

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

Thèse pour le Diplôme d'État de Docteur en Pédiatrie.  
Sous la direction du Professeur Patrick VAN BOGAERT.

Marie Le Roux, née le 30 septembre 1992 à Paris XV (75).  
*Thèse soutenue publiquement le 24 septembre 2021.*

# Plan

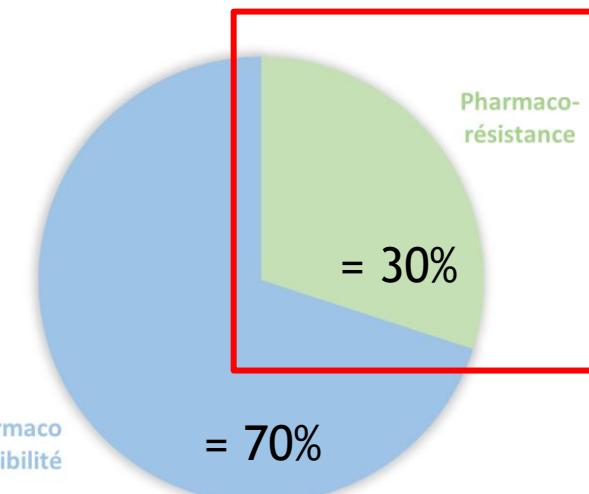
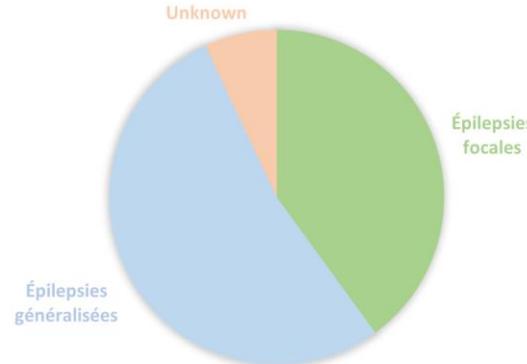
- ▶ **Introduction**
- ▶ **Méthodes**
- ▶ **Résultats**
- ▶ **Discussion**
- ▶ **Conclusion**

# INTRODUCTION

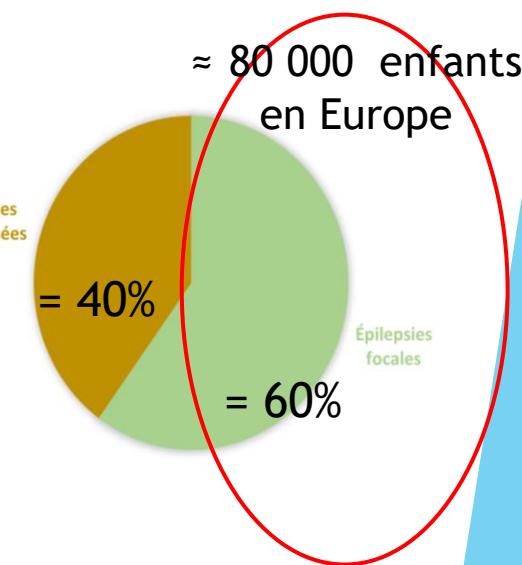
# L'épilepsie et ses traitements.

- Épilepsie : 5/1000 enfants ; 1 000 000 d'enfants en Europe  
(Fisher et al. 2005)
- Les épilepsies (Fisher et al. 2017) :
  - Généralisées
  - Focales
- Les traitements :
  - 1<sup>ère</sup> ligne : anti-épileptiques
  - 2<sup>ème</sup> ligne : chirurgie
- Pharmaco-résistance :
 

« Persistance de crises malgré 2 monothérapies et/ou une bithérapie bien conduites »



- Causes :
- Structurelles
  - Génétiques
  - Métaboliques
  - Infectieuses
  - Immunes
  - Inconnues



# La chirurgie de l'épilepsie.

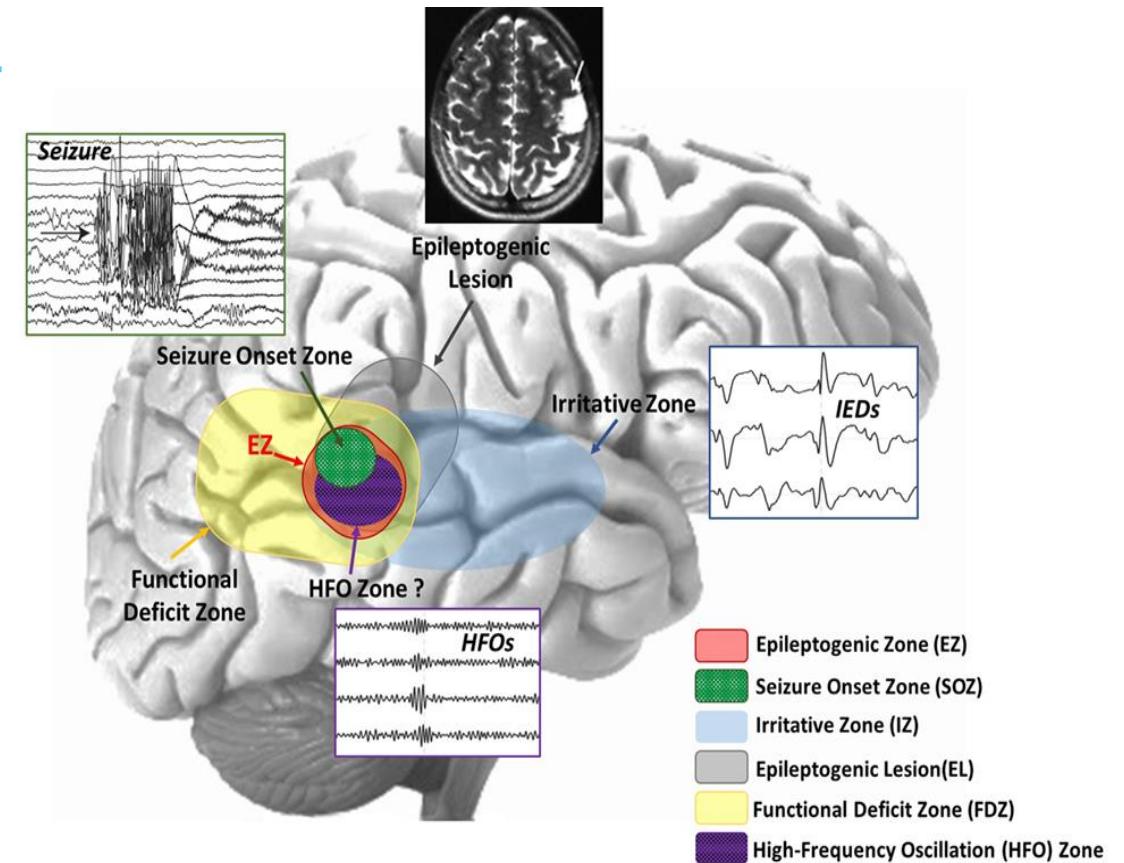
- ▶ Seul traitement curatif des épilepsies focales pharmacorésistantes
- ▶ Chirurgie étendue vs localisée
- ▶ Bons résultats :
  - Liberté de crises entre 60 et 80% (*Kadish et al. 2018, Barba et al. 2020, Widjaja et al. 2020*)
  - Cognitif et parcours développemental (*Kadish et al. 2014, Braun et Cross 2018*)
  - Amélioration de la qualité de vie en post-opératoire (*Maragkos et al. 2019*)
  - Risque opératoire restant faible (*Ryvlin et al. 2014, Lamberink et al. 2015*)



# Le bilan pré-chirurgical.

- Détermine la **Zone Épileptogène (ZE)** → zone nécessaire et suffisante pour générer les crises (Luders 2001)
- **Phase 1 :**
  - IRM cérébrale (*Epileptogenic Lesion*)
  - EEG vidéo longue durée
  - **PET au FDG (Functional Deficit Zone)**
  - Bilan neuro-psychologique
- **+/- Phase 2** = invasif : sEEG : enregistrement de crises dans le but de déterminer la **SOZ (Seizure Onset Zone)**

→ Gold Standard actuel pour déterminer la SOZ



*Figure 1: Schematic representation of the overlapping cortical zones in epilepsy, (Tamilia et al. 2017).*

# L'EEG en recherche.

- ▶ Électroencéphalogramme (EEG) = bon reflet du fonctionnement neuronal
- Étude des rythmes, des modifications de synchronisation neuronale et de l'activité épileptique
- Bonne résolution temporelle
- Peu coûteux, acquisition simple
- EEG haute-résolution (EEG hr ou hd) = nombre d'électrodes > 64 (64 - 256)
- Nette amélioration de la résolution spatiale



EEG classique



EEG hr

# L'EEG en recherche.

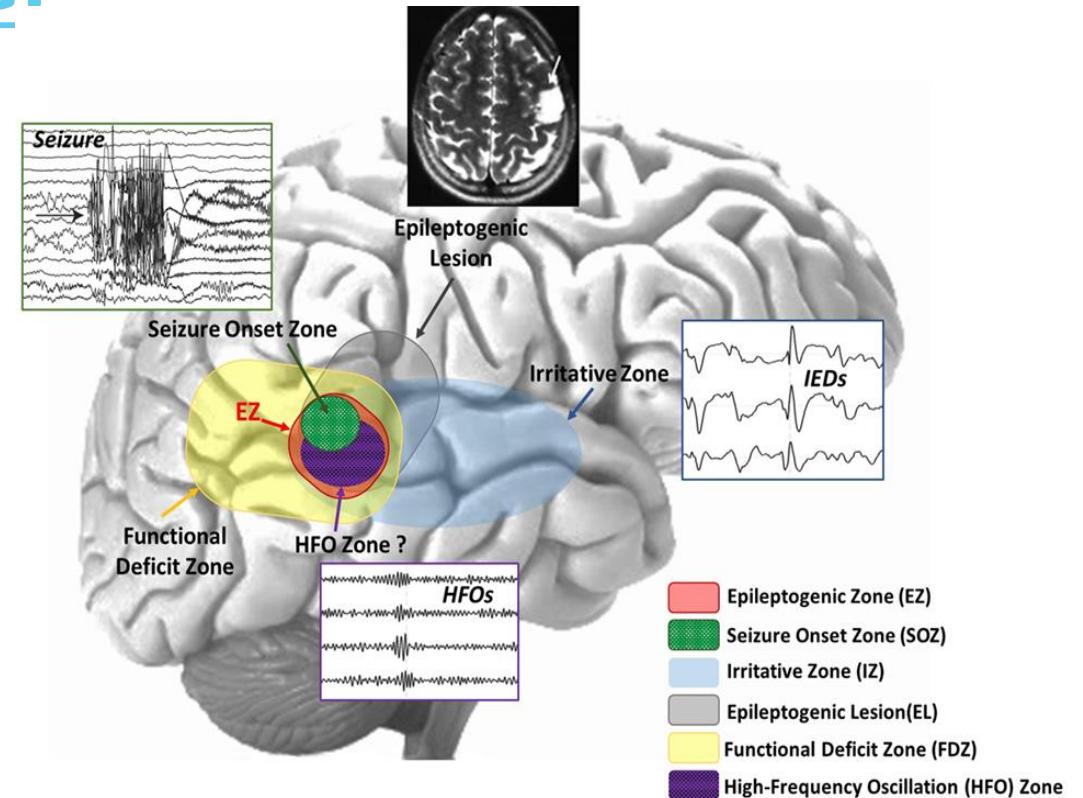


# La localisation de source.

## ➤ Localisation de sources (ESI)

- Estimation de la zone à l'origine du signal enregistré en surface
- *Pointes inter-critiques* → IZ (Irritative Zone)
- *Point de départ des crises* → SOZ

## ➤ ESI hr : lorsqu'effectué à partir d'un EEG hr



**Figure 1: Schematic representation of the overlapping cortical zones in epilepsy, (Tamilia et al. 2017).**

## Justification de la recherche.

- Dans les épilepsies focales lésionnelles : peu d'enfants libres de crise hors chirurgie curative (*Wirrell et al. 2013*)
  
- Recherche de biomarqueurs non invasifs permettant de localiser la ZE primordiale

## Justification de la recherche.

- ESI haute résolution (ESIhr) : technique novatrice, fiable et peu onéreuse
- Méthodologie progresse, plus proche du clinicien (*Michel et al. 2019 ; Van Mierlo et al. 2020*)
- **ESI ictal** : peu étudié chez l'enfant (*Lu et al. 2012*), plus précis que l'IZ déterminé à partir des pointes inter-critiques

## Question principale de recherche.

- Est-ce qu'un protocole simplifié de localisation de source ictale en EEG-HD permet d'avoir une localisation concordante avec les localisations de la lésion épileptogène à l'IRM cérébrale et de la localisation de source inter-ictale ?
  
- Questions secondaires :
  - Est-il possible de faire des enregistrements EEG-HD 256 électrodes longue durée ( ≈ 24 heures) chez des enfants ?
  - Quel modèle de résolution du problème inverse permet d'obtenir la meilleure concordance entre les différentes techniques de localisation de source, pour l'ictal et pour l'inter-ictal ?

# MÉTHODES



# Protocole de l'étude.

## ➤ **Étude prospective**

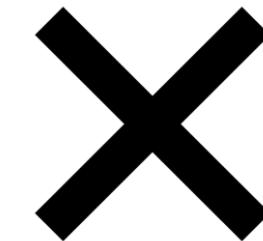
- monocentrique
- dans le cadre du suivi d'épilepsies pharmaco-résistantes
- dans le service de neuropédiatrie du CHU d'Angers

# Participants.



## Critères d'inclusion

- < 18 ans
- Épilepsie focale pharmaco-résistante avec crises au moins quotidiennes
- Lésion corticale stable repérée sur l'IRM cérébrale



## Critères d'exclusion

Maladies neurodégénératives et psychiatriques sévères associées, LATA

# EEG-HD.

## 1. Acquisition :

- bonnet **256** électrodes (Electrical Geodesic Inc EGI, Eugene, OR, USA). Référence = Cz ; fréquence d'échantillonnage : 1000Hz ; impédances < 50KΩ
- Enregistrement de longue durée (environ 24h)



## 2. Review :

- **Crise** : repérage visuel d'une modification précoce du tracé se dégageant de l'activité de fond (*Gotman et al. 1993*)
- Exclusion des crises comportant des artéfacts (de mouvement notamment)
- Repérage des pointes inter-critiques



# ESI ictal.

- ▶ Sur le logiciel Brainstorm (en open access) (*Tadel et al. 2011*) :

## 3. Pre-processing du signal :

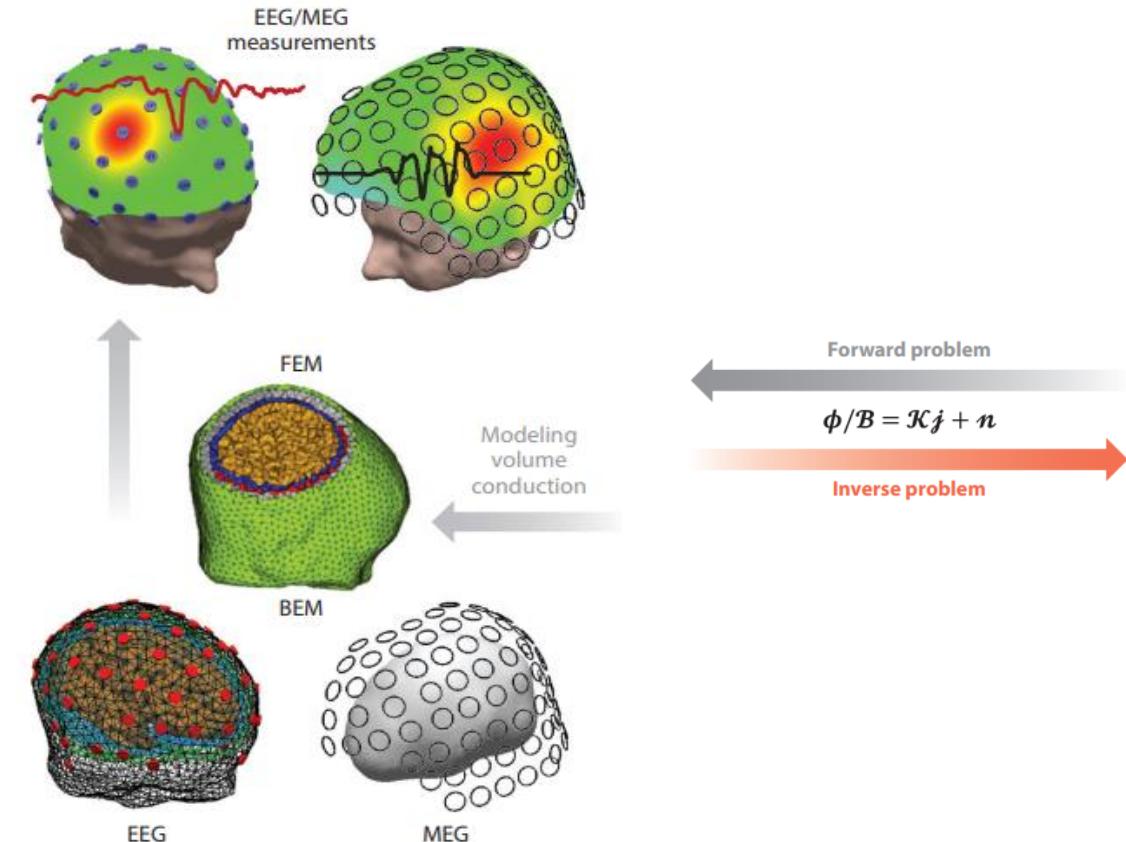
- Filtre et Notch
- Référence à la moyenne
- Elimination des électrodes artéfactées

## 4. Résolution du problème direct = construction d'un modèle de tête

## 5. Résolution du problème inverse = algorithme de localisation de sources

→ infinité de solution

- MEM, MNE, sLORETA



**Figure 2:** Adapté d'après He et al., Annual Review of Biomedical Engineering 2018

# ESI ictal.

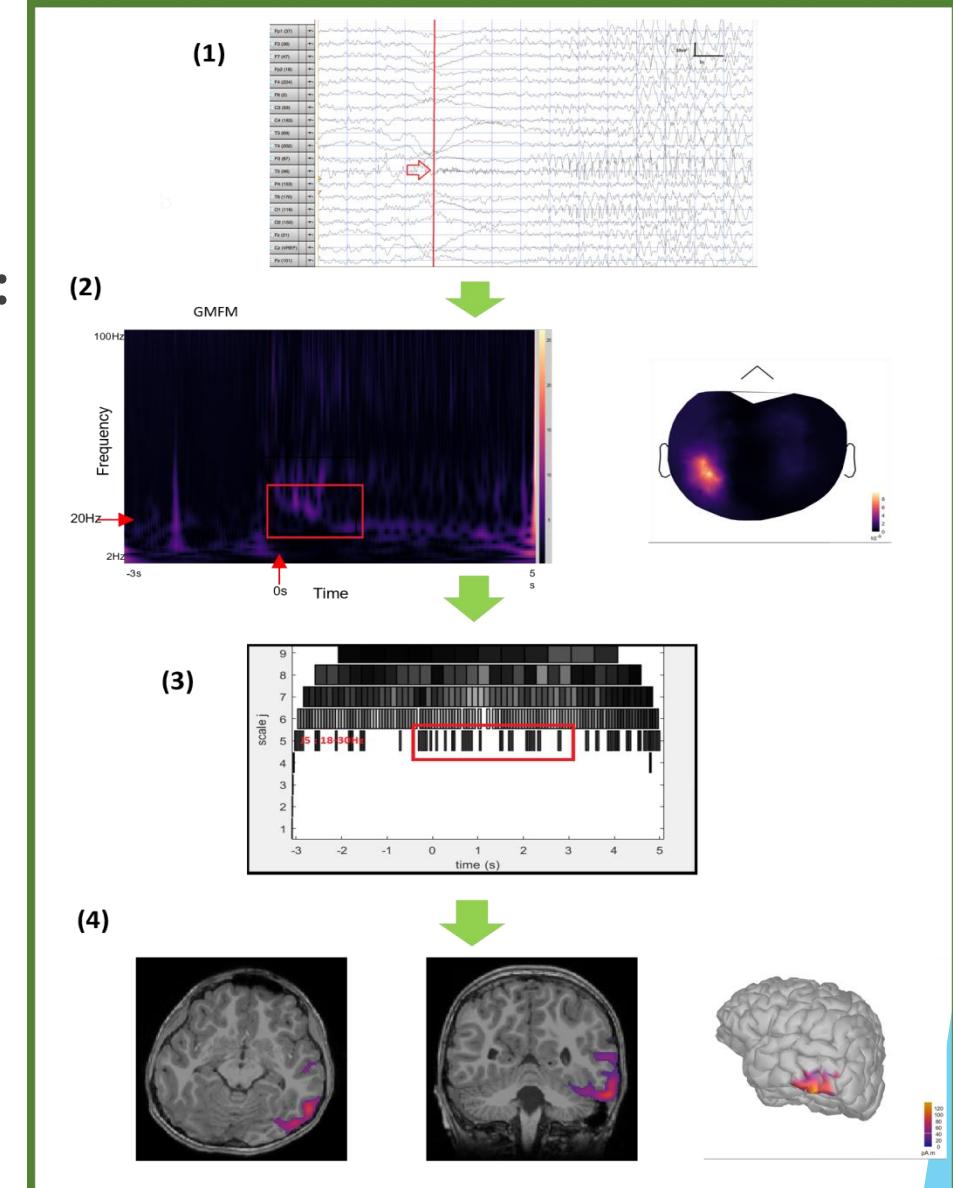
- Détail du protocole de localisation des sources ictales :

## Source Localization of the Seizure Onset Zone From Ictal EEG/MEG Data

Giovanni Pellegrino,<sup>1,2,\*</sup> Tanguy Hedrich,<sup>1</sup> Rasheda Chowdhury,<sup>1</sup>  
Jeffery A. Hall,<sup>2</sup> Jean-Marc Lina,<sup>3,4,5</sup> Francois Dubeau,<sup>2</sup>  
Eliane Kobayashi,<sup>2</sup> and Christophe Grova<sup>1,2,4,6</sup>

Figure 3: Proposed pipeline for SOZ identification from ictal HD-EEG recordings highlighted with a case.

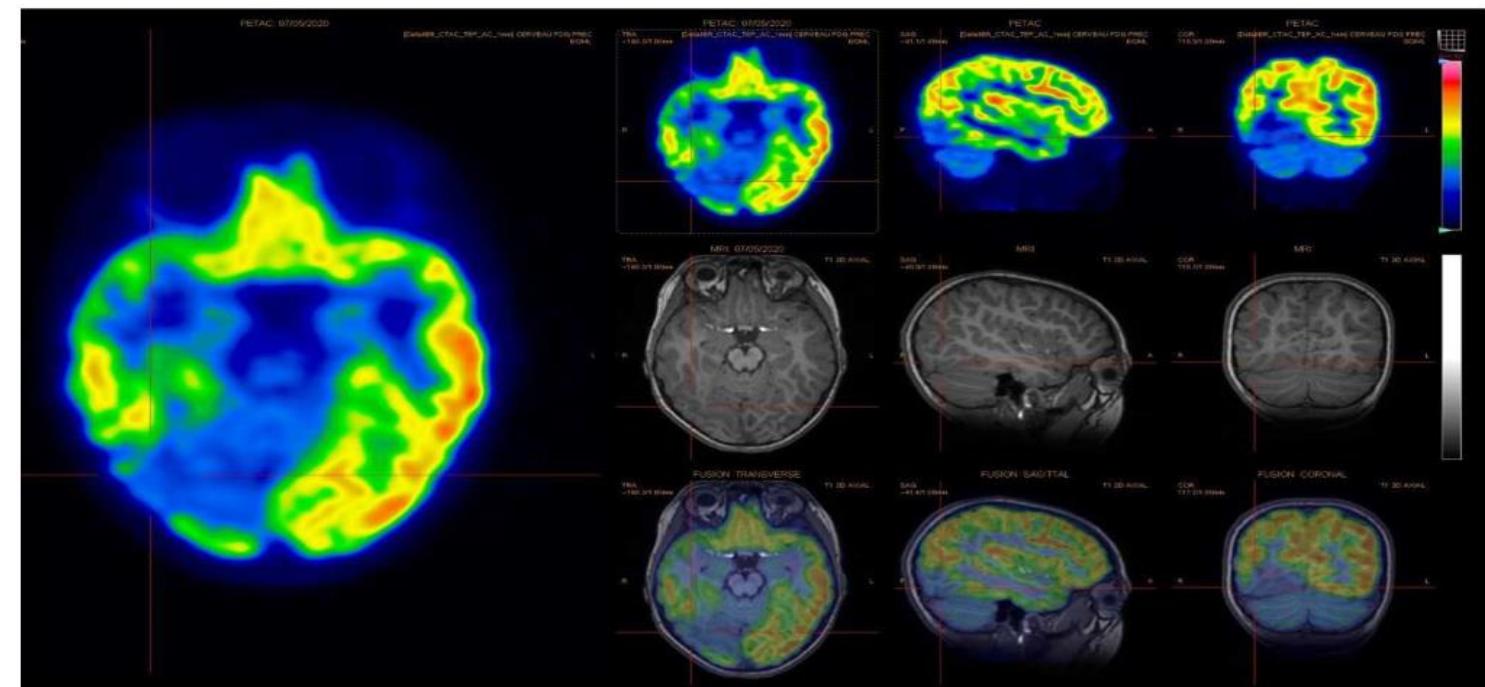
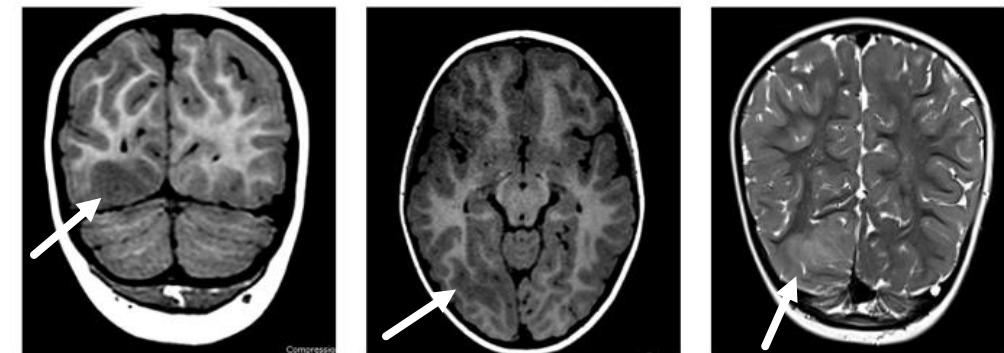
Case 2, a 8-year-old girl, suffered from focal epilepsy since the age of 2 months. She became drug-resistant. The EEG showed a left temporo-occipital focus. a. (1) Clinical identification of the seizure onset (red arrow) on long term 256-channel scalp recording. Selection of a -3s to 5s time window. (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.



## Détection de l'anomalie sur l'IRM cérébrale.

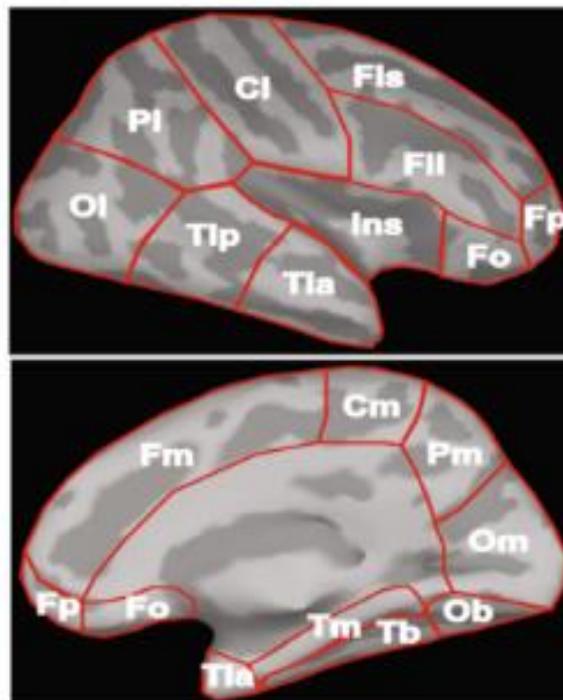
1. Repérage visuel d'une anomalie sur l'IRM anatomique épileptogène
2. Normalisation de l'IRM du patient dans le plan MNI

### Imagerie



# Cartographie sub-loinaire.

- Cartographie en 34 sub-lobes (*Heers et al. 2016*) :



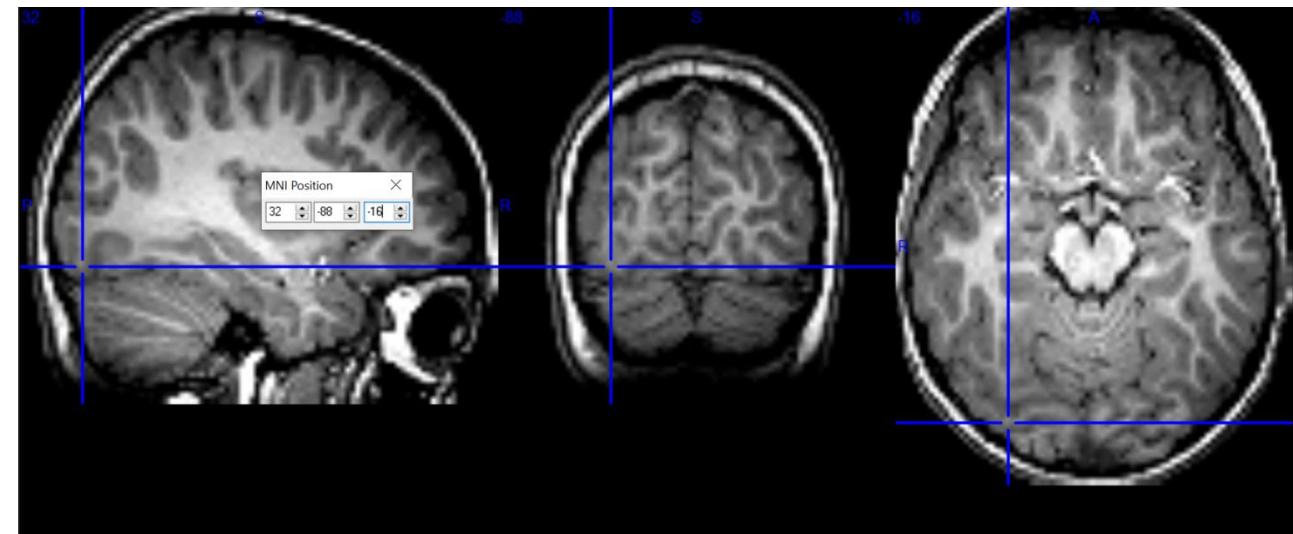
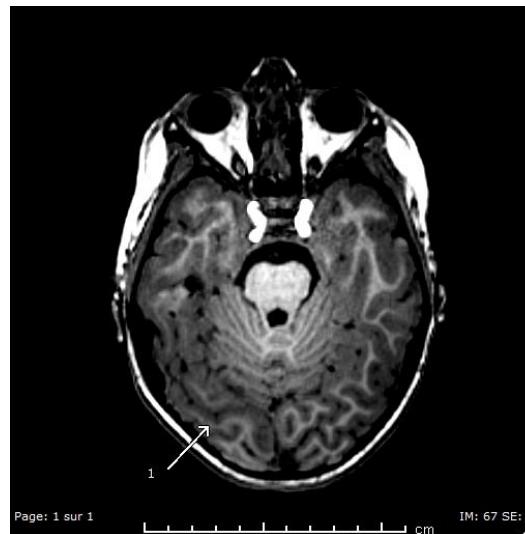
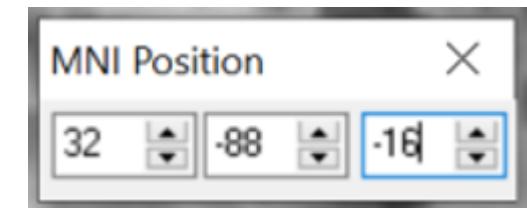
CI	= Central, lateral
Cm	= Central, mesial
Fli	= Frontal, lateral inferior
Fls	= Frontal, lateral superior
Fm	= Frontal, mesial
Fo	= Frontal, orbital
Fp	= Frontal, polar
Ins	= Insula
Ob	= Occipital, basal
OI	= Occipital, lateral
Om	= Occipital, mesial
PI	= Parietal, lateral
Pm	= Parietal, mesial
Tb	= Temporal, basal
Tla	= Temporal, lateral anterior
Tlp	= Temporal, lateral posterior
Tm	= Temporal, mesial

- Étude de concordance, d'après *Rikir et al. 2014* :

- 1 : concordant
- 2 : partiellement concordant
- 3 : discordant

# Normalisation dans le plan MNI.

- ▶ Repérage des coordonnées du point d'amplitude maximale en localisation de source ictale

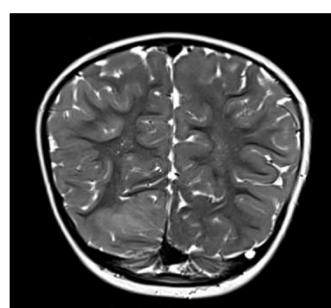
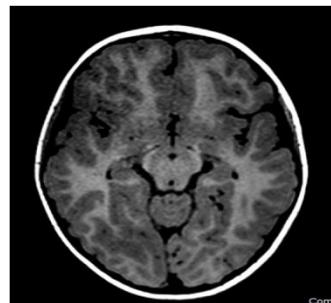
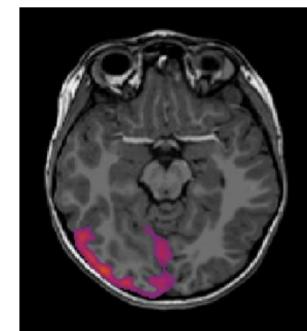
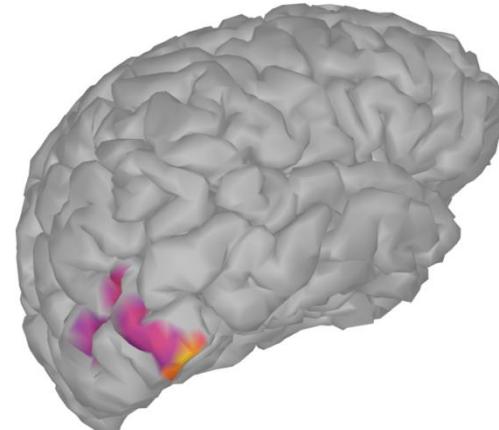
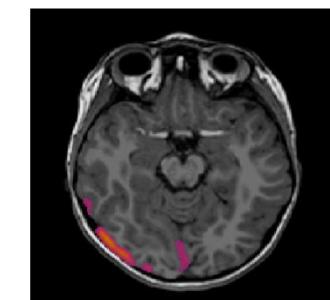
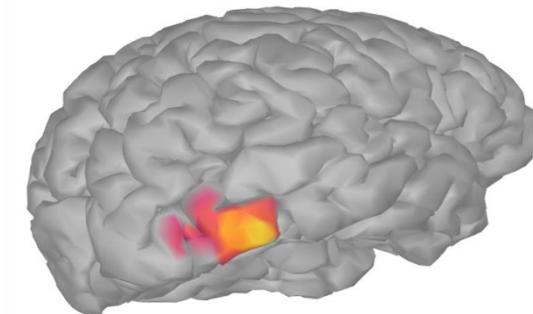
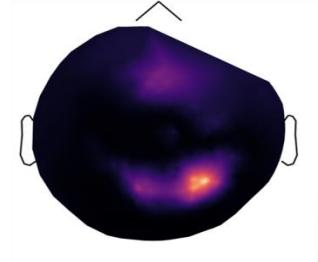


# RÉSULTATS

# Caractéristiques des patients.

Patient	Genre	Âge au moment de l'étude (années)	Durée de l'épilepsie (années)	Fréquence des crises	Clinique des crises	Lésion IRM	Localisation de l'épilepsie	Nombre de crises enregistrées	Nombre de clusters de pointes
1	F	5,5	3	Pluri-quotidiennes	Version des yeux +/- amaurose transitoire ou scotome	DCF occipitale droite	Épilepsie du cortex postérieur	6 dont analysées = 4	2
2	F	8	8	Pluri-quotidiennes	Peur, arrêt des activités, version des yeux à gauche	DCF temporaire gauche (postéro-latéral)	Épilepsie du cortex postérieur	4 dont analysées = 3	2
3	F	9	9	Quotidiennes	Agitation motrice intense et vocalisations	Multiples tubers dont 1 tuber fronto-mésial et 1 tuber fronto-polaire gauches	Épilepsie du lobe frontal	1 dont analysée = 1	3

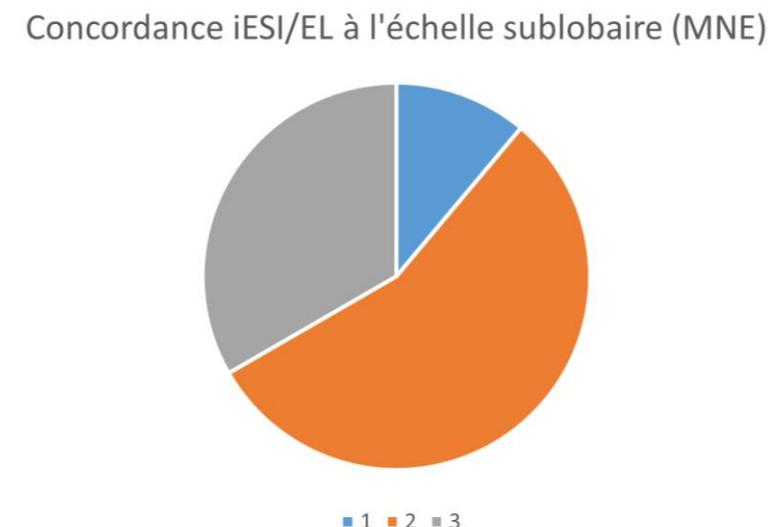
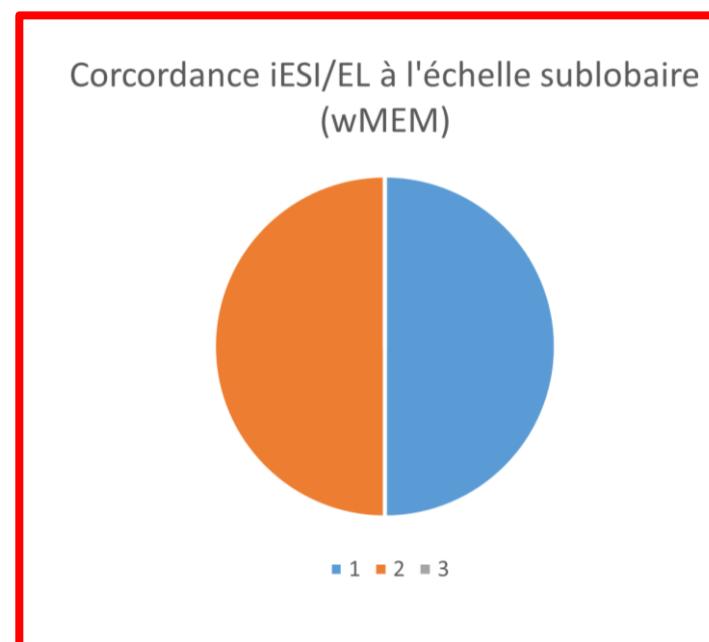
# Localisations de source.

**IRM cérébrale****Inter-ictal****Ictal**

# Comparaison ESI ictal et lésion IRM.

- Étude de concordance pour la localisation de source ictale avec la lésion épileptogène (IRM) :

Patient	Seizure	wMEM	MNE
1	SEIZ 1	1	3
	SEIZ 2	1	1
	SEIZ 3	1	3
	SEIZ 4	1	2 (iESI>EL)
2	SEIZ 1	2 (iESI<EL)	3
	SEIZ 2	2 (iESI<EL)	2 (iESI<EL)
	SEIZ 3	2 (iESI<EL)	2 (iESI<EL)
3	SEIZ 1	2 (iESI<EL)	2 (iESI<EL)



1 : concordant

2 : partiellement concordant

3 : discordant

- Concordance avec la lésion épileptogène
- wMEM plus concordant
- Concordance confirmée dans le plan MNI

# Comparaison ESI ictal et inter-ictal.

- Étude de concordance entre les localisations de sources ictale et inter-ictales :

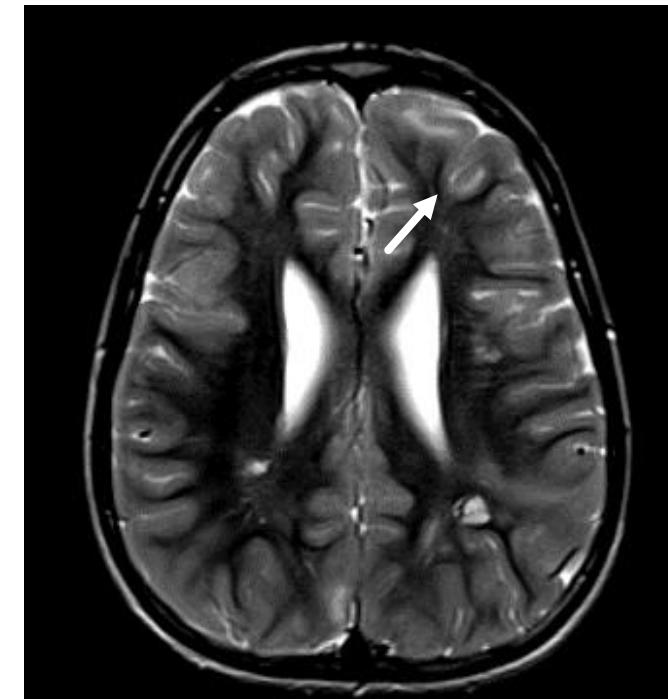
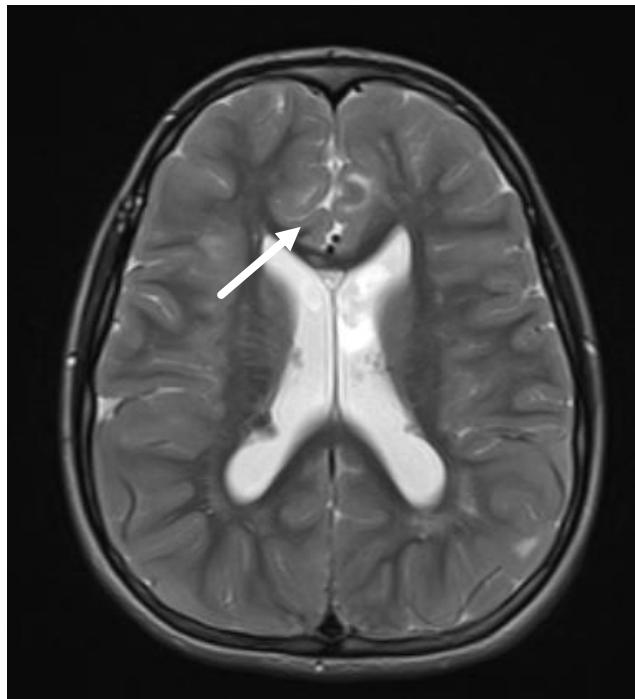
Patient	Focus/Seizure	1				2			3
		SEIZ 1	SEIZ 2	SEIZ 3	SEIZ 4	SEIZ 1	SEIZ 2	SEIZ 3	SEIZ 1
1	IEDs	1	1	1	1				
2	IEDs					2 (iESI<iiESI)	2 (iESI<iiESI)	2 (iESI<iiESI)	
3	IEDs								3

1 : concordant ; 2 : partiellement concordant ; 3 : discordant

- Concordance entre l'ictal et l'inter-ictal pour les patients 1 et 2
- Discordance pour le patient 3

## Résultats (5)

- ▶ IRM cérébrale du patient 3



→ SOZ dans la zone de la lésion anatomique mais pas de cluster de pointes détectés dans ce sub-lobe.  
→ Complémentarité des 2 types de marqueurs ictal et inter-ictal

# DISCUSSION

# Localisations de source.

## ► Localisations de source ictales (iESI)

- Protocole appliqué sur les 3 patients sans difficulté particulière
- Logiciels en open access
- Méthodologie disponible et décrite
- Comparables aux sources inter-ictales et à la lésion épileptogène
- Difficultés rencontrées : artéfacts de mouvements, propagation de la crise
- Force de la méthode wMEM : étude dynamique

## ► Localisations de source inter-ictales (iiESI)

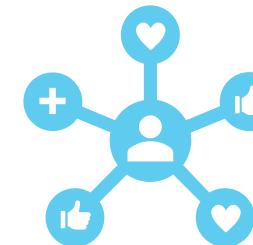
- Difficultés rencontrées : choix du foyer principal parfois ambiguë, morphologie différente des pointes → différents clusters
- Méthodes de localisation de sources cMEM, sLORETA et MNE globalement satisfaisantes

# Limites et points forts.



## Limites

- Échantillon restreint et peu homogène en termes de type d'épilepsie
- Biais de jugement : repérage visuel des différents clusters de pointes
- Classification sub-loinaire : définie visuellement
- Pas de follow-up post-chirurgical



## Points forts

- Design prospectif
- Population pédiatrique
- Utilisation d'un modèle de tête propre à chaque patient
- **Enregistrements haute résolution longue-durée : une seule étude en EEG-HD ictal en population pédiatrique (Lu et al. 2012)**

Dynamic imaging of seizure activity in pediatric epilepsy patients

Yunfeng Lu<sup>1</sup>, Lin Yang<sup>1</sup>, Gregory A. Worrell<sup>2</sup>, Benjamin Brinkmann<sup>2</sup>, Cindy Nelson<sup>2</sup>, and Bin He<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical Engineering, University of Minnesota, Minneapolis, MN

<sup>2</sup>Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN

# CONCLUSION

## Take home message

- Faisabilité du process de localisation de source ictal en pratique clinique
- Complémentarité des techniques ictale et inter-ictale
- Perspectives :
  - Intérêt d'études dans des échantillons plus larges et avec résultats post-opératoires
  - Objectifs à moyen terme :
    - Rendre plus accessible la chirurgie
    - Réduire le recours systématique à la sEEG et/ou améliorer les schémas d'implantation des électrodes lorsque sEEG nécessaire

« *Time is brain* »



Merci de  
votre  
attention.