracy of Distributed Inverse Solutions for Electric and Magnetic Source Imaging of Interictal Epileptic Discharges in Patients with Focal Epilepsy. *Brain Topography*. jan 2016;29(1):162-81.
25. Chowdhury RA, Lina JM, Kobayashi E, Grova C. MEG Source Localization of Spatially Extended Generators of Epileptic Activity: Comparing Entropic and Hierarchical Bayesian Approaches. Barnes GR, éditeur. *PLoS ONE*. feb 2013;8(2):e55969.
26. Hämäläinen MS, Ilmoniemi RJ. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Medical & Biological Engineering & Computing*. janv 1994;32(1):35-42.
27. Pascual-Marqui RD. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) : technical details. *Methods find Exp Clin Pharmacol*. 2002;
28. Pellegrino G, Hedrich T, Chowdhury R, Hall JA, Lina J-M, Dubeau F, et al. Source localization of the seizure onset zone from ictal EEG/MEG data: wMEM for Ictal Source Imaging. *Human Brain Mapping*. july 2016;37(7):2528-46.
29. Lina JM, Chowdhury R, Lemay E, Kobayashi E, Grova C. Wavelet-Based Localization of Oscillatory Sources From Magnetoencephalography Data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. aug 2014;61(8):2350-64.
30. Kovac S, Chaudhary UJ, Rodionov R, Mantoan L, Scott CA, Lemieux L, et al. Ictal EEG Source Imaging in Frontal Lobe Epilepsy Leads to Improved Lateralization Compared With Visual Analysis: *Journal of Clinical Neurophysiology*. feb 2014;31(1):10-20.
31. Ding L, Worrell GA, Lagerlund TD, He B. 3D source localization of interictal spikes in epilepsy patients with MRI lesions. *Physics in Medicine and Biology*. 21 aug 2006;51(16):4047-62.
32. de Gooijer-van de Groep KL, Leijten FSS, Ferrier CH, Huiskamp GJM. Inverse modeling in magnetic source imaging: Comparison of MUSIC, SAM(g2), and sLORETA to interictal intracranial EEG: MEG Evaluation in Epilepsy. *Human Brain Mapping*. sept 2013;34(9):2032-44.
33. Rikir E, Koessler L, Gavaret M, Bartolomei F, Colnat-Coulbois S, Vignal J-P, et al. Electrical source imaging in cortical malformation-related epilepsy: A prospective EEG-SEEG concordance study. *Epilepsia*. june 2014;55(6):918-32.
34. van Mierlo P, Strobbe G, Keereman V, Birot G, Gadeyne S, Gschwind M, et al. Automated long-term EEG analysis to localize the epileptogenic zone. *Epilepsia Open*. sept 2017;2(3):322-33.
35. Rikir E, Maillard LG, Abdallah C, Gavaret M, Bartolomei F, Vignal J-P, et al. Respective Contribution of Ictal and Inter-ictal Electrical Source Imaging to Epileptogenic Zone Localization. *Brain Topography*. may 2020;33(3):384-402.
36. Staljanse W, Strobbe G, Holen RV, Birot G, Gschwind M, Seeck M, et al. Seizure Onset Zone Localization from Ictal High-Density EEG in Refractory Focal Epilepsy. *Brain Topography*. march 2017;30(2):257-71.
37. Lascano AM, Perneger T, Vulliemoz S, Spinelli L, Garibotto V, Korff CM, et al. Yield of MRI, high-density electric source imaging (HD-ESI), SPECT and PET in epilepsy surgery candidates. *Clinical Neurophysiology*. jan 2016;127(1):150-5.
38. Baroumand AG, van Mierlo P, Strobbe G, Pinborg LH, Fabricius M, Rubboli G, et al. Automated EEG source imaging: A retrospective, blinded clinical validation study. *Clinical Neurophysiology*. nov 2018;129(11):2403-10.

39. D. Bautista RE, Spencer DD, Spencer SS. EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology*. june 1998;50(6):1765-71.
40. Nemtsas P, Birot G, Pittau F, Michel CM, Schaller K, Vulliemoz S, et al. Source localization of ictal epileptic activity based on high-density scalp EEG data. *Epilepsia*. juin 2017;58(6):1027-36.
41. Plummer C, Vogrin SJ, Woods WP, Murphy MA, Cook MJ, Liley DTJ. Interictal and ictal source localization for epilepsy surgery using high-density EEG with MEG: a prospective long-term study. *Brain*. apr 2019;142(4):932-51.
42. Jung K-Y, Kang J-K, Kim JH, Im C-H, Kim KH, Jung H-K. Spatiotemporospectral characteristics of scalp ictal EEG in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Research*. sept 2009;1287:206-19.
43. Lin Yang, Wilke C, Brinkmann B, Worrell GA, Bin He. Dynamic imaging of ictal rhythmic activity using dense-array EEG. In: 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Boston, MA: IEEE; 2011. p. 8271-4.
44. Holmes MD. Dense array EEG: Methodology and new hypothesis on epilepsy syndromes. *Epilepsia*. march 2008;49(s3):3-14.
45. Patel A, Alotaibi F, Blume WT, Mirsattari SM. Independent component analysis of subdurally recorded occipital seizures. *Clinical Neurophysiology*. nov 2008;119(11):2437-46.
46. Stern Y, Neufeld MY, Kipervasser S, Zilberstein A, Fried I, Teicher M, et al. Source Localization of Temporal Lobe Epilepsy Using PCA—LORETA Analysis on Ictal EEG Recordings: *Journal of Clinical Neurophysiology*. apr 2009;26(2):109-16.
47. Habib MA, Ibrahim F, Mohktar MS, Kamaruzzaman SB, Lim KS. Recursive independent component analysis (ICA)-decomposition of ictal EEG to select the best ictal component for EEG source imaging. *Clinical Neurophysiology*. march 2020;131(3):642-54.
48. Plummer C, Wagner M, Fuchs M, Harvey AS, Cook MJ. Dipole Versus Distributed EEG Source Localization for Single Versus Averaged Spikes in Focal Epilepsy: *Journal of Clinical Neurophysiology*. june 2010;27(3):141-62.
49. Mouthaan BE, Rados M, Boon P, Carrette E, Diehl B, Jung J, et al. Diagnostic accuracy of interictal source imaging in presurgical epilepsy evaluation: A systematic review from the E-PILEPSY consortium. *Clinical Neurophysiology*. may 2019;130(5):845-55.
50. Wang G, Worrell G, Yang L, Wilke C, He B. Interictal spike analysis of high-density EEG in patients with partial epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. june 2011;122(6):1098-105.
51. Sperli F, Spinelli L, Seeck M, Kurian M, Michel CM, Lantz G. EEG Source Imaging in Pediatric Epilepsy Surgery: A New Perspective in Presurgical Workup. *Epilepsia*. june 2006;47(6):981-90.
52. Tamilia E, AlHilani M, Tanaka N, Tsuboyama M, Peters JM, Grant PE, et al. Assessing the localization accuracy and clinical utility of electric and magnetic source imaging in children with epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. apr 2019;130(4):491-504.
53. Elshoff L, Muthuraman M, Anwar AR, Deuschl G, Stephani U, Raethjen J, et al. Dynamic Imaging of Coherent Sources Reveals Different Network Connectivity Underlying the Generation and Perpetuation of Epileptic Seizures. *Schöpf V, éditeur. PLoS ONE*. oct 2013;8(10):e78422.

VI - Discussion

VI-1. Apport de la localisation de source ictale en EEG hr

A travers ce travail, nous avons appliqué un protocole simplifié de localisation de source ictale sur des crises présentées chez 3 patients. Ce process a pu être mis en œuvre sans difficulté notable et nous avons pu obtenir les localisations de source ictales et les comparer avec la lésion structurelle sur l'IRM cérébrale chez ces patients, ainsi qu'avec les localisations de source obtenues à partir des DEI.

Nous avons utilisé un logiciel disponible en open access – Brainstorm (*Tadel et al. 2011*) – et actuellement reconnu et utilisé dans plusieurs champs des neurosciences, dont la localisation des sources épileptiques.

Comme détaillé dans l'article joint, une partie de la méthodologie que nous avons appliquée est actuellement disponible et décrite (*Pellegrino et al. 2016*). Les résultats obtenus étaient très satisfaisants et prometteurs puisque nous avons retrouvé des sources concordantes ou partiellement concordantes avec les sources inter-ictales et la lésion épileptogène dans la majorité des cas. Nous avons pu affiner le travail de concordance en utilisant un atlas anatomique pour le repérage des structures : l'atlas MNI (Montreal Neurological Institute). Nous avons ainsi confirmé l'entière concordance entre les localisations de source ictales (point d'activation maximal) et la lésion IRM pour 2 des 3 patients.

Concernant les difficultés rencontrées, nous insisterons particulièrement sur les artéfacts de mouvements induits pour la plupart par les mouvements occasionnés par la crise elle-même.

Enfin, nous insistons sur la force de la méthode wMEM dans ce contexte (*Lina et al. 2014*), permettant une étude dynamique et parcellisée du cortex, ce qui n'est pas le cas des autres méthodes de localisation de source utilisées dans ce travail. Il est important de préciser que cette méthode n'autorise à l'heure actuelle qu'une couverture corticale et non volumique. Une modélisation volumique devrait être disponible d'ici peu sur le logiciel Brainstorm, ce qui entre autres facilitera la comparaison avec les autres méthodes de localisation de source disponibles sur ce logiciel et permettra de préciser les sources situées plus en profondeur dans le cortex.

Par le biais de ces enregistrements effectués en population pédiatrique nous avons montré la faisabilité et le rendement de l'ISE ictale dans le bilan pré-chirurgical. Lorsqu'on reprend la littérature disponible sur ce sujet, en 2002, *Boon et al.* ont évalué prospectivement la valeur diagnostique ajoutée de l'IESI dans la prise de décision en pré-chirurgical (*Boon et al. 2002*). Dans 14% des cas, l'ESI ictal a influencé la suite du bilan pré-chirurgical

et/ou la décision finale. En effet, devant des résultats discordants avec les autres examens de phase 1, il a permis d'éviter la sEEG, et dans ce contexte de rejeter le patient de la chirurgie. Plus récemment, *Foged et al.* ont comparé, chez 82 patients (*Foged et al. 2020*), la valeur diagnostique ajoutée des ISE ictale et interictale effectués à partir d'enregistrements EEG basse densité (25 électrodes) par rapport à l'ISEhr interictale (256 électrodes). Les informations obtenues en ISE basse densité (ictale et interictale) ont modifié la prise en charge pré-chirurgicale dans 20% des cas, et dans 28% des cas en ISEhr. Dans 80% des cas, les deux méthodologies utilisées donnaient des résultats concordants.

Grâce aux recherches menées au cours de ces 20 dernières années, les méthodologies en ISE ictale se sont affinées et on peut actuellement affirmer qu'il s'agit d'un outil plus précis que l'interprétation visuelle seule de l'EEG. Contrairement à d'autres méthodes de diagnostic pré-chirurgical de deuxième ligne tels que la MEG, l'IRMf et le SPECT ictal, qui demandent davantage de ressources techniques et humaines pour leur réalisation, les données ictales sont disponibles en EEG pour la quasi-totalité des patients en cours de bilan pré-chirurgical de leur épilepsie. En théorie, l'ISE ictale basée sur la vidéo-EEG effectuée lors de la phase 1 pourrait être systématiquement réalisée. Cependant, jusque-là, c'est la complexité méthodologique de l'ISE ictale qui en a fait un outil seulement utilisé en recherche. L'étude que nous avons menée est l'illustration même d'une volonté d'évoluer vers une simplification des process. Évidemment, un minimum d'intervention humaine reste nécessaire pour initier l'analyse : sélection de la période de temps, définition de la bande de fréquence d'intérêt, finalement abordable par le clinicien même si elle occasionne un potentiel biais de reproductivité.

Ainsi, l'ISE interictale basé sur les DEI – évènements généralement plus fréquents que les crises et comportant moins d'artéfact – restera probablement plus simple d'accès par les cliniciens. Néanmoins, on sait que la zone épileptogène proprement dite vise à localiser le début de la crise et non l'origine des DEI. Par conséquent, l'ISE ictale apparaît comme plus instructif que l'ISE interictale, et les études sus-citées semblent aller dans ce sens (*Sharma et al. 2018 ; Nemtsas et al. 2017*).

Par ailleurs, outre une métaanalyse récente de 6 études sur 159 patients, il n'existe pas d'étude à large échelle démontrant la supériorité de l'ISE ictale par rapport à l'ISE interictale. Dans cette métaanalyse, l'ISE ictale montrait une meilleure sensibilité et spécificité que l'ISE interictale (*Sharma et al. 2019*), nous renvoyant aux mêmes conclusions. Il est important de préciser que la plus-value de l'ISE ictale dans ce contexte semble être associée aux patients avec IRM structurelle normale (« IRM-négative » ou « non-lésionnel ») et /ou des épilepsies extra-temporales. Ainsi, de futures études prospectives à large échelle permettront de valider le rendement de l'ISE ictale, notamment en utilisant 64 électrodes, dont les bonnets sont facilement disponibles et utilisables au

quotidien dans les services hospitaliers. Elles devraient permettre également de valider et d'approfondir certaines méthodologies, lesquelles augmentent la précision et la rentabilité de l'ISE ictale tout en étant suffisamment simplifiées pour élargir son application auprès des cliniciens.

L'analyse automatisée fait partie des solutions envisagées pour aider à l'application de l'ISE ictale en clinique, comme déjà proposé pour l'ISE interictale (*Van Mierlo et al. 2017 ; Baroumand et al. 2019*). Deux études se sont attachées à cette solution en ISE ictale (*Koren et al. 2018 ; Habib et al. 2020*). Cependant, les configurations nécessaires à l'application des process d'ISE ictale dans ces études ne sont disponibles que dans un nombre limité de centres.

VI-2. Apport de la localisation de source inter-ictale en EEG hr

Dans notre étude, en ce qui concerne l'ISE interictale, nous avons utilisé 3 algorithmes différents (cMEM, sLORETA et MNE), bien décrits dans la littérature sur ce sujet (*Hamalainen et al. 1993, Pascual-Marqui 2002 ; Chudhury et al. 2013 ; Lina et al. 2014*). Les résultats se sont avérés globalement satisfaisants pour chacun d'eux. Les difficultés rencontrées concernaient principalement le choix du foyer principal, qui s'est parfois trouvé ambiguë et finalement guidé par certains résultats ictaux, mais aussi le choix des différents clusters de pointes liées à leurs différentes morphologies. Par ailleurs, nous avons pu confirmer à travers ce travail la facilité de réalisation de l'ISE interictale en EEGhr. Enfin, comme discuté dans l'article joint, un point intéressant et non négligeable concernait l'absence de DEI visuellement retrouvés, dans un des cas (cas 3), au niveau de la lésion épileptogène sur l'IRM et la SOZ. Nous avons ainsi pu confirmer l'apport complémentaire des ISE ictale et interictale dans ce cas d'épilepsie frontale.

VI-4. Forces et faiblesses de l'étude

Les forces de l'étude étaient tout d'abord son design prospectif, et le choix de partir sur une population pédiatrique, compte tenu du peu d'études disponibles en ISEhr ictale en pédiatrie à l'heure actuelle (*Lu et al., 2012a*). De plus, celles-ci concernaient plutôt de l'ISE basse résolution et/ou étaient centrées sur des épilepsies temporales uniquement (*Assaf et al. 2003 ; Nemstas et al. 2017 ; Jung et al. 2009*). Ensuite, il faut préciser que les modèles de tête utilisés dans ces études étaient propres à chaque patient, augmentant ainsi la précision des localisations de source obtenues (*Brodbeck et al. 2011*). Enfin, nous avons pu enregistrer cette population

pédiatrique en EEG hr longue-durée (24 heures) sans grande difficulté pratique, ce qui n'avait jusque-là pas été réalisé.

Les faiblesses de l'étude étaient, d'une part, un échantillon restreint et peu homogène en termes de type d'épilepsie (2 épilepsies postérieures et une épilepsie frontale), et, d'autre part, des biais de jugement notamment en lien avec un repérage visuel des crises et des clusters de pointes différents. Comme sus-cité, les analyses automatisées semblent une solution satisfaisante pour s'affranchir de telles difficultés (*Van Mierlo 2019 ; Habib et al. 2020 ; Baroumand et al. 2019 ; Koren et al. 2018*). De plus, nous avons utilisé une classification sub-lobaire définie visuellement, dont l'application en pratique clinique constitue une autre faiblesse. L'utilisation de l'atlas MNI s'affranchit de ce biais mais il existe tout de même une relative imprécision de cette méthodologie au vu du recalage de l'IRM des patients sur un template lors de la normalisation.

Ensuite, la mise en place du bonnet 256 électrodes peut s'avérer longue et laborieuse. Cependant, on sait qu'il est maintenant possible d'appliquer rapidement des électrodes ou un filet contenant un grand nombre d'électrodes, ce qui rend l'EEGhr réalisable en pratique clinique (*Michel et al. 2004a ; Holmes et al. 2008*), cela au moins pour les bonnets à 64 électrodes, déjà disponibles dans de nombreux centres en France. Plusieurs études ont même montré la possibilité de réaliser des enregistrements d'EEGhr dans des unités de soins continus (*Boly et Maganti 2014 ; Eytan et al. 2016 ; Chennu et al. 2017*), lors du suivi (*Boly et al. 2017 ; Nemtsas et al. 2017*), ou sur des enregistrements de sommeil (*Lustenberger et Huber 2012 ; Siclari et al. 2017*). Compte tenu des résultats prometteurs de l'ISEhr et notamment l'ISEhr ictale, nous pouvons envisager un développement prochain de techniques d'EEGhr simplifiées et flexibles.

Par ailleurs, dans le but de simplifier le process d'ISE ictale, nous n'avons pas appliqué les méthodes de décomposition spatiotemporelle utilisant l'ICA, le PCA, ni celles de décomposition des tenseurs.

On précise que cette étude a été réalisée en unicentrique et sur une période de 3 mois, expliquant le faible recrutement de patients.

Enfin, nous n'avons pas pu, dans le temps de l'étude, comparer nos données avec le Gold Standard actuel : la sEEG, ni avec le recul du post-opératoire.

VI-5. Discussion autour des cas étudiés en ISE ictale

Il paraît important de détailler chacun des 3 cas de l'étude et les avancées pour chacun d'eux suite aux résultats de l'ISEhr ictale. (*Illustrations des planches EEG en Annexe 3 et localisations de source supplémentaires en Annexe 4*)

Le cas 1 a pu être opérée de son épilepsie en février 2021, soit à l'âge de 6 ans 1/2, sans passer par une phase intracrânienne devant la concordance des différents examens de phase 1. En effet, cette patiente présentait une lésion structurelle sur l'IRM cérébrale correspondant à une dysplasie corticale focale dans la région occipitale droite. Elle présentait une épilepsie avec des crises focales stéréotypées à type de version des yeux pluri-quotidiennes depuis l'âge de 2 ans, et sans généralisation secondaire. Les différents EEG inter-critiques standards avaient pu retrouver un foyer occipital droit. L'enregistrement en EEGhr a permis d'enregistrer 6 crises en 24h, toutes de départ occipital droit. Sur le plan neuropsychologique, il était important de souligner une atteinte des capacités visuo-spatiales et de graphismes caractéristiques d'un déficit de la voie dite du « where », située dans la région pariéto-occipitale. Il existait également une lenteur, quelques éléments dysexécutifs et un déficit attentionnel plus aspécifiques mais fréquemment retrouvés dans le bilan neuropsychologique du patient épileptique, sous-tendant la notion d'altération de réseaux neuronaux. Le TEP scanner pour cette enfant concordait également avec la localisation de la lésion et de l'atteinte neuropsychologique. Suite à la chirurgie, l'enfant présente une hémianopsie latérale homonyme gauche séquellaire attendue compte tenue de la proximité de sa lésion avec l'aire occipitale primaire. Une diminution des traitements anti-épileptiques est en cours. Notre recul actuel à la suite de son opération est trop faible pour conclure à une quelconque efficacité de la chirurgie sur son épilepsie. En effet, la classification actuellement reconnue au plan international (classification de Engel) (Engel 1993) nécessite un recul minimal de 1 an après la résection.

La 2^{ème} patiente (cas 2) est âgée de 9 ans 1/2. Cette enfant présente une lésion structurelle à type de dysplasie corticale focale étendue dans la région temporo-occipitale gauche. Elle présente des crises depuis l'âge de 2 mois, ayant débuté par des spasmes puis des crises stéréotypées à type de version des yeux, indifféremment vers la gauche ou vers la droite. Vers l'âge de 8 ans, sont apparues un autre type de crises avec modification de son état de conscience, sensation de peur, associé à un comportement visuel exploratoire et à une aphasia per-critique. Il existait aussi une version des yeux d'apparition secondaire. La sémiologie évoquée ci-dessus nous orientait cette fois vers un départ temporal des crises. De façon intéressante, il existait dans son bilan neuropsychologique (enfant droitier) des difficultés de mémoire épisodique en modalité verbale, un déficit d'accès au lexique et de reconnaissance visuelle des mots (proximité lésionnelle avec le gyrus lingual gauche). Le TEP scanner retrouvait un hypométabolisme étendu dans la région temporo-occipitale gauche. Les différents EEG inter-critiques standards réalisés au cours de son suivi trouvaient un foyer temporo-occipital gauche. L'EEGhr a permis d'enregistrer 3 crises de sémiologie temporale, dont le départ se situait au niveau de l'électrode T5 en temporal gauche (correspondant à l'électrode 96 du 256 voies). Devant l'étendue et les limites floues de sa dysplasie, mais

aussi devant le fait qu'on avait chez elle 2 types de crises décrites, il a été décidé de réaliser une exploration intracrânienne. Celle-ci aura lieu au cours de l'automne 2021.

En ce qui concerne le 3^{ème} patient (cas 3), celle-ci présentait une épilepsie focale réfractaire en lien avec un tuber épileptogène s'inscrivant dans le cadre d'une Sclérose Tubéreuse de Bourneville. À la demande des parents, il n'y a pour le moment pas eu d'investigations supplémentaires concernant l'épilepsie de cette patiente, notamment pas d'enregistrement EEG intracrânien qui s'avèrerait dans ce cas nécessaire compte tenue de la localisation (risque fonctionnel), mais aussi devant l'absence de concordance stricte entre les différents examens réalisés.

VI-6. Perspectives

Nous avons réalisé une étude pilote dont le but était de contribuer à développer les techniques d'EEGhr dans le bilan pré-chirurgical des épilepsies pharmaco-résistantes de l'enfant, notamment lorsqu'il existe une lésion sur l'IRM cérébrale. On sait actuellement que la chirurgie de l'épilepsie est un traitement curatif efficace et bien toléré et dont les indications sont amenées à s'élargir à court terme. (*Bulacio et al. 2012 ; Pestana Knight et al. 2015 ; Kadish et al. 2018 ; Barba et al. 2020 ; Widjaja et al. 2020*) En effet, les bénéfices de ce traitement curatif (liberté de crise, faible risque per-opératoire, bon pronostic cognitif) notamment lorsqu'il s'agit d'épilepsies focales lésionnelles – qu'il s'agisse de tumeur de bas grade, de cavernomes ou de malformations du développement cortical – font qu'il est fort probable que toutes les épilepsies focales lésionnelles dont la lésion se situe à distance d'une zone fonctionnelle, y compris celles plutôt bien contrôlées sous un ou 2 traitements anti-épileptiques, soient éligibles à une chirurgie d'ici peu. (*Kees et Braun 2018 ; Widjaja et al. 2020*) Finalement, il est rare que les épilepsies focales lésionnelles aillent spontanément vers une rémission complète sans traitement curatif. (*Wirrell et al. 2013*)

Ainsi, l'un des objectifs de cette étude était de contribuer à faciliter l'accès à l'EEGhr en pédiatrie en utilisant des process de localisation de source applicables en clinique dans le but d'inciter d'autres centres à s'équiper de cette technologie peu onéreuse.

En pratique, un grand nombre de centres sont maintenant équipés d'EEGhr : il s'agit du bonnet 64 électrodes facilement utilisable au quotidien par les cliniciens.

Les données obtenues à partir des ISEhr ictale et inter-ictale dans notre étude apparaissent ainsi complémentaires et non-redondantes. Ces différents biomarqueurs non invasifs pourraient donc contribuer à diminuer le recours systématique à la sEEG et/ou à améliorer les schémas d'implantation des électrodes lorsque celle-ci s'avère nécessaire. Cela semble notamment applicable en cas de lésion structurelle sur l'IRM cérébrale (*Rikir et al. 2014*).

Des études prospectives à plus large échelle en population pédiatrique sont nécessaires afin de valider ces premiers résultats, notamment en incluant des patients avec IRM négative. Les explorations intracrâniennes et le suivi post-opératoire menés chez ces patients permettront d'étudier la sensibilité et la spécificité de l'ISEhr (ictale et interictale) dans la prise en charge chirurgicale de l'épilepsie focale pharmaco-résistante de l'enfant.

La validation de l'ISEhr interictale sur une large cohorte pédiatrique constitue l'objet d'étude principal du *projet ISEPEE* – étude prospective multicentrique incluant 7 centres de référence français avec réalisation d'enregistrements EEGhr 128 électrodes –, dont le centre investigateur principal sera le CHU d'Angers.

VII. – Conclusion

La chirurgie des épilepsies focales de l'enfant est un traitement curatif dont les indications vont être amenées à s'élargir à court terme du fait de ses très bons résultats et de son excellente tolérance. La faisabilité et la précision du bilan pré-chirurgical est donc primordiale.

À travers notre étude, nous avons exploré l'ISE ictale en effectuant une revue de la littérature puis en appliquant sur les EEG haute-résolution de 3 patients pédiatriques une méthodologie abordable en pratique clinique. Nous avons montré la faisabilité d'un process simplifié de localisation de source haute résolution pour des enregistrements ictaux, facilement applicable en pratique clinique. Nous avons également pu montrer la complémentarité des techniques d'ISE ictale et inter-ictale, notamment dans les cas pour lesquels l'interprétation de l'ISE ictale est limitée.

De futures études à plus larges échelles semblent intéressantes dans ce contexte.

En définitive, l'utilisation de l'ISE ictale basée sur l'EEG-HR est un outil désormais applicable en pratique courante, notamment en population pédiatrique. Cet examen devrait permettre à terme de réduire la réalisation de la sEEG et/ou d'orienter le schéma d'implantation des électrodes lorsque celle-ci s'avère nécessaire.

ANNEXES

Annexe 1 - Tableau de concordance iESI/iiESI (échelle sub-lobaire)

Supplementary material S1: Comparing iESI and iiESI. a. cMEM-wMEM; b. MNE-wMEM.

a

Patient	Focus/Seizure	1				2			3
		SEIZ 1	SEIZ 2	SEIZ 3	SEIZ 4	SEIZ 1	SEIZ 2	SEIZ 3	SEIZ 1
1	IEDs	1	1	1	1				
2	IEDs					2 (iESI<iiESI)	2 (iESI<iiESI)	2 (iESI<iiESI)	
3	IEDs								3

b

Patient	Focus/Seizure	1				2			3
		SEIZ 1	SEIZ 2	SEIZ 3	SEIZ 4	SEIZ 1	SEIZ 2	SEIZ 3	SEIZ 1
1	IEDs	1	1	1	1				
2	IEDs					2 (iESI<iiESI)	2 (iESI<iiESI)	2 (iESI<iiESI)	
3	IEDs								3

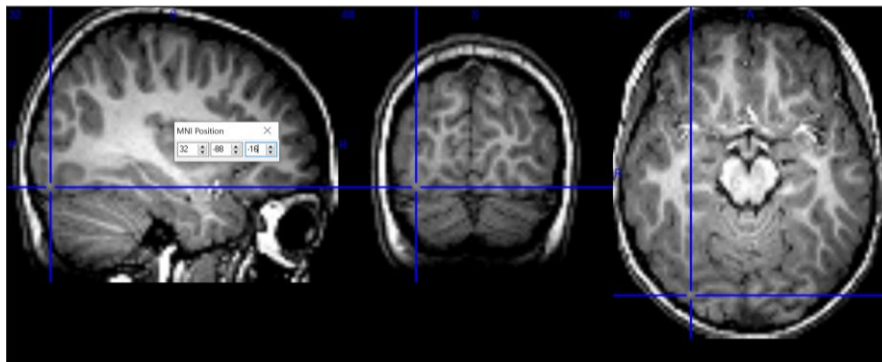
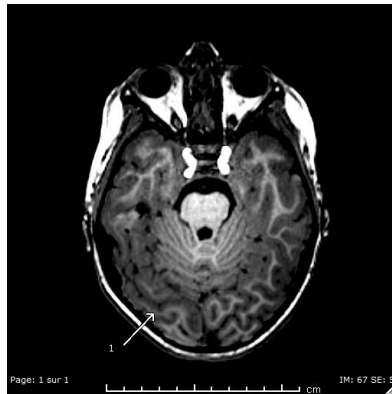
IED, interictal epileptiform discharge. Concordance was assessed and classified as : 1 : Full concordance, 2 : partial concordance, 3 discordance. For more details, refer to Methods.

Annexe 2 – Repérage et concordance dans le plan MNI

- 1 : Full concordance
- 2 : Partial concordance
- 3 : Discordance

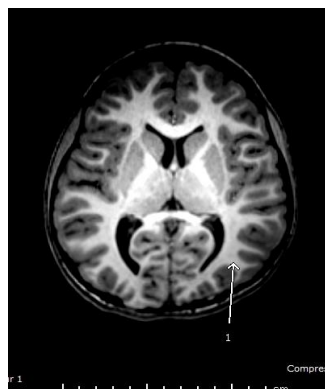
Patient	Seizure		wMEM (MNI coordinates)	Concordance with Clinical SOZ (EL)
	Number	Time range		
1	1	[0s;1s]	x= 32,15 ; y= -87,94 ; z= -15,89	1
	2	[0s;1s]	x= 39,87 ; y= -78,90 ; z= -12,06	1
	3	[0s;1s]	x= 36,61 ; y= -81,13 ; z= -11,45	1
	4	[0s;1s]	x= 36,75 ; y= -87,60 ; z= -10,11	1
2	1	[0s;1s]	x= -38,30 ; y= -71,10 ; z= 5,59	1
	2	[0s;1s]	x= -46,30 ; y= -61,0 ; z= 8,61	1
	3	[0s;1s]	x= -49,32 ; y= -64,02 ; z= 11,59	1
3	1	[0s;1s]	x= -26,0 ; y= 61,97 ; z= -6,60	2

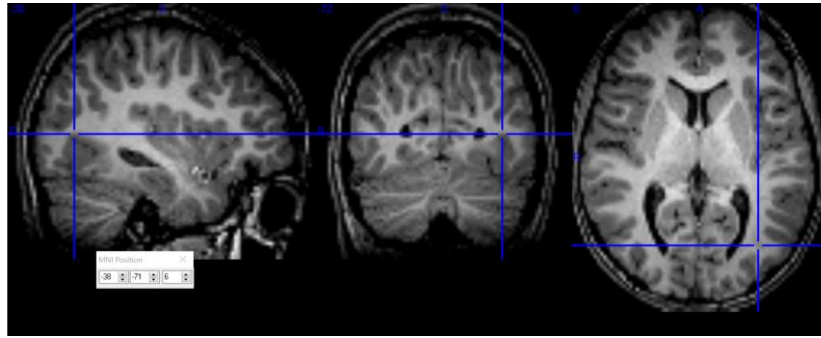
Cas 1



Repérage dans le plan MNI de la localisation de source ictale (crise 1, [0 ; 1s]).

Cas 2





Repérage dans le plan MNI de la localisation de source ictale (crise 1, [0 ; 1s]).

Cas 3

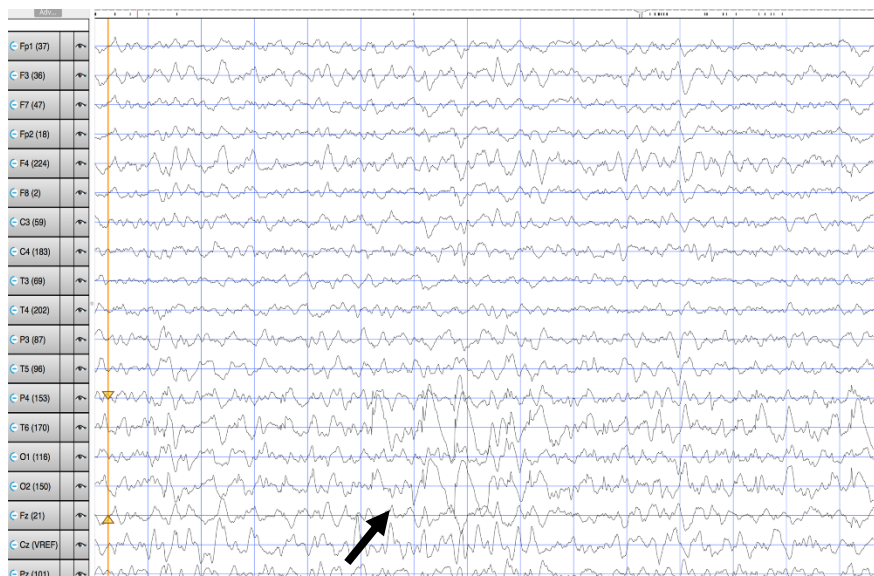


Repérage dans le plan MNI de la localisation de source ictale (crise 1, [0 ; 1s]).

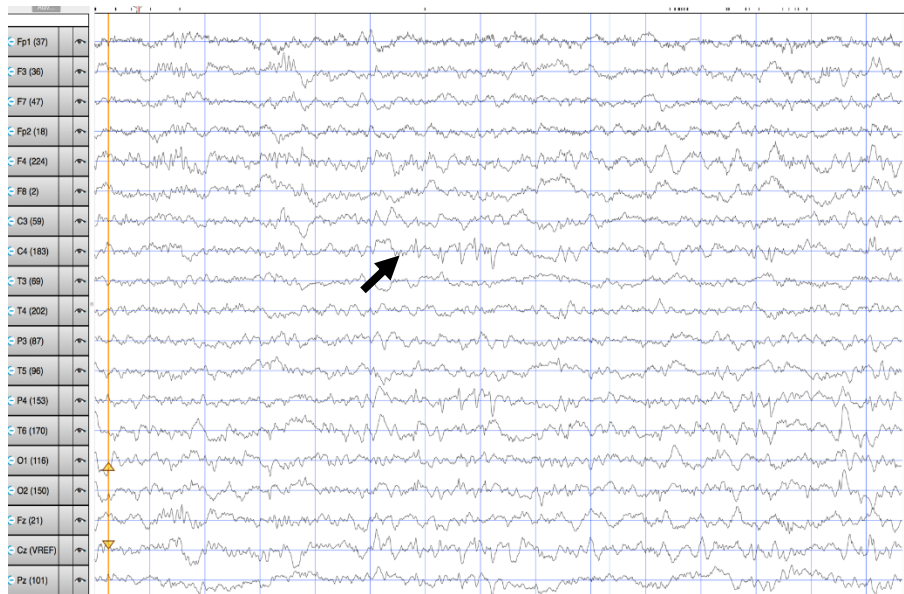
Annexe 3 – Détail des planches IRM et EEGhr des 3 patients

Cas 1 :

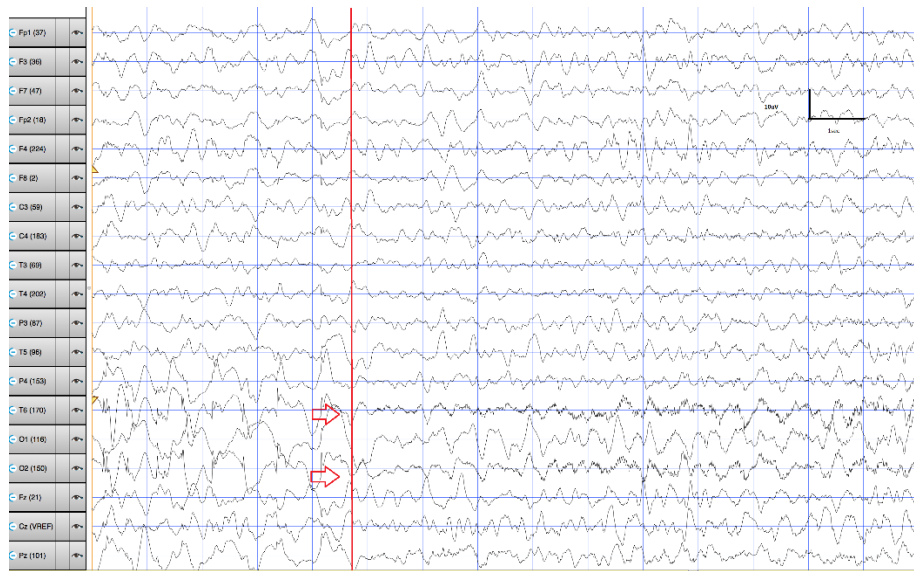
Eva, 6 ans, épilepsie du lobe occipital droit sur dysplasie corticale focale.



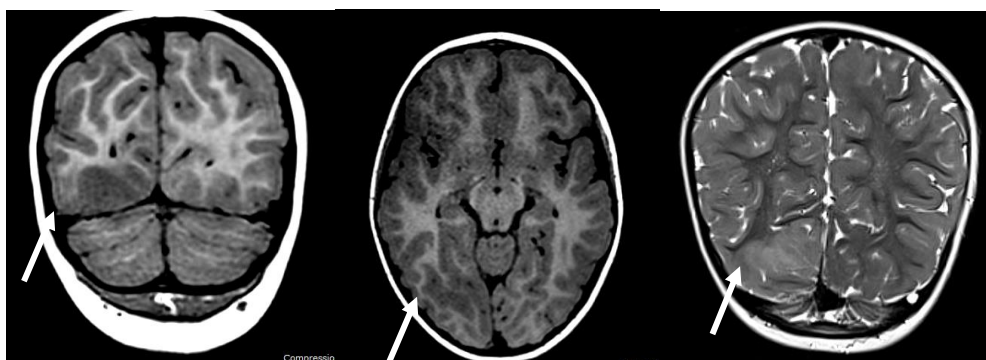
1^{er} foyer inter-critique dans la région occipitale droite.



Foyer inter-critique indépendant dans la région centro-pariétale droite.



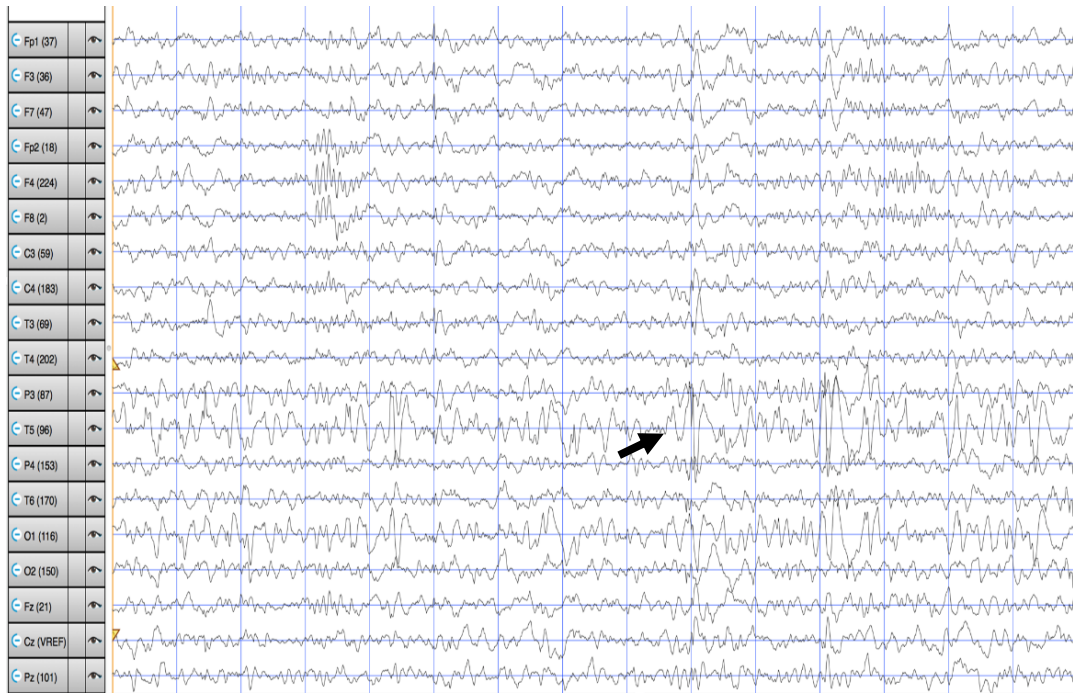
Point de départ d'une crise : aplatissement localisé du tracé suivi d'un recrutement de rythmes rapides dans la région temporo-occipitale droite, se traduisant cliniquement par une version des yeux.



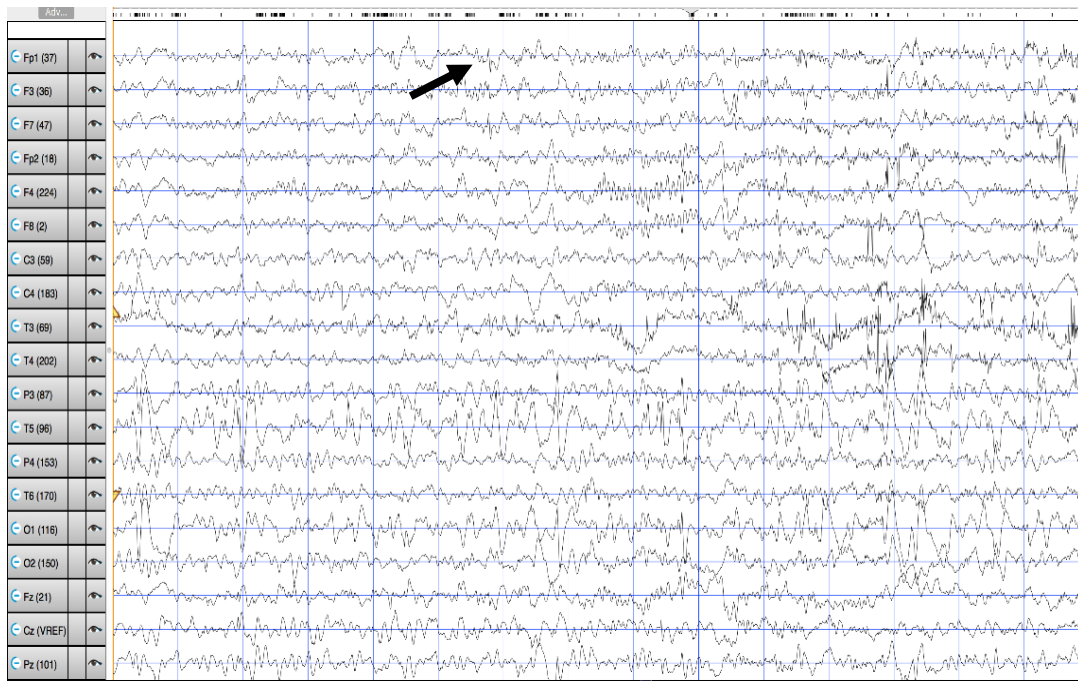
Dysplasie occipitale droite (de gauche à droite : hyposignal coronal T1 et axial T1 et hypersignal avec différenciation substance blanche/substance grise en coronal T2).

Cas 2 :

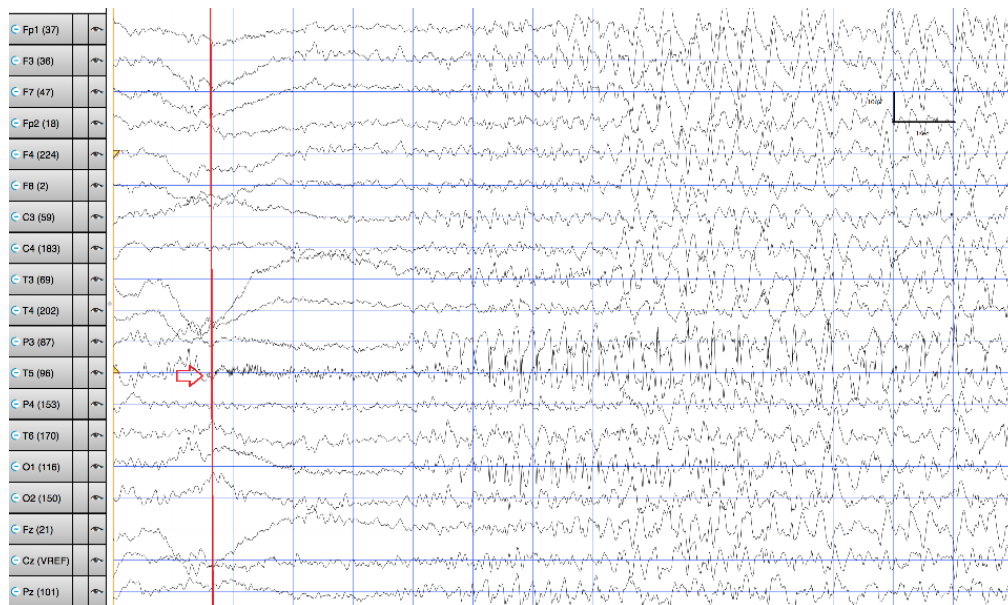
Maélane, 9 ans, épilepsie temporo-occipitale gauche sur dysplasie corticale focale étendue.



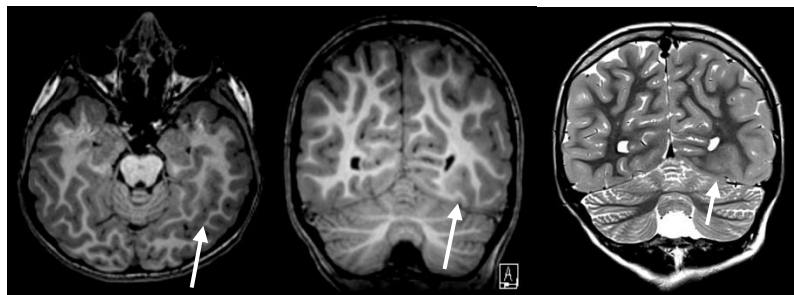
1^{er} foyer intercritique dans la région temporo-occipitale gauche.



Foyer intercritique indépendant et peu actif en frontal gauche.



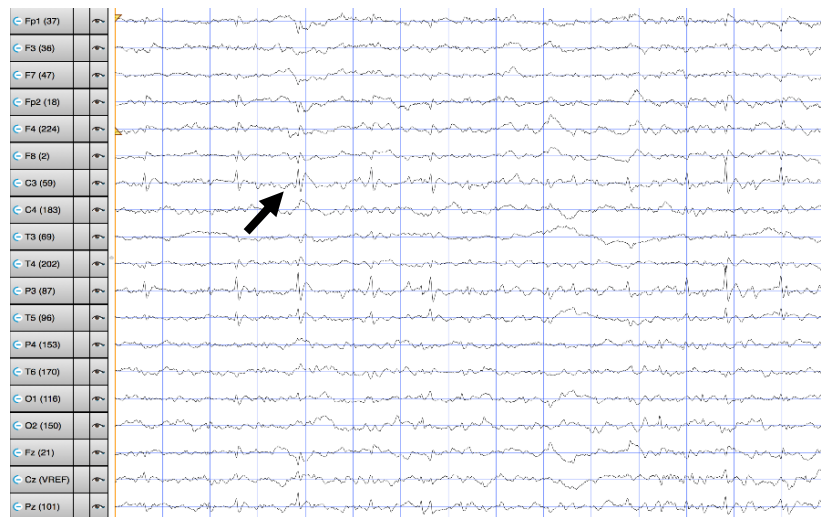
Point de départ d'une crise : recrutement de rythmes rapides dans la bande bêta sur T5, suivi d'une activité rythmique de pointes-ondes s'étendant sur O1 puis sur l'hémisphère contro-latéral. Cliniquement, l'enfant présente une modification de son état de conscience avec une sensation de peur perceptible sur son visage, une aphasie, un comportement visuel exploratoire puis une version des yeux.



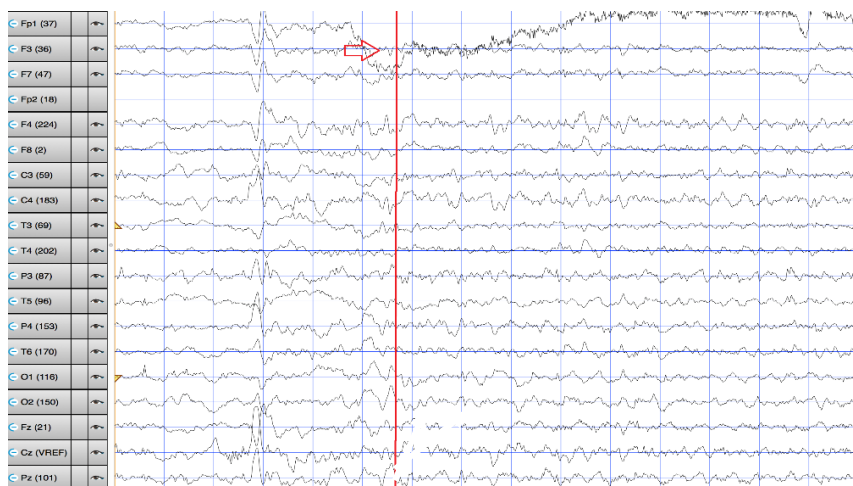
Dysplasie étendue temporo-occipitale gauche (de gauche à droite : hyposignaux T1 axial et coronal, et hypersignal T2).

Cas 3 :

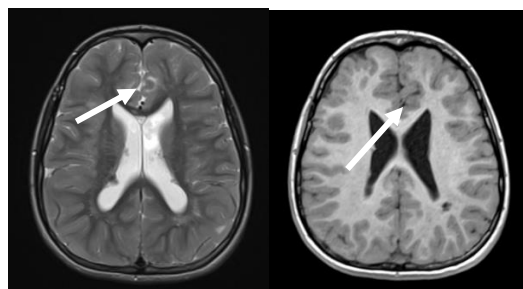
Aénor, 9 ans, épilepsie du lobe frontal gauche s'inscrivant dans le cadre d'une Sclérose Tubéreuse de Bourneville, avec présence de nombreux tubers corticaux.



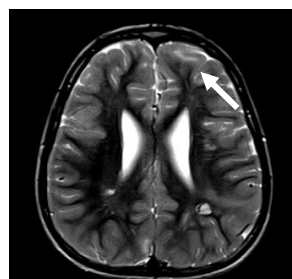
1^{er} foyer intercritique : centro-pariétal gauche.



Point de départ d'une crise : fronto-polaire gauche.



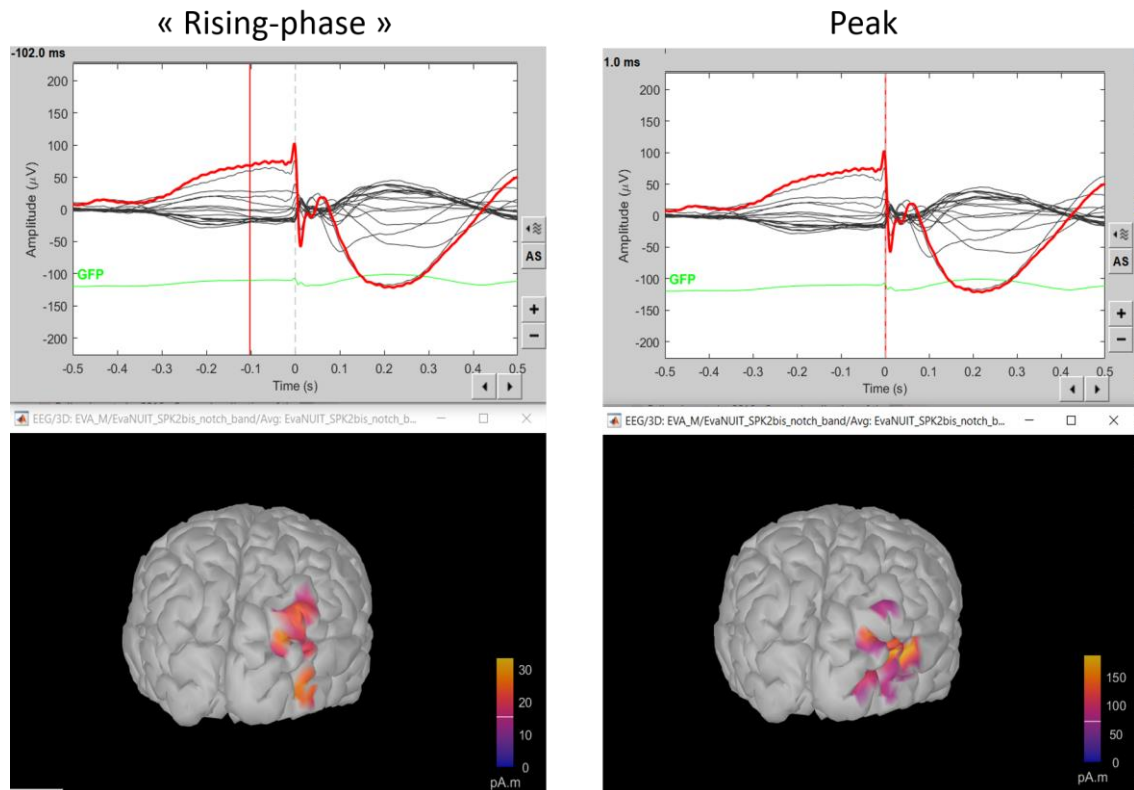
Tuber frontal mésial gauche (hypersignal axial T2, hyposignal axial T1).



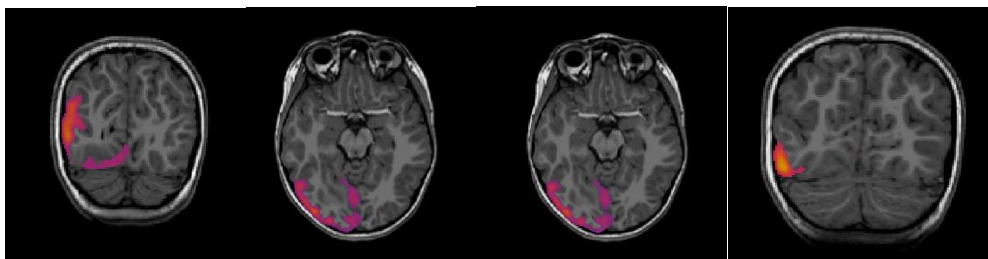
Autre tuber frontal gauche (hypersignal axial T2).

Annexe 4 – Localisations de source supplémentaires

Cas 1

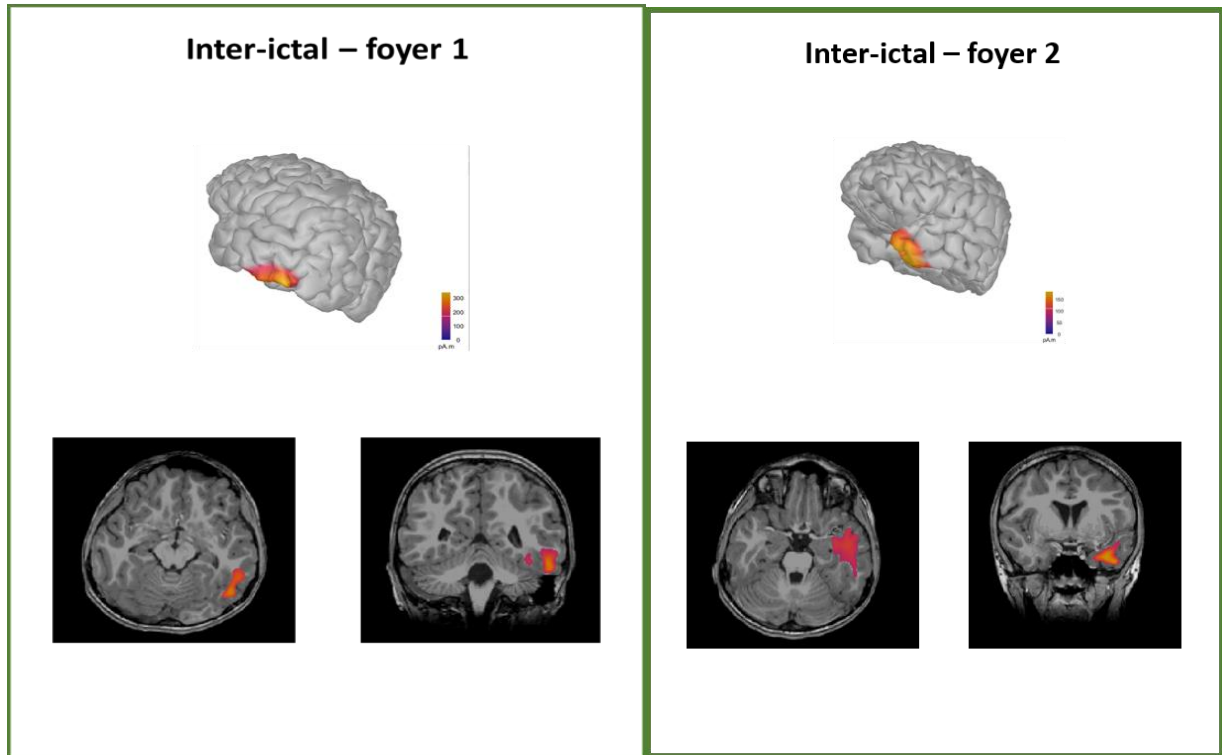


Foyer intercritique principal (foyer 1) en surfacique lorsque déterminé à partir de la phase ascendante de la pointe (« rising phase ») ou bien à partir du pic.

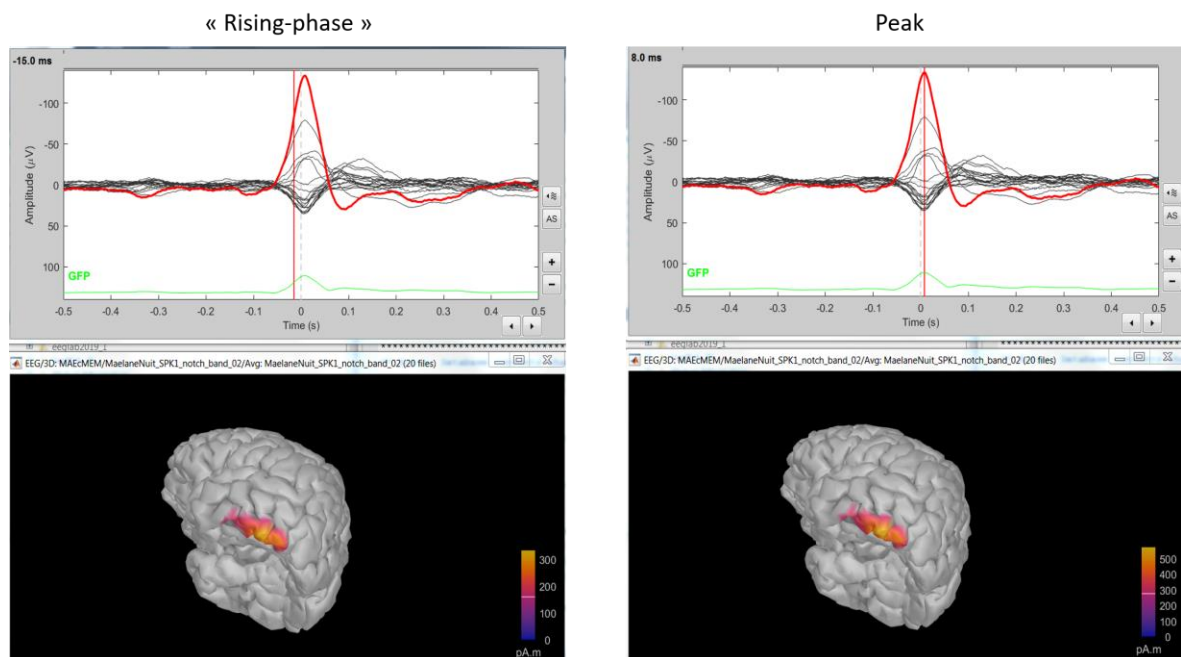


Coupes coronales et sagittales du foyer intercritique 1 (principal) avec la méthode cMEM. Amplitude maximale sur l'image la plus à droite. On rappelle que la méthode cMEM est uniquement surfacique.

Cas 2

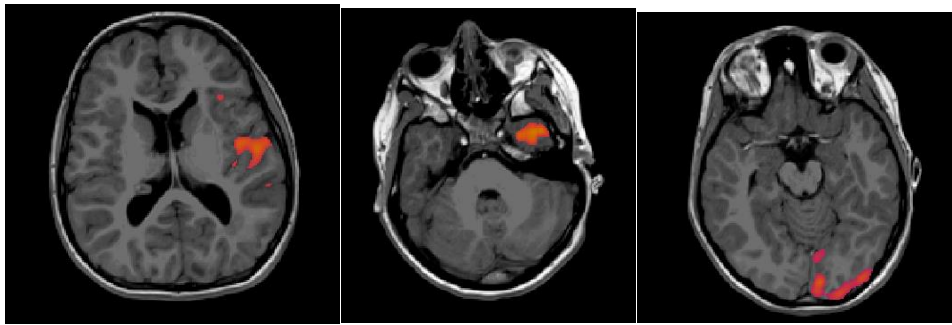


Foyers intercritiques principal (foyer 1) et secondaire (foyer 2) déterminés à partir de la méthode MNE

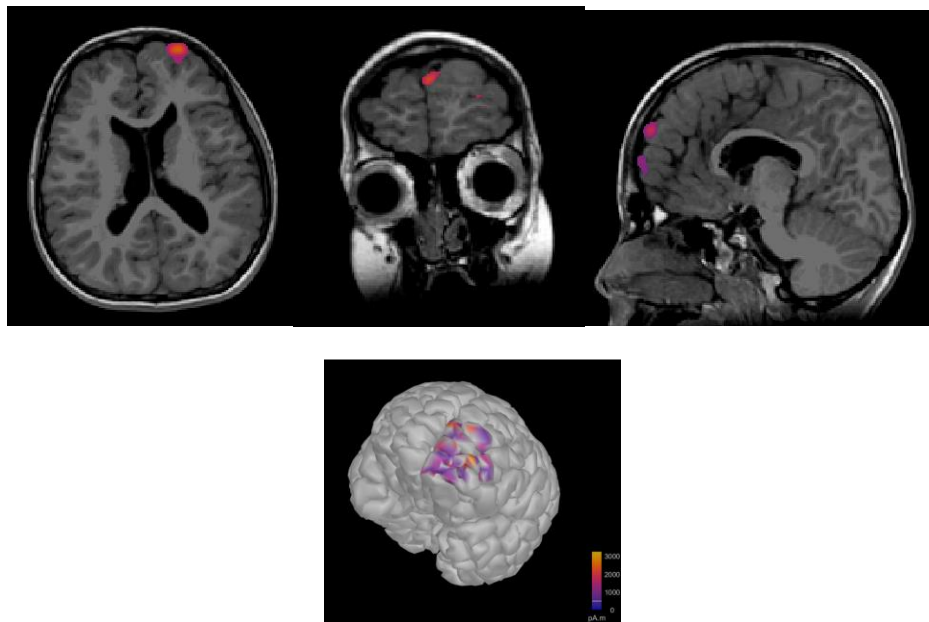


Localisation du foyer intercritique principal (foyer 1) en surfacique lorsque déterminé à partir de la phase ascendante de la pointe (« rising phase ») ou bien à partir du pic

Cas 3



Localisations de source interictales effectuées à partir de la méthode MNE (volumique), de la gauche vers la droite : foyers 1, 2 et 3.



Localisation de source ictale effectuée à partir de la méthode MNE (volumique et surfacique).

On retrouve la localisation fronto-polaire gauche.

LE ROUX Marie

Localisation de source ictale basée sur l'EEG haute-résolution dans les épilepsies focales réfractaires de l'enfant : autour de 3 cas et revue de la littérature.

RÉSUMÉ

Introduction : Délimiter la zone épileptogène (ZE) dans les épilepsies focales pharmaco-résistantes nécessite fréquemment un enregistrement EEG intracrânien (sEEG), d'où l'intérêt de développer des méthodes non invasives de localisation de la ZE telles que l'Imagerie par localisation de Source Électrique (ISE). Cette approche est basée sur des algorithmes de localisation du signal EEG/MEG et concerne principalement les décharges épileptiformes intercritiques (DEI). Nous avons étudié l'ISE obtenue à partir d'enregistrements ictaux chez des cas pédiatriques lésionnels en appliquant un protocole abordable en pratique clinique, dans le but de déterminer si cela permettait une bonne estimation de la ZE.

Sujets et Méthodes : Nous avons prospectivement inclus 3 enfants admis pour bilan pré-chirurgical. Les patients présentaient une lésion structurelle sur l'IRM. Les enregistrements EEG-HR 256 électrodes ont été interprétés. Nous avons visuellement sélectionné des segments libres d'artéfacts. L'ESI a été réalisé à partir des décharges ictales (iISE) et à partir des DEI (iiISE). Pour l'iISE, nous avons utilisé la méthode wavelet Maximum Entropy of the Mean (wMEM) en prenant en compte la bande de fréquences calculée à partir du changement de puissance le plus important autour du début de la crise. Des modèles de tête individuels ont été utilisés. La concordance anatomique entre la lésion structurelle, l'iISE et l'iiISE ont été évaluées.

Résultats : L'âge médian à l'inclusion était de 8 ans (5,5 à 9 ans). Huit crises et 7 clusters de pointes inter-critiques ont été analysés. Un patient souffrait d'une épilepsie du lobe frontal et 2 d'une épilepsie du cortex postérieur. Les 3 patients présentaient une dysplasie corticale focale, dont un cas de Sclérose Tubéreuse de Bourneville. En utilisant wMEM, une concordance totale ou partielle était retrouvée avec la lésion IRM pour chacune des iISE. L'existence ou non d'une concordance entre les solutions ictales et inter-ictales soulignait la complémentarité de ces 2 analyses.

Conclusion : L'ISE ictale basée sur l'EEG-HR est une technique qui fournit des informations utiles lorsqu'intégrée au reste du bilan de phase 1, notamment dans les cas pour lesquels l'interprétation de l'ISE inter-ictale est limitée. L'utilisation d'outils applicables en pratique courante est possible. Cet examen devrait permettre à terme d'orienter/réduire la réalisation de la sEEG.

Mots-clés : chirurgie de l'épilepsie, bilan pré-chirurgical, EEG haute-résolution, imagerie par localisation de source, ictal, pédiatrie.

Source localization of ictal epileptic activity based on high-density 256-channel EEG: a prospective study in children with lesional refractory epilepsy.

ABSTRACT

Introduction: Electrical source imaging (ESI) is a well-established non-invasive approach to localise the EZ in patients undergoing evaluation for epilepsy surgery, especially when based on high-density scalp EEG (HD-EEG) through the use of algorithms to compute source localisation from the patient's own MRI. ESI has, so far, primarily been used on interictal epileptiform discharges (IEDs). Here, focusing on using an affordable protocol in clinical practice, we investigate the added value of ESI derived from ictal discharges to estimate the EZ in lesional paediatric cases.

Methods: We prospectively analysed 3 children admitted for presurgical evaluation. Patients were known to have a lesion on the MRI. 256-channel scalp EEG recordings were interpreted. Artifact-free EEG epochs at ictal onset and IEDs clusters were visually selected for further analyses. ESI derived from HD-EEG was computed on ictal events (iESI) and on each averaged IEDs focus (iiESI). For iESI, wMEM method was used considering the frequency band calculated from the strongest power change captured around seizure onset. Individual head models were used. Anatomic concordance of iESI and iiESI was compared to the epileptogenic lesion (EL).

Results: Median age at inclusion was 8 years (range from 5,5 to 9). Eight ictal recordings and 7 interictal clusters from 3 patients were analysed. One patient had frontal lobe epilepsy and 2 had posterior cortex epilepsy. MRI revealed a focal cortical dysplasia in all cases, including a case of Tuberous Sclerosis Complex. Using wMEM, iESI and EL were fully concordant in 38% and partly concordant in 62%. No discordant solution was found.

Conclusion: iESI based on HD-EEG is feasible in children and brings complementary information to iiESI in focal lesional-related epilepsy. Future research is needed to determine the place of iESI in the presurgical evaluation of focal epilepsy.

Keywords: epilepsy surgery, presurgical assessment, high-density EEG, Electrical Source Imaging, ictal discharges, paediatric.