Quantification des anomalies neurologiques métaboliques et imagerie de sources électriques

Christophe Person

▶ **To cite this version:**

Christophe Person. Quantification des anomalies neurologiques métaboliques et imagerie de sources électriques. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université de Lorraine, 2012. Français. NNT : . tel-00738247

HAL Id: tel-00738247

https://theses.hal.science/tel-00738247

Submitted on 7 Nov 2012

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

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

École doctorale IAEM Lorraine

Université de Lorraine

Quantification des anomalies neurologiques métaboliques et imagerie de sources électriques

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2012

pour l'obtention du

Doctorat de l'Université de Lorraine

Spécialité Automatique, Traitement du Signal et des Images, Génie informatique

par

Christophe PERSON

Composition du jury

Rapporteurs :	Grégoire MALANDAIN	INRIA Sophia Antipolis
	François CABESTAING	LAGIS, FRE CNRS 3303
Examinateurs :	Pierre PAYOUX	Traceurs et Traitement de l'Image, EA 3033
	Pierre-Yves MARIE	INSERM U961
	Valérie LOUIS-DORR	CRAN, CNRS UMR 7039
	Didier WOLF	CRAN, CNRS UMR 7039
Invité :	Louis MAILLARD	CRAN, CNRS UMR 7039

Centre de Recherche en Automatique de Nancy CNRS – UMR 7039

Université de Lorraine

Remerciements

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit ont été effectués au CRAN (Centre de Recherche en Automatique de Nancy), Unité Mixte de Recherche CNRS (UMR 7039), Université de Lorraine, dans le groupe thématique IPS (Ingénierie Pour la Santé).

Je remercie mes directeurs de thèse, Valérie LOUIS-DORR et Didier WOLF pour leur encadrement, leurs conseils avisés, leur patience et leur aide précieuse qui m'ont permis de mener cette thèse à bien.

Je tiens à remercier Grégoire MALANDAIN et François CABESTAING d'avoir accepté d'évaluer mes travaux en tant que rapporteurs, ainsi que Pierre PAYOUX pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury.

Je remercie Hervé VESPIGNANI, Chef du service de Neurologie du CHU de Nancy, et Gilles KARCHER, Chef du service de Médecine Nucléaire, pour m'avoir permis de réaliser ces travaux.

Merci à la Ligue Française contre l'épilepsie (LFCE) et à Sanofi-Aventis pour leur soutien financier.

J'adresse mes remerciements à Pierre-Yves MARIE, co-encadrant de ma thèse, qui a su diriger et orienter mes travaux. Merci également à toutes les personnes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler ou que j'ai pu côtoyer au sein du service de Médecine Nucléaire, de Nancyclotep ou de Genclis, notamment Sylvain pour ses judicieux conseils, mais aussi Bernard, Véronique, Nathalie, Fatiha, Nicolas, Sinan. Je remercie aussi Patrick LACOLLEY et les membres de l'Unité Inserm 961.

Je tiens à remercier l'ensemble des membres de l'équipe ESPaCE, en particulier Radu et Laurent, mais aussi Ernest, pour leur aide et leurs précieux conseils. Je remercie Louis MAILLARD et Jean-Pierre VIGNAL pour leur expertise clinique.

Je remercie les membres de l'équipe Asclepios de l'INRIA Sophia Antipolis pour leur accueil et leur collaboration, en particulier Grégoire MALANDAIN pour sa disponibilité et pour les importantes ressources qu'il a mises à notre disposition, et Liliane RAMUS pour son aide et pour m'avoir accordé une partie de son temps précieux. Merci également à Olivier COMMOWICK pour son aide et ses conseils éclairés.

Je tiens à remercier Eric GUEDJ, de l'Hôpital de la Timone à Marseille, pour son aide précieuse qui m'a permis de mettre en place la procédure de traitement des images de TEP.

Je remercie tous les doctorants du CRAN avec qui nous avons pu partager des moments de détente et de bonne humeur : Liu, Nedia, Julie, Janis, ainsi que les représentants de la communauté mexicaine, Rebeca, Hugo, Gilberto, et bien sûr mon collègue de bureau Ricardo, pour avoir partagé une partie de leur culture (*¡Viva el Santo !*) et pour les quelques rudiments de la langue espagnole qu'ils se sont amusés à m'enseigner.

Enfin, mes remerciements les plus chaleureux vont à ma famille, et plus particulièrement à mes parents et à mon frère pour leur continuel soutien et pour leur confiance inconditionnelle.

Table des matières

Introduction **1**

1 Contexte médical **5**

1.1 L'épilepsie : bases anatomiques et fonctionnelles 5

1.1.1 Le cerveau 5

1.1.2 L'épilepsie 8

1.2 Les modalités exploitées pour le diagnostic 9

1.2.1 L'EEG 11

1.2.2 L'IRM 15

1.2.3 La TEMP 16

1.2.4 La TEP 17

1.2.5 La SEEG 19

1.3 Contexte général 20

1.3.1 Les méthodes de recalage 23

1.3.1.1 Critères de ressemblance 23

1.3.1.2 Types de transformations 24

1.3.1.3 L'optimisation 25

1.3.2 Les méthodes de localisation de sources 25

1.3.2.1 Les modèles dipolaires 25

1.3.2.2 Les modèles de sources distribuées 27

1.4 Objectifs et problématique 28

1.4.1 Quantification des zones hypométaboliques en TEP 29

1.4.2 Localisation des sources électriques en EEG-HR 29

1.4.3 Comparaison des résultats multimodaux 30

2 Analyse quantitative des images TEP **33**

2.1 Principes de l'analyse 34

2.1.1 La normalisation spatiale 35
2.1.1.1 État de l'art 36
2.1.1.2 La normalisation spatiale SPM 41
2.1.1.3 La normalisation spatiale Block-Matching 43
2.1.1.4 Constitution du template 45
2.1.2 Les tests statistiques 47
2.1.3 Simulation de zones hypométaboliques 50
2.2 Validation de la normalisation spatiale 56
2.2.1 Base de données 56
2.2.2 Résultats 57
2.3 Étude de patients épileptiques 60
2.3.1 Validation de la base de données normale 60
2.3.1.1 Validation automatique 60
2.3.1.2 Validation clinique 61
2.3.2 Traitement des patients épileptiques 65
2.3.2.1 Discrimination entre sujets sains et épileptiques 65
2.3.2.2 Discrimination entre hémisphères sains et épileptiques . 67
2.4 Conclusion 70

3 Localisation de sources en EEG-HR **73**
3.1 Méthodologie de résolution du problème inverse 74
3.1.1 Le problème direct 75
3.1.2 Le problème inverse 76
3.1.2.1 Modèles dipolaires 77
3.1.2.2 Modèles de sources distribuées 80
3.2 Localisation de sources sur des EEG intercritiques 83
3.2.1 Événements étudiés 83
3.2.2 Résultats 85
3.3 Prétraitement des signaux EEG-HR 93
3.3.1 La séparation aveugle de sources 94
3.3.2 Étude de signaux simulés 97
3.3.3 Localisation de sources sur des signaux EEG prétraités 104
3.3.3.1 Classification automatique des sources d'artéfacts 104
3.3.3.2 Résultats de la localisation de sources électriques 108
3.4 Conclusion 110

4 Étude multimodale TEP - EEG-HR **113**
4.1 Recalage multimodal 114
4.1.1 Stratégie de recalage 115
4.1.2 L'information mutuelle 117
4.2 Hypométabolisme en TEP et localisation de sources en EEG-HR 121
4.2.1 Modèles de sources dipolaires 121
4.2.2 Modèles de sources distribuées 132
4.2.3 Classification des clusters d'hypométabolisme 139
4.3 Discussion et conclusion 142

Conclusion générale et perspectives **145**

Annexe **151**

Bibliographie **159**

Introduction

L'épilepsie est un dysfonctionnement neurologique chronique affectant de nombreuses personnes dans le monde. Elle se caractérise par la répétition de crises, engendrées par des décharges électriques anormales dans le cerveau, qui peuvent induire des convulsions, des pertes de connaissance, des hallucinations (visuelles, olfactives, ou auditives), ou des hypertonies. Si les traitements médicamenteux permettent de contrôler les crises dans la majorité des cas (entre 70 et 80%), la chirurgie peut être envisagée dans les cas d'épilepsies partielles (c'est-à-dire les épilepsies qui se limitent à une région circonscrite du cerveau) pharmaco-résistantes, ce qui nécessite une localisation précise de la zone épileptogène.

L'électroencéphalographie (*EEG*) est la principale méthode d'investigation en épileptologie. Elle consiste à mesurer l'activité électrique cérébrale au moyen d'électrodes. L'EEG présente donc l'avantage d'être non invasive, tout en bénéficiant d'une très bonne résolution temporelle. Cependant, les signaux EEG de surface peuvent être perturbés par le bruit et par différents artéfacts (activités musculaires, oculaires, etc...), ce qui nécessite un prétraitement des signaux pour une interprétation et une analyse correcte des données. L'EEG-HR (*EEG Haute Résolution*), qui consiste à acquérir des signaux EEG avec un nombre important d'électrodes et une fréquence d'échantillonnage élevée, apporte de par sa bonne résolution spatiale de surface davantage d'informations qui permettent de localiser les sources d'activités épileptiques au moyen des différents algorithmes de résolution du problème inverse. Il s'agit donc d'appliquer ces algorithmes de localisation de sources sur des signaux EEG-HR pour analyser divers événements (pointes, ondes lentes) traduisant une activité épileptique. Un prétraitement par séparation aveugle de sources peut également être mis en œuvre préalablement à la localisation afin de supprimer les sources extracérébrales qui peuvent nuire à la localisation de sources.

En pratique clinique, d'autres modalités contribuent au diagnostic, telles que l'IRM (*Imagerie par Résonance Magnétique*) ou la TEP (*Tomographie par Emission de Positons*). C'est

en particulier à cette dernière modalité que nous nous intéressons afin de confronter la localisation des hypométabolismes détectés en TEP dans les cas d'épilepsies partielles pharmaco-résistantes aux résultats de localisations apportés par la résolution du problème inverse en EEG-HR. En effet, la TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet de repérer les régions de dysfonctionnements dues à la présence d'un foyer épileptogène dans la majorité des cas (sa sensibilité est comprise entre 70 et 85%), tandis que les images anatomiques d'IRM ne laissent pas forcément apparaître d'anomalies structurelles, d'où l'intérêt de pouvoir exploiter la modalité TEP qui peut apporter des informations capitales. Au cours du bilan préopératoire, une analyse visuelle des images TEP est généralement réalisée par les médecins, ce qui peut conduire à des résultats relativement subjectifs. Les analyses quantitatives des images TEP peuvent permettre de mettre en évidence des variations fonctionnelles en intra-individus, mais également de comparer, par des analyses statistiques, des groupes de populations. De fait, ces analyses s'appuient sur des méthodes de recalage, de normalisation spatiale, et de comparaisons statistiques. Nous proposons donc d'établir une méthodologie de détection automatique des régions cérébrales pathologiques qui soit utilisable en routine clinique pour l'analyse des images TEP, en se basant sur un procédé développé notamment dans SPM (*Statistical Parametric Mapping*). Le principe est d'effectuer des comparaisons par rapport à un groupe d'images TEP provenant de sujets sains, de telles études interindividuelles nécessitant de mettre en œuvre des méthodes de recalage non linéaire qu'il s'agit de définir de manière optimale. L'objectif est de mettre en évidence et de localiser les zones pathologiques (il s'agit plus particulièrement des zones hypométaboliques) correspondant aux zones lésionnelles, dont le lien avec les zones épileptogènes reste par ailleurs à préciser.

Le travail présenté dans ce manuscrit s'inscrit dans le cadre du bilan préchirurgical des épilepsies partielles pharmaco-résistantes, en se basant sur la multimodalité TEP - EEG-HR. Idéalement, l'objectif serait de pouvoir éviter la SEEG (*stéréo-électroencéphalographie*) - très invasive, puisqu'elle est réalisée au moyen d'électrodes intra-cérébrales - qui est l'ultime étape du bilan préchirurgical et constitue actuellement la méthode de référence pour identifier et localiser les réseaux épileptogènes dans les épilepsies partielles pharmaco-résistantes. L'intérêt de la multimodalité est essentiel pour garantir une localisation optimale des foyers épileptogènes. Ainsi, les résultats de localisation issus des analyses des signaux EEG-HR et des images TEP sont exploités et comparés avec l'objectif d'aboutir à une représentation plus précise du volume cérébral impliqué dans l'épilepsie. La TEP et l'EEG-HR donnent des informations différentes et potentiellement très

complémentaires pour améliorer la définition et la localisation des foyers épileptogènes. Les foyers épileptiques sont avant tout caractérisés par une activité électrique anormale et l'EEG est la technique de détection non invasive la plus performante dans ce domaine. Cependant, les foyers épileptiques sont aussi des zones tissulaires lésées, parfois sans anomalies anatomiques décelables, la TEP au FDG (Fluorodésoxyglucose) est alors la méthode la plus adaptée pour localiser les zones tissulaires altérées.

Le premier chapitre présente le contexte médical de l'épilepsie, en précisant les objectifs et la problématique à résoudre.

Dans le second chapitre, les méthodes d'analyse quantitative des images TEP sont développées, en mettant en particulier l'accent sur l'étape de normalisation spatiale des images. L'objectif est de comparer la méthode de normalisation spatiale SPM, classiquement exploitée pour le traitement d'images TEP, à une méthode "*Block-Matching*" encore jamais appliquée dans ce contexte. La méthode est validée à partir de simulations et par une analyse subjective clinique effectuée sur des images réelles.

Le troisième chapitre est consacré à la localisation de sources électriques à partir de signaux EEG-HR. Après avoir détaillé les différentes méthodes de localisation, celles-ci sont appliquées à des signaux intercritiques acquis chez des patients atteints d'épilepsie dont la localisation des foyers a déjà été validée par la SEEG (ces patients ont subi une exérèse de la zone épileptogène estimée et ne présentent plus aucune crise). Deux formes d'ondes sont exploitées pour localiser la zone épileptogène : les pointes intercritiques, qui ont l'avantage de présenter un bon rapport signal sur bruit, et les ondes lentes, qui ont pour origine la zone lésionnelle et sont relativement faibles du point de vue énergétique. La localisation de sources est également appliquée à des signaux EEG-HR prétraités, par des algorithmes de séparation aveugle de sources notamment. Le prétraitement consiste à estimer les sources indépendantes à partir d'un modèle de mélange additif. Le but est de discriminer les sources cérébrales des sources parasites, telles que les artéfacts musculaires, ou oculaires par exemple.

Enfin, le quatrième chapitre s'attache à la mise en relation des résultats issus des deux modalités TEP et EEG-HR, traitées séparément dans les chapitres 2 et 3. La stratégie de recalage est donc présentée, puis des outils de comparaison et de représentation dans un référentiel commun des résultats multimodaux sont introduits afin d'optimiser la localisation des zones pathologiques.

1

Contexte médical

Ce chapitre présente en premier lieu le contexte médical dans lequel se sont déroulés ces travaux de recherche. Il introduit les notions anatomiques et physiologiques de base nécessaires à la compréhension de la démarche scientifique, ainsi que les différentes modalités pouvant intervenir au cours du diagnostic de l'épilepsie. Dans un second temps, la problématique et les objectifs scientifiques de cette thèse sont développés.

1.1 L'épilepsie : bases anatomiques et fonctionnelles

1.1.1 Le cerveau

Le cerveau est l'un des organes les plus complexes du corps humain. Il agit comme un centre de commande de la pensée, de la mémoire, de la perception (gestion des sens), de la parole, mais également des muscles, donc de la dynamique, des gestes. Il fait partie du système nerveux central au même titre que le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière. Situé dans la boîte crânienne, le cerveau ne représente que 2% du poids total du corps mais consomme 20% de son énergie, et ce aussi bien à l'état d'éveil qu'au repos. Les artères permettent de l'alimenter continuellement en glucose et en oxygène pour subvenir à de tels besoins énergétiques, d'autant plus que le cerveau n'est capable de stocker que très peu d'énergie, pendant une durée très limitée.

Le cerveau est constitué de deux hémisphères (droit et gauche), eux-mêmes divisés chacun en quatre lobes (figure 1.1) impliqués dans des tâches particulières [Westen et Garitte, 2000] :

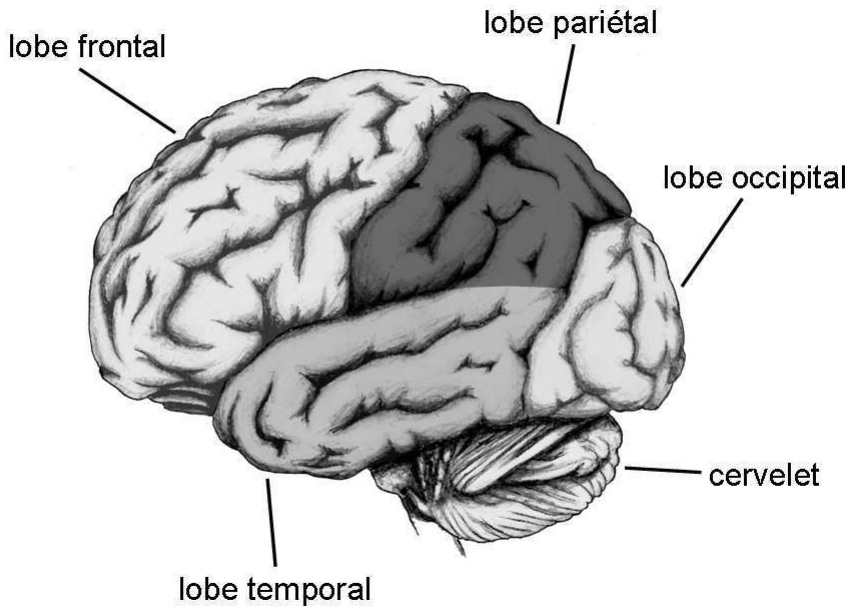


FIGURE 1.1. *Représentation externe du cerveau et de ses différents lobes*

- le lobe *frontal*, situé dans la partie antérieure des hémisphères cérébraux (derrière le front), contient les centres responsables de la coordination motrice volontaire, ainsi que les centres de la pensée, de la mémoire, du raisonnement et des associations ;
- le lobe *temporal*, situé sur le côté, au niveau de la tempe, contient les centres de l'audition, du langage et de la reconnaissance visuelle des objets ;
- le lobe *occipital*, situé dans la partie postérieure des hémisphères, contient les centres responsables de la vision ;
- le lobe *pariétal*, situé à l'avant du lobe occipital, dans la partie moyenne du cerveau, contient les centres relatifs au toucher et à l'orientation spatiale.

La substance grise périphérique des hémisphères cérébraux qui présente des circonvolutions complexes est appelée le cortex cérébral et constitue la couche externe du cerveau.

Les cellules assurant la transmission de l'information au sein du cerveau sont les neurones. Ceux-ci génèrent et transmettent un signal appelé l'influx nerveux. Le nombre total de neurones dans le cerveau humain est estimé à 100 milliards environ. Un neurone est constitué (figure 1.2) :

– d'un corps cellulaire (ou *soma*) qui contient le noyau cellulaire et le cytoplasme qui l'entoure, et qui assure la synthèse des constituants nécessaires aux fonctions du neurone ;
– de dendrites qui sont de simples prolongements présentant de nombreuses ramifications (on parle d'arbre dendritique), qui jouent un rôle de récepteur pour le neurone en propageant les signaux électriques afférents ;
– d'un axone qui est un long prolongement jouant un rôle d'émetteur vers les autres neurones.

La jonction entre différents neurones, appelée synapse, a ainsi lieu entre l'axone de l'un et les dendrites des autres, permettant la diffusion du signal vers un grand nombre de cellules à la fois. Il existe des synapses chimiques, faisant intervenir des neurotransmetteurs, et des synapses électriques, pour lesquelles les signaux électriques sont transmis directement.

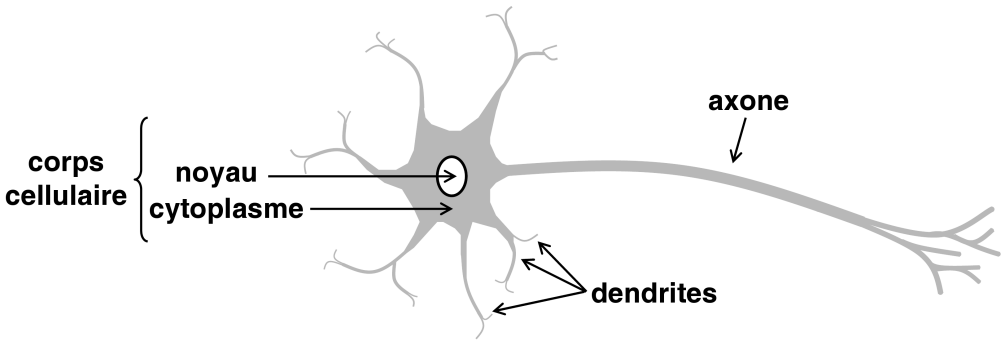


FIGURE 1.2. *Modèle d'un neurone*

Les potentiels électriques qui peuvent être mesurés sur le scalp sont dus aux activités synaptiques engendrées simultanément par un nombre important de neurones ordonnés spatialement, qui doivent être synchronisés pour constituer une source électrique significative, et donc engendrer une activité mesurable. Ce sont principalement les cellules pyramidales (appelées ainsi en raison de la forme triangulaire de leur corps cellulaire) [Froger et Pélissier, 2006] qui produisent les potentiels mesurables en surface, car elles sont parallèles entre elles et perpendiculaires à la surface corticale, ce qui se traduit par la génération d'un vecteur densité de courant caractéristique d'un dipôle. Ce groupe de neurones possède un arbre dendritique très développé qui reçoit un grand nombre de synapses, et leur axone peut projeter des informations à grande distance.

1.1.2 L'épilepsie

L'épilepsie est une affection neurologique chronique caractérisée par la répétition de crises causées par des décharges électriques anormales. En France, la prévalence de l'épilepsie (c'est-à-dire la proportion de la population touchée par cette maladie à un instant donné) est estimée à 0,5% environ. D'autre part, toute personne peut subir au cours de sa vie une crise unique (cela peut toucher jusqu'à 5% de la population). Cependant, le diagnostic d'épilepsie est réservé aux personnes souffrant de crises répétées.

Les activités électriques paroxystiques produites au cours des crises peuvent soit se produire dans une région précise dans les cas de crises partielles ou focales, soit se propager dans l'ensemble du cerveau dans les cas de crises généralisées. Les épilepsies partielles sont les plus fréquentes, soit 60% des cas. Selon l'origine de l'épilepsie, les épilepsies partielles et généralisées peuvent être classées en trois types [Engel, 1996] :

- les épilepsies *symptomatiques* résultant d'une lésion cérébrale ;
- les épilepsies *idiopathiques* dues à une prédisposition génétique réelle, ou du moins supposée, indépendamment de toute lésion cérébrale ;
- les épilepsies *cryptogéniques* qui sont présumées symptomatiques, mais dont les causes ne peuvent pas être déterminées par les moyens d'investigation actuels. Cependant, une épilepsie jugée cryptogénique est susceptible d'évoluer en épilepsie symptomatique du fait de la constante évolution des moyens d'exploration.

Pour contrôler les crises, les traitements médicamenteux sont souvent utiles, mais entre 20 et 30% des patients atteints d'épilepsie continuent à avoir des crises en dépit du traitement [Engel, 1996] : on parle d'épilepsies pharmaco-résistantes. Parmi les épilepsies temporales (qui constituent la majeure partie des épilepsies partielles), au moins 15% sont considérées pharmaco-résistantes.

Dans les cas d'épilepsies pharmaco-résistantes, une solution consiste à pratiquer une intervention chirurgicale. Deux types d'interventions sont généralement distingués :

- l'intervention palliative, proposée dans les cas d'épilepsies généralisées symptomatiques graves, ou encore dans certains cas d'épilepsies partielles bilatérales. Elle vise à interrompre les voies de connexions afin d'enrayer la propagation et la bilatéralisation des décharges épileptiques ;
- l'intervention curative qui s'adresse aux patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante, le foyer épileptogène se situant dans une région cérébrale dont l'exérèse ne risque pas de provoquer de déficits neurologiques significatifs.

Il est important de préciser que trois zones cérébrales sont à distinguer en épileptologie [Talairach et Bancaud, 1966] : la zone *lésionnelle* qui est caractérisée par une altération métabolique ou morphologique du tissu nerveux, la zone *épileptogène* qui désigne la zone responsable du départ des crises, et la zone *irritative* qui est la source des pointes intercritiques (entre les crises) ne s'accompagnant pas de crises (les pointes intercritiques étant des décharges électriques très brèves et de forte amplitude, qui se détachent de l'activité de fond et peuvent impliquer les mêmes réseaux neuronaux que durant les crises). Ces trois zones peuvent plus ou moins se chevaucher, pouvant aussi bien être confondues que totalement disjointes, cette dernière situation étant d'ailleurs fréquemment observée.

Le traitement chirurgical constitue l'unique traitement curatif des épilepsies partielles pharmaco-résistantes, le nombre de patients opérés chaque année en France étant de l'ordre de la centaine. Ces interventions - qui nécessitent une localisation rigoureuse du foyer épileptogène, d'autant que celui-ci est rarement superposable à une éventuelle lésion anatomique identifiée à l'IRM - concernent essentiellement les épilepsies temporales, pour lesquelles le taux de guérison est d'environ 70%, contre 40 à 50% pour les autres épilepsies lobaires (c'est-à-dire frontales, occipitales ou pariétales).

Une solution alternative à la chirurgie est l'utilisation de la stimulation vagale chronique intermittente, qui est indiquée en cas d'épilepsie partielle pharmaco-résistante ne justifiant pas un traitement chirurgical ou après échec de celui-ci [Uthman *et al.*, 1993]. Elle consiste en la stimulation électrique du nerf vague gauche au moyen d'une électrode connectée à un stimulateur sous-cutané. Cependant, son mécanisme d'action est encore imparfaitement connu et la méthode reste donc assez critiquée par une partie des experts en neurologie.

1.2 Les modalités exploitées pour le diagnostic

Le bilan pré-chirurgical peut faire appel à diverses modalités afin d'identifier le foyer épileptogène, ainsi que les zones cérébrales fonctionnelles de première importance que l'acte chirurgical se doit absolument d'épargner. L'EEG (*électroencéphalogramme*) est le premier examen réalisé, qui peut être complété par un vidéo-EEG (acquisitions simultanées de la vidéo et de l'EEG) afin d'étudier les caractéristiques sémiologiques précises des crises. L'IRM (*Imagerie par Résonance Magnétique*) est le second examen fondamental dans l'exploration des syndromes épileptiques, permettant de mettre en évidence une grande partie des lésions anatomiques. La TEMP (*Tomographie d'Emission MonoPhotonique*) de

perfusion per-critique (au cours d'une crise) et la TEP (*Tomographie par Emission de Positons*) au FDG (Fluorodésoxyglucose) sont encore deux autres modalités intéressantes car elles traduisent l'activité métabolique cérébrale, c'est-à-dire qu'elles sont représentatives du fonctionnement du cerveau dont les zones de dysfonction peuvent ainsi être mises en évidence. Pour compléter les informations topographiques avant un éventuel acte chirurgical, une SEEG (*stéréo-électroencéphalographie*) peut être proposée. Cette technique invasive consiste à implanter des électrodes intra-cérébrales au plus près de la zone épileptogène suspectée afin d'en délimiter les contours le plus précisément possible.

Quant à la tomodensitométrie (ou CT-scan pour *Computed Tomography*), qui mesure l'absorption des rayons X par les tissus, elle peut être exploitée dans le cadre de la prise en charge immédiate d'une première crise d'épilepsie. Les images restituées souffrent cependant d'un manque de sensibilité, en particulier pour les petites lésions.

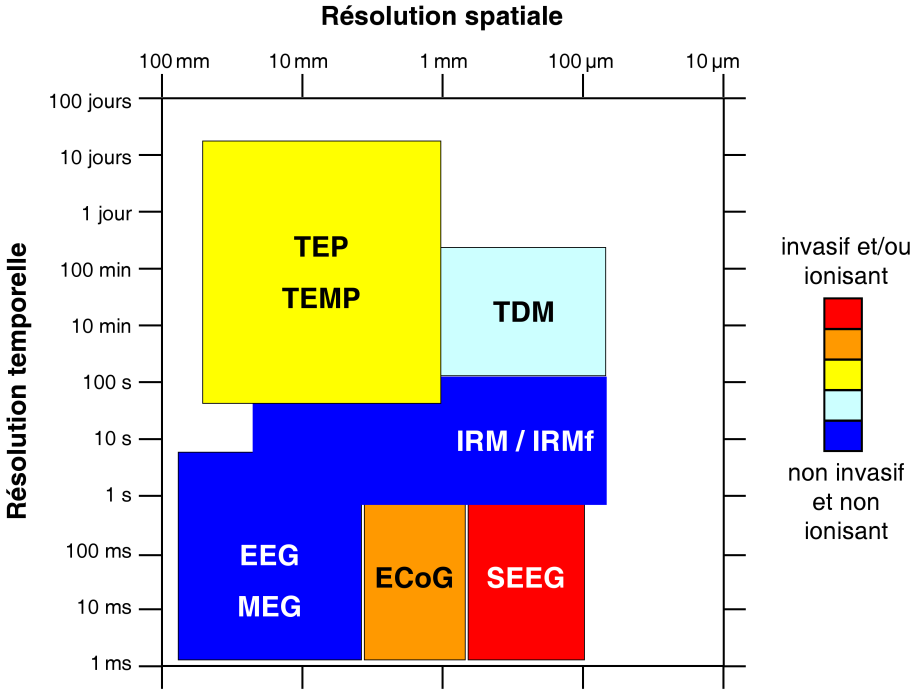


FIGURE 1.3. *Résolutions spatiales et temporelles des différentes méthodes d'imagerie cérébrale (TEP : Tomographie par Émission de Positons, TEMP : Tomographie d'Emission MonoPhotonique, TDM : Tomodensitométrie, IRM : Imagerie par Résonance Magnétique, IRMf : IRM fonctionnelle, EEG : Électroencéphalographie, MEG : Magnétoencéphalographie, ECoG : Électrocorticographie, SEEG : Stéréo-Électroencéphalographie) [Ansari-Asl, 2005]*

D'autres méthodes moins courantes, comme la MEG (*Magnétoencéphalographie*), l'IRMf (*IRM fonctionnelle*), ou encore l'ECoG (*Électrocorticographie*) peuvent compléter le faisceau d'informations apportées par les différentes modalités [Froger et Pélissier, 2006].

Le principe de la MEG est basé sur la mesure de champs magnétiques induits par le cerveau, au moyen de capteurs situés aux alentours de la tête. Même si elle apporte d'importantes informations sur la localisation et la propagation des crises, la MEG reste difficile et très coûteuse à mettre en œuvre.

L'IRMf permet de représenter l'activité cérébrale dynamique au moyen de la mesure de changements locaux de perfusion sanguine. L'IRMf peut être réalisée de manière synchronisée avec l'EEG afin de mettre les zones épileptogènes en évidence.

Quant à l'ECoG, principalement utilisée dans les pays anglo-saxons, elle recueille l'activité du cortex cérébral au moyen d'une grille d'électrodes placée directement sur la surface externe du cerveau. Il s'agit donc d'une procédure invasive puisqu'une craniotomie est nécessaire. Sa résolution spatiale locale (les grilles de mesure ne couvrent pas la totalité du cortex) est meilleure que celle de l'EEG car les signaux acquis ne sont pas perturbés ou atténués par le crâne et le cuir chevelu.

1.2.1 L'EEG

Le premier enregistrement EEG effectué sur l'homme a été réalisé en 1924 par le neuropsychiatre allemand Hans Berger [Berger, 1929]. Il consiste à mesurer des différences de potentiels entre différents points du scalp au moyen d'électrodes, l'amplitude dépendant de l'état d'activation des sources neuronales de manière générale : l'activité électrique mesurée sur le scalp est de l'ordre de quelques microvolts (μV).

L'électroencéphalographie est le principal moyen non invasif d'exploration de l'activité électrique cérébrale, permettant en particulier de mettre en évidence l'activité épileptique. L'EEG bénéficie d'une très bonne résolution temporelle par rapport aux autres modalités d'exploration, particulièrement vis-à-vis des différentes techniques d'imagerie (figure 1.3), et constitue ainsi la méthode d'exploration de référence dans le bilan préchirurgical de l'épilepsie. Le couplage de l'EEG avec un enregistrement vidéo permet de prendre en compte la sémiologie dans le diagnostic, des mouvements non coordonnés (mâchonnement, déglutition, frottement des mains, gesticulation, activités violentes de pédalage, exclamations verbales, etc...) pouvant être en relation avec des dysfonctionnements électrophysiologiques dus à l'épilepsie [Li *et al.*, 2002].

Afin de standardiser le positionnement des électrodes dans un référentiel propre à chaque patient, une nomenclature internationale a été instaurée : le système 10-20 [Jasper, 1958] est le plus communément employé. Les valeurs 10 et 20 renvoient au fait que la distance entre deux électrodes adjacentes est toujours égale soit à 10%, soit à 20% des distances totales entre l'avant et l'arrière (distance nasion-inion), et entre la droite et la gauche (distance entre les repères pré-auriculaires droit et gauche) du crâne.

Dans le but d'améliorer la résolution temporelle et spatiale de l'EEG, l'EEG-HR (*EEG Haute Résolution*) enregistre l'activité cérébrale avec une très grande précision, constituant un réel apport pour la localisation de sources électriques. L'EEG-HR désigne des enregistrements réalisés avec un grand nombre d'électrodes (au moins 64), et une fréquence d'échantillonnage élevée. Les signaux exploités pour cette thèse ont été acquis avec 64 électrodes, à une fréquence d'échantillonnage de 1024 Hz. Si l'enregistrement d'un EEG peut s'effectuer grâce à un bonnet d'acquisition, l'EEG-HR nécessite généralement de coller les électrodes sur le scalp afin de garantir la plus grande précision possible, en utilisant le système international 10-10.

Les noms des électrodes sont standardisés (figure 1.4) : F pour frontal, P pour pariétal, O pour occipital, T pour temporal, ou encore C pour central (des combinaisons entre plusieurs lettres indiquant les positions intermédiaires, comme TP pour Temporo-Pariétal par exemple). Les numéros pairs correspondent à l'hémisphère cérébral droit, les numéros impairs au gauche, et le zéro (lettre Z) est attribué aux électrodes centrales.

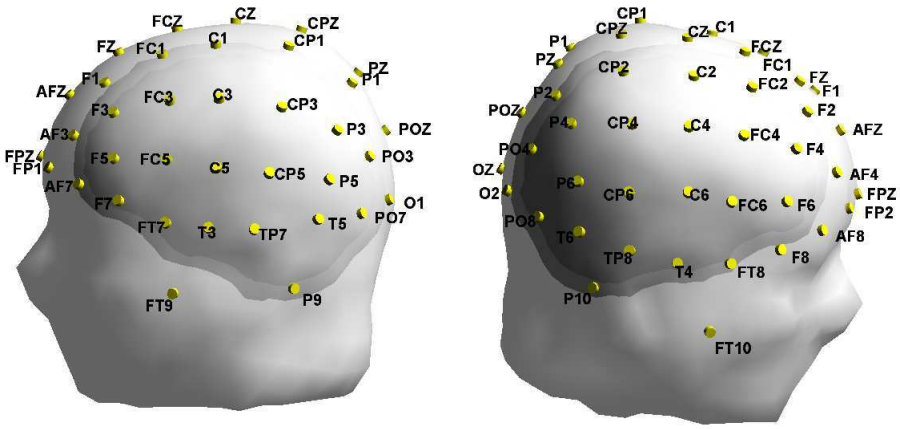


FIGURE 1.4. *Emplacement des électrodes dans le cadre d'un enregistrement EEG-HR*

Plusieurs types de montages EEG peuvent être utilisés pour représenter des signaux multicanaux. Les deux principaux sont le *montage référentiel* qui mesure le potentiel entre chaque électrode et une électrode de référence (généralement FPZ), et le *montage bipolaire* qui représente les différences de potentiels entre deux électrodes adjacentes. Pour ce qui est du montage référentiel, celui-ci dépend fortement du choix de l'électrode de référence qui devrait théoriquement être inactive, ce qui n'est jamais le cas en pratique. Une solution minimisant l'influence du choix de l'électrode de référence est l'utilisation du montage référentiel moyen, dans lequel la référence est calculée comme la moyenne de toutes les voies [Nunez et Srinivasan, 2006]. Il existe également le montage laplacien qui calcule la différence de potentiel entre chaque électrode et une moyenne pondérée des électrodes voisines. En pratique, les enregistrements sont réalisés en montage référentiel commun (mesures par rapport à une électrode de référence), à partir duquel tout autre montage peut être reconstitué.

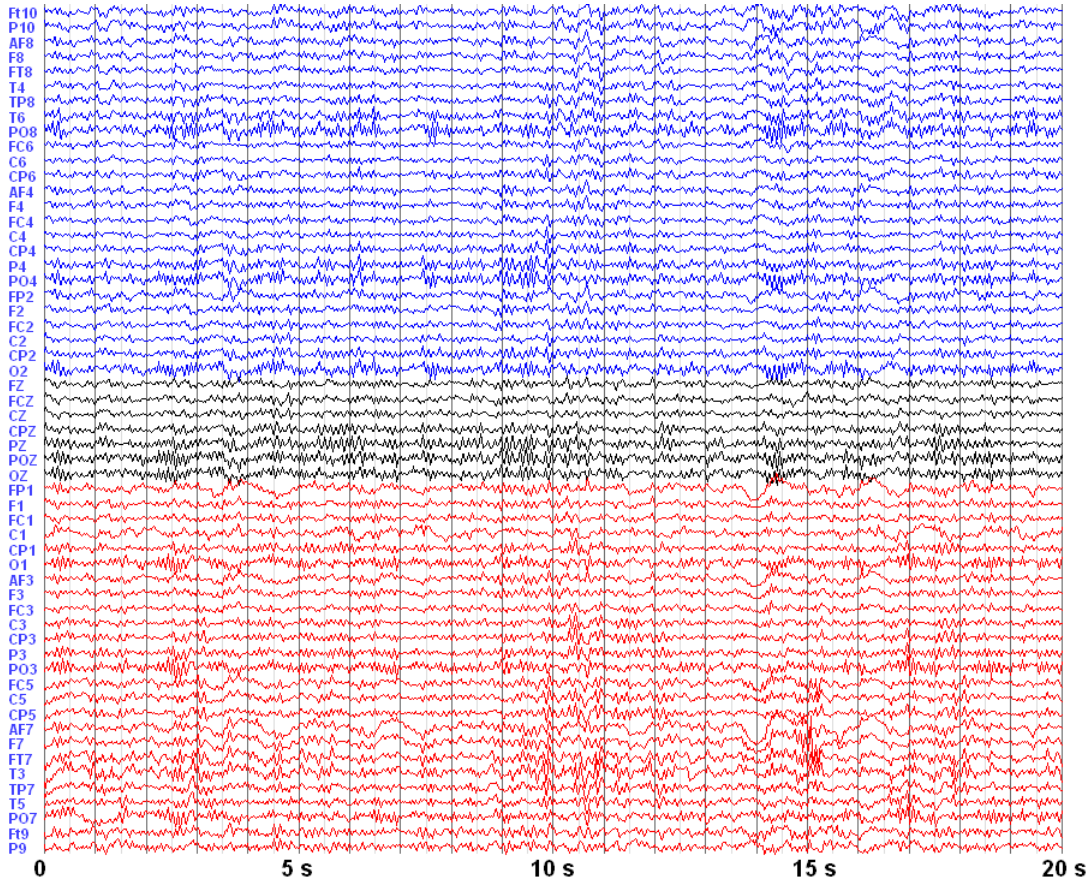


FIGURE 1.5. *Exemple d'un enregistrement EEG-HR en montage référentiel moyen*

Sur les tracés EEG, plusieurs activités rythmiques - c'est-à-dire des ondes dont l'amplitude et la fréquence demeurent homogènes - peuvent être distinguées :

- le rythme δ (*delta*) correspond à la bande de fréquence $[0.5 \text{ Hz}, 4 \text{ Hz}]$. Il est principalement associé au sommeil profond ;
- le rythme θ (*thêta*) correspond à la bande de fréquence $[4 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}]$. Il est associé en particulier à la mémoire, au sommeil et aux phases de concentration. Les rythmes δ et θ constituent les ondes lentes, définies par leur contenu fréquentiel inférieur à la bande α, et peuvent traduire un processus pathologique sous-jacent ;
- le rythme α (*alpha*) correspond à la bande de fréquence $[8 \text{ Hz}, 13 \text{ Hz}]$, avec une amplitude d'environ 50 μV. Il est principalement d'origine occipitale et est souvent observé chez un sujet ayant les yeux fermés ;
- le rythme β (*bêta*) correspond à la bande de fréquence $[13 \text{ Hz}, 30 \text{ Hz}]$, avec une amplitude inférieure à 20 μV ;
- le rythme γ (*gamma*) correspond aux fréquences supérieures à 30 Hz. D'amplitude très faible, sa contribution en surface à l'EEG est relativement limitée.

L'étude visuelle de l'EEG, notamment par l'identification de ces activités rythmiques, joue un rôle important dans la caractérisation et donc le diagnostic de l'épilepsie.

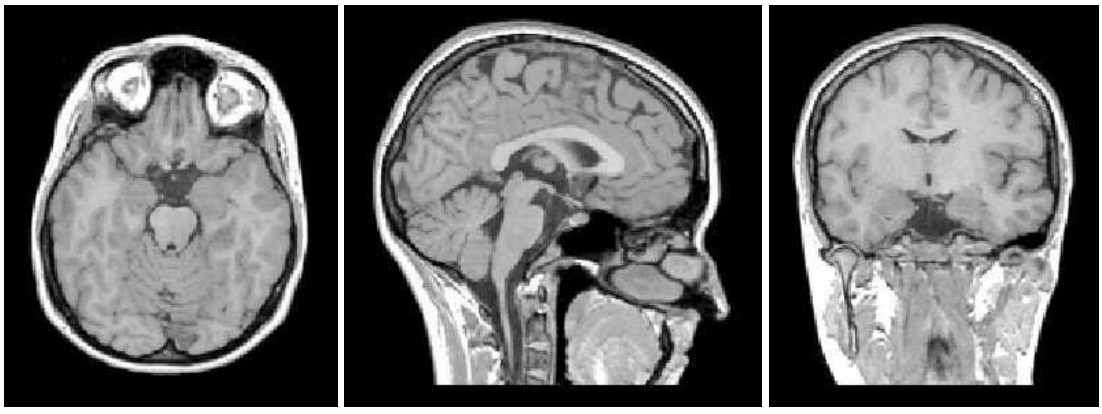
Etant donnée sa bonne résolution temporelle et sa meilleure résolution spatiale que celle de l'EEG, l'EEG-HR peut être exploité pour localiser les sources impliquées dans les crises (problème dit "inverse"). Le *problème direct* consiste à modéliser les potentiels recueillis sur le scalp, à partir d'une configuration de sources électriques connue, par approximation quasi-statique des équations de Maxwell. Le *problème inverse* cherche à estimer la distribution des dipôles de courants qui sont la source des potentiels électriques mesurés en surface. Il existe plusieurs méthodes de résolution du problème inverse, basées sur des modèles dipolaires (dipôles équivalents de courant, MUSIC [Mosher *et al.*, 1992]) qui considèrent que l'activité électrique cérébrale est produite dans un faible volume assimilable à un dipôle unique et ponctuel, ou encore sur des modèles de sources distribuées (LORETA [Pascual-Marqui *et al.*, 1994], sLORETA [Pascual-Marqui, 2002]) qui font appel à un nombre important de dipôles, ponctuels également, répartis dans tout le volume cérébral. Les informations apportées par ces méthodes de localisation de sources sont elles aussi prises en compte pour le diagnostic.

1.2.2 L'IRM

L'IRM est une modalité d'imagerie fournissant des images d'une grande précision anatomique avec une résolution spatiale de l'ordre du millimètre. Il s'agit d'un examen fondamental dans l'exploration des syndromes épileptiques, capable de démontrer une lésion focale dans 75% des épilepsies partielles à tomodensitométrie normale. N'étant pas artéfactées par les structures osseuses, les images IRM apportent en particulier de précieuses informations sur les lobes temporaux, ceux-ci jouant un rôle important en épileptologie.

L'IRM est non invasive. Elle est basée sur le phénomène physique de résonance magnétique nucléaire des protons contenus dans l'organisme : grâce à la mesure du signal de résonance émis en réponse à une excitation par une onde électromagnétique, il est possible de reconstituer des images dont chaque point est représentatif de la densité en protons et de leur environnement moléculaire, ce qui permet de distinguer la nature des différents tissus biologiques. Le processus est réalisé coupe par coupe, aboutissant au final à une image tridimensionnelle.

Une séquence IRM est définie par un ensemble d'impulsions excitatrices jouant sur l'intervalle de temps entre deux excitations (le temps de répétition) et sur l'intervalle de temps entre l'excitation et la survenue de la réponse (le temps d'écho) en appliquant des gradients dans plusieurs directions, dans le but d'obtenir des images ayant un contraste donné, T1 ou T2 par exemple [Doyon *et al.*, 2004]. Une image pondérée en T1 (figure 1.6)



(a) (b) (c)

FIGURE 1.6. *Exemples de coupes axiale (a), sagittale (b), et frontale (c) d'une image cérébrale en IRM (séquence T1)*

fait apparaître la graisse hyperintense et l'eau hypointense ; pour une image pondérée en T2, l'eau et la graisse sont hyperintenses, cette hyperintensité étant plus marquée pour l'eau que pour la graisse.

Il existe aussi l'IRMf (*IRM fonctionnelle*) qui permet l'observation en fonction du temps de l'activité cérébrale, au travers des variations hémodynamiques. L'effet Bold, à la base de cette technique, exploite le paramagnétisme de la désoxyhémoglobine (un type d'hémoglobine, contenue dans les globules rouges du sang, qui ne transporte pas d'oxygène, à la différence de l'oxyhémoglobine) pour mettre en évidence les variations locales de susceptibilité magnétique [Froger et Pélissier, 2006]. L'activation de certaines zones (par des tâches précises effectuées par le patient) entraînant une augmentation locale du débit sanguin et en oxygène, avec une diminution du rapport désoxyhémoglobine/oxyhémoglobine (l'afflux d'oxyhémoglobine étant tellement important que seule une petite proportion est transformée en désoxyhémoglobine), la diminution de la concentration en désoxyhémoglobine se traduit alors par une augmentation du signal IRM.

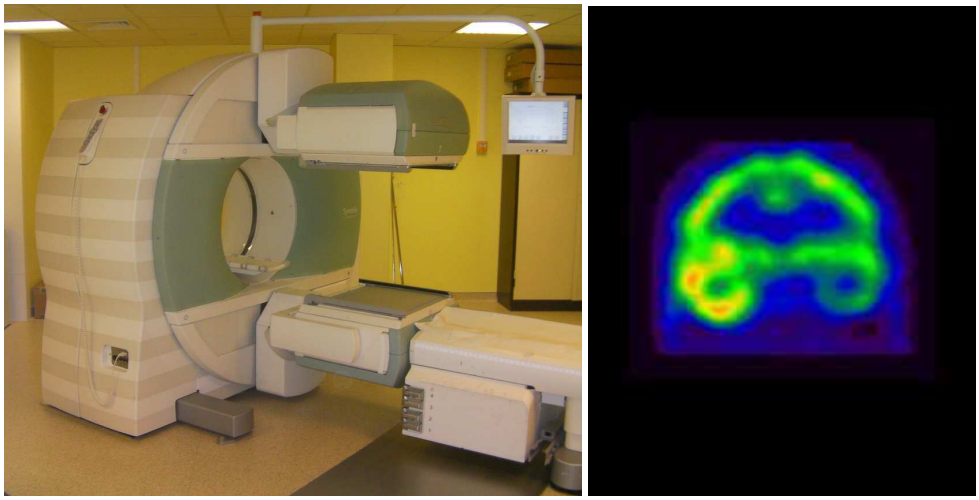
L'acquisition synchronisée de l'IRMf et de l'EEG (avec un système d'acquisition compatible avec l'IRM) peut apporter des informations sur les aires fonctionnelles impliquées dans l'épilepsie. Cette technique permet de localiser les régions dont l'activité hémodynamique enregistrée par IRMf correspond aux événements épileptiques détectés sur l'EEG. Cependant, il s'agit encore d'une technique expérimentale et de réalisation difficile.

1.2.3 La TEMP

La TEMP (*Tomographie d'Emission MonoPhotonique*, également connue sous le nom de SPECT pour *Single Photon Emission Computed Tomography*) est un examen scintigraphique réalisé dans les services de Médecine Nucléaire. La TEMP est réalisée au moyen d'une gamma-caméra (figure 1.7). Elle consiste à injecter un traceur radioactif émetteur de rayonnements gamma (du Technétium 99m par exemple) qui va se fixer sur les organes à étudier afin de pouvoir étudier leur métabolisme. Le choix du traceur détermine les processus biologiques de l'organisme à mettre en évidence.

L'Héxaméthyl-Propylène-Amine-Oxime (HMPAO) marqué au Technétium 99m (dont la demi-vie est d'environ 6 heures) est un indicateur de la perfusion cérébrale, tout comme l'Éthylène Cystéine Dimère (ECD). Sa fixation augmente dans les zones cérébrales dont l'activité est la plus intense et demeure faible dans les régions moins actives et qui sont donc moins perfusées. Ainsi, l'acquisition d'une TEMP per-critique (avec injection du traceur au cours d'une crise) permet de localiser la zone d'hyperperfusion liée à la crise

d'épilepsie et correspondant à une activité cérébrale intense. En effet, les modifications de la perfusion cérébrale suivent une séquence caractéristique qui a été précisément décrite [Duncan *et al.*, 1993; Baumgartner *et al.*, 1998], en particulier pour les localisations temporales : une diminution abrupte et très brève du débit sanguin cérébral régional se produit au moment de la crise, puis une hyperperfusion touche l'ensemble du lobe temporal incriminé. L'hyperperfusion persiste dans les deux minutes qui suivent la fin de la crise, avant de laisser place à une hypoperfusion. Il est à noter que les images de TEMP obtenues reflètent l'état de perfusion qui prévaut une à deux minutes après l'administration du radio-traceur, ce qui est dû en partie au temps mis par le radio-traceur pour être capté par le tissu cérébral. La sensibilité de la TEMP per-critique est comprise entre 75 et 97%, alors qu'elle n'est que de 50% en intercritique (lorsque le traceur est injecté hors des crises) [La Fougère *et al.*, 2009].



(a) (b)

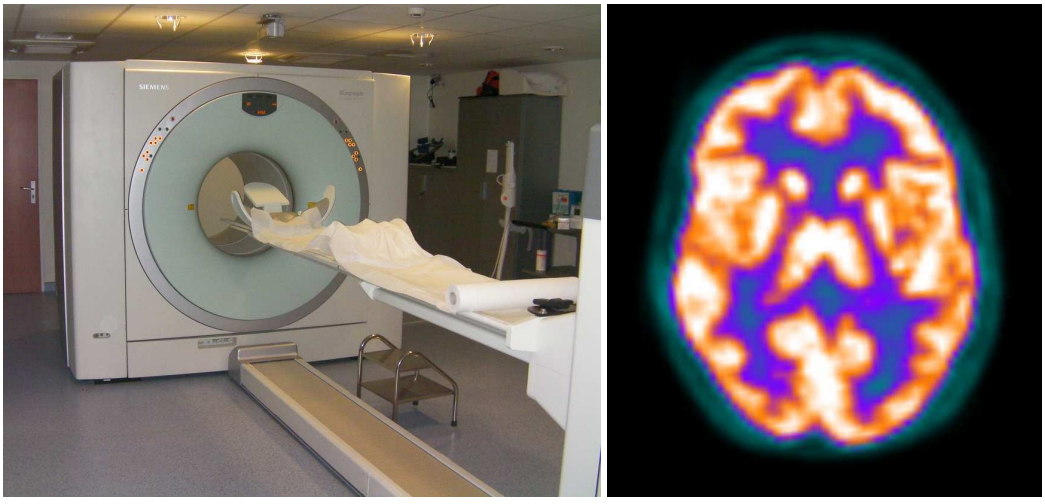
FIGURE 1.7. *Gamma-caméra du Service de Médecine Nucléaire de Nancy (a), et coupe frontale d'une TEMP per-critique (b)*

1.2.4 La TEP

La Tomographie par Emission de Positons (aussi appelée PET pour *Positron Emission Tomography*) est un examen de Médecine Nucléaire, tout comme la TEMP. Afin d'étudier l'activité métabolique du cerveau, un examen de TEP intercritique peut apporter des informations sur la localisation des zones lésionnelles impliquées dans les épilepsies.

Pour cela, un traceur radioactif, le ^{18}F-FDG (Fluorodésoxyglucose marqué au ^{18}F, dont la demi-vie est de 110 minutes) est tout d'abord injecté au patient (une dose de 110 MBq). Le FDG étant un analogue du glucose, sa captation par le tissu cérébral est directement dépendante de l'importance de l'activité cérébrale. Suite à l'injection, le patient est placé au repos dans un environnement sombre et calme (afin d'éviter toute stimulation superflue du cerveau) pendant au moins une demi-heure : durant cette période, son cerveau consomme le FDG marqué au ^{18}F et celui-ci se fixe essentiellement au niveau des cellules les plus actives, c'est-à-dire dans les tissus qui consomment les plus grandes quantités de glucose. L'acquisition des images de TEP cérébrale dure ensuite approximativement un quart d'heure.

Le principe de l'acquisition des images de TEP est basé sur la désintégration des atomes de ^{18}F fixés par le cerveau qui entraînent chacun l'émission d'un positon. Ce positon s'annihilant avec un électron du milieu (après avoir parcouru une très courte distance, inférieure à 1 mm), deux photons γ de 511 keV sont alors émis dans deux directions opposées. Une couronne de capteurs détecte alors les photons émis en coïncidence, permettant d'identifier la ligne sur laquelle l'émission s'est produite. A partir d'un grand nombre d'événements détectés, un algorithme de reconstruction produit alors une image tridimensionnelle représentative de la répartition de ces réactions d'annihilations qui se produisent à une très faible distance (inférieure à 1 mm) des sources radioactives



(a) (b)

FIGURE 1.8. *Caméra TEP Siemens (Biograph 6 TruePoint HI-REZ) du Service de Médecine Nucléaire de Nancy (a), et coupe axiale d'une image de TEP cérébrale (b)*

[De Dreuille *et al.*, 2004]. Une caméra TEP est donc constituée d'une couronne de détecteurs répartis en anneaux autour du patient, permettant de reconstruire directement une image tridimensionnelle du cerveau.

La TEP peut permettre de détecter la présence d'anomalies métaboliques évoquant la présence d'une maladie avant même que les changements anatomiques ne soient visibles par les autres techniques d'imagerie, telles que l'IRM par exemple. Les régions cérébrales suspectées d'être impliquées dans le mécanisme de l'épilepsie font partie des zones hypométaboliques [Ryvlin *et al.*, 1998; Papathanassiou *et al.*, 2009; La Fougère *et al.*, 2009], qui sont les zones captant le plus faiblement le glucose, par opposition aux zones hypermétaboliques. La TEP au FDG est toujours réalisée en intercritique et, dans ces conditions, sa sensibilité pour détecter les foyers d'épilepsie est supérieure à 80%, en particulier lorsque des méthodes d'analyse quantitative sont utilisées (voir chapitre 2).

Les images de TEP exploitées pour cette thèse sont issues d'une caméra TEP Siemens (Biograph 6 TruePoint HI-REZ) du service de Médecine Nucléaire du CHU de Nancy (figure 1.8), qui est couplée à un scanner X (tomodensitomètre) fournissant une carte d'atténuation. Cette carte permet de corriger les erreurs dues aux interactions des photons d'annihilation lorsqu'ils traversent les différentes structures du corps (structures osseuses du crâne notamment). La résolution spatiale des images produites par cette caméra TEP est de l'ordre de 5 à 6 mm.

1.2.5 La SEEG

La Stéréo-électroencéphalographie est une méthode d'exploration invasive, consistant à mesurer l'activité électrique cérébrale au moyen d'électrodes intra-cérébrales. Cette technique a été développée au milieu du siècle dernier en France, à l'hôpital Sainte-Anne, par Jean Talairach et Jean Bancaud [Talairach et Bancaud, 1958; Bancaud, 1959] afin d'étudier le déroulement spatio-temporel des crises. Son but est de définir précisément le foyer épileptogène, ainsi que ses voies de propagation. Il s'agit de l'ultime étape avant la planification d'une intervention chirurgicale avec exérèse de la zone épileptogène. La SEEG possède une très bonne résolution spatiale dans l'axe des multicapteurs, donc de manière locale, la mesure de l'activité électrique se limitant aux zones d'implantations des électrodes. De plus, les électrodes étant directement au contact des sources à l'origine du signal, les signaux mesurés sont extrêmement peu bruités par rapport à un EEG de surface. La SEEG constitue la méthode de référence pour l'identification et la validation des zones épileptogènes.

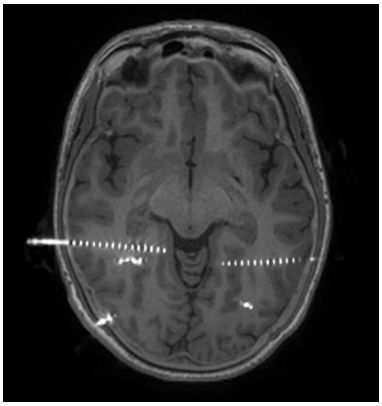


FIGURE 1.9. *Électrodes de SEEG sur une coupe axiale d'IRM*

Les électrodes intra-cérébrales ont un diamètre inférieure à 1 mm et sont constituées chacune de 10 à 15 capteurs, permettant l'enregistrement des signaux, mais également de stimuler électriquement le cerveau. L'implantation des électrodes est rigoureusement définie pour chaque patient en fonction des résultats de l'EEG de surface, de l'IRM, ou encore des données tomodensitométriques (un quadrillage complet du cerveau étant évidemment inenvisageable). L'acquisition des signaux est effectuée durant plusieurs jours, l'objectif étant d'enregistrer une activité ictale grâce à laquelle le foyer épileptogène serait déterminé avec la plus grande certitude possible. L'acquisition de la SEEG peut être combinée à un enregistrement vidéo simultané. Classiquement, on y associe également des électrodes de surface partiellement réparties sur le scalp, afin de compléter les données électro-cliniques.

1.3 Contexte général

Dans les cas d'épilepsies partielles pharmaco-résistantes, l'exérèse de la région cérébrale responsable des crises peut être un moyen de faire cesser celles-ci. Il est donc primordial de situer et de définir l'étendue de cette région avec une précision optimale.

La SEEG est actuellement la méthode de référence pour identifier et localiser les réseaux épileptogènes dans les épilepsies partielles pharmaco-résistantes [Bartolomei *et al.*, 2008]. Elle permet d'étudier l'activité électrique d'une population de neurones avec une grande précision spatiale et temporelle, même si, en contrepartie, elle ne permet d'étudier que localement l'activité cérébrale. Son succès repose donc sur une première étape régionale d'identification de la zone pathologique, en s'appuyant essentiellement sur la

vidéo-EEG. Cependant, le développement depuis quelques années de l' EEG-HR a profondément modifié cette première étape d'identification régionale [Gavaret *et al.*, 2009], en permettant une interprétation en trois dimensions de l'EEG-HR et en fusionnant les données fonctionnelles de l'EEG-HR aux données morphologiques de l'IRM cérébrale. En effet, à partir d'un enregistrement EEG-HR comportant de nombreuses voies d'acquisition (en général 64, voire 128) et une haute fréquence d'échantillonnage (1 kHz), il est possible de modéliser les sources d'événements paroxystiques recueillis en surface du scalp et de les localiser dans l'espace anatomique cérébral du patient. L'ajout d'une modalité supplémentaire telle que la TEP, qui est représentative de l'activité métabolique cérébrale, permet de compléter la caractérisation des zones impliquées dans l'épilepsie. La TEP et l'EEG-HR apportent des informations de natures différentes, mais toutefois complémentaires, puisque la TEP permet de localiser des zones hypométaboliques correspondant aux zones lésionnelles, alors que la localisation de sources à partir d'évènements paroxystiques intercritiques dans les signaux EEG-HR caractérise la zone irritative. Le lien entre ces zones n'est donc pas évident à établir, mais il doit permettre de progresser dans la caractérisation du réseau épileptogène. Ainsi, l'objectif de cette thèse est de fournir des paramètres permettant de mieux définir et localiser les régions pathologiques, en exploitant à la fois les données issues des deux modalités TEP et EEG-HR, le but étant au final de se passer autant que possible de la SEEG, bien trop invasive.

Dans le cadre d'une étude multimodale visant à localiser des zones épileptogènes en exploitant à la fois l'imagerie TEP et les signaux EEG-HR, une méthodologie de recalage des données est alors indispensable (figure 1.10).

En premier lieu, un recalage des différentes images TEP est nécessaire pour permettre une comparaison interindividuelle, faisant appel à une base de données d'images cérébrales de sujets normaux : il s'agit de la *normalisation spatiale* des images TEP. Suite aux tests de comparaisons aboutissant à une représentation tridimensionnelle des zones hypométaboliques, celles-ci sont replacées dans l'espace de l'image TEP initiale par inversion de la normalisation spatiale.

D'autre part, une localisation de sources électriques est effectuée à partir d'évènements sélectionnés dans les signaux EEG-HR. Le modèle de propagation électrique est calculé à partir de l'IRM du patient étudié, ce qui permet d'obtenir les résultats de la localisation de sources dans l'espace de l'IRM du patient.

Finalement, les résultats apportés par les deux modalités TEP et EEG-HR sont à placer dans un référentiel commun. Pour cela, un recalage entre l'IRM et le CT (images de

tomodensitométrie réalisées en même temps que la TEP) est utilisé, car ces deux modalités fournissent des images anatomiques (représentant notamment les structures rigides telles que les os du crâne par exemple) qu'il est plus facile de recaler entre elles, un recalage direct entre l'IRM et la TEP aboutissant à une solution trop approximative (il est en effet parfois difficile d'établir des correspondances entre une image anatomique d'IRM et une image métabolique de TEP). Le CT et la TEP étant acquis simultanément, ils sont par définition recalés entre eux. Le recalage calculé entre le CT et l'IRM peut donc être appliqué aux zones hypométaboliques détectées dans la TEP afin de placer celles-ci dans l'IRM du patient. Ainsi, les résultats issus des deux modalités TEP et EEG-HR se trouvent finalement dans le référentiel de l'IRM.

Cette méthodologie de traitement des données TEP et EEG-HR fait donc appel à des recalages entre différentes modalités qui aboutissent à une représentation sur les mêmes images d'IRM des zones hypométaboliques de la TEP et des foyers localisés par l'EEG-HR, comme cela est détaillé en figure 1.10.

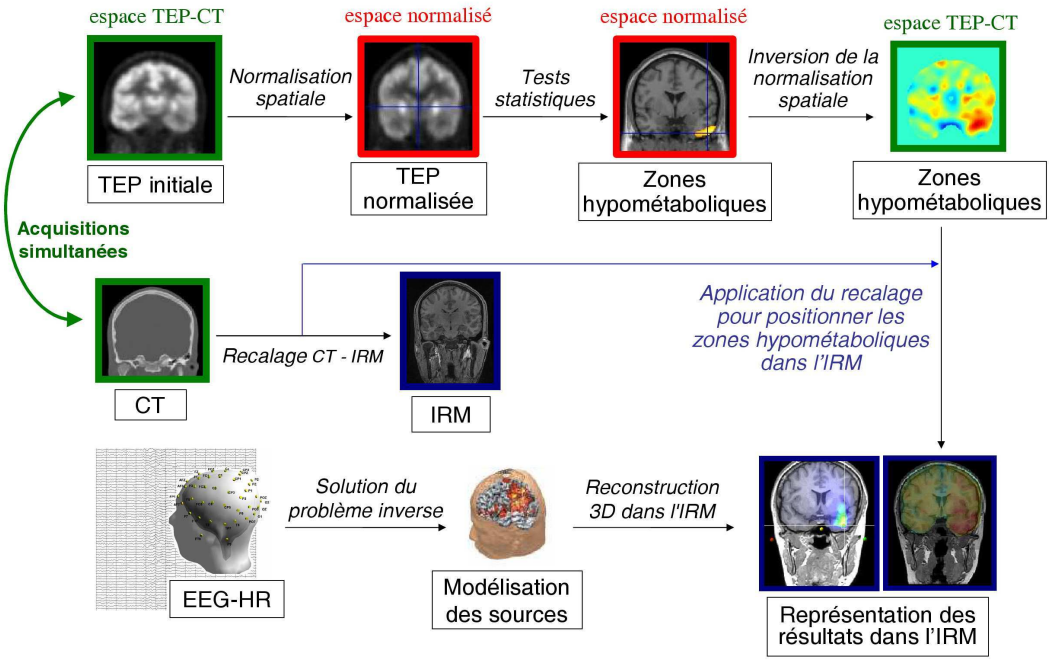


FIGURE 1.10. *Procédure de traitement multimodal des données TEP et EEG-HR*

1.3.1 Les méthodes de recalage

Que ce soit dans le but de rendre spatialement comparables des images issues de différentes modalités, ou alors dans le cas d'analyses inter-individuelles, le recalage est une étape incontournable du traitement d'images médicales. Il consiste à calculer la transformation géométrique pour passer d'une image à une autre. Il existe une multitude de méthodes de recalage, dont l'état de l'art a déjà été grandement développé dans la littérature [Brown, 1992; Van den Elsen *et al.*, 1993; Maintz et Viergever, 1998; Lester et Arridge, 1999; Betrouni, 2009]. Les différentes méthodes de recalage sont définies de manière générale par le choix de trois critères :

- le critère de ressemblance,
- le type de transformation,
- le type d'optimisation.

1.3.1.1 Critères de ressemblance

Les critères de ressemblance permettant les recalages d'images sont de deux types : *géométriques* ou *iconiques*.

Les **méthodes géométriques** sont basées sur l'extraction, puis la mise en correspondance de primitives (des points ou des lignes par exemple) dans les images à recaler. L'extraction des primitives peut être effectuée de manière manuelle (repérage de points anatomiques caractéristiques) ou automatique (recherche de lignes de crête par exemple). Ensuite, les primitives sont mises en correspondance afin d'estimer la transformation géométrique entre les différentes images. Les méthodes géométriques dépendent fortement du choix des primitives, celles-ci devant être détectables dans les différentes images à recaler alors qu'elles peuvent être issues de différentes modalités. L'extraction de primitives est encore plus difficile lorsqu'elle est réalisée sur des images de patients pathologiques (présentant des anomalies plus ou moins marquées).

Les **méthodes iconiques**, quant à elles, exploitent comme information les intensités des pixels (ou des voxels). Le recalage est alors basé sur des mesures de similarité entre les pixels géométriquement correspondants dans les images à recaler. Il existe de multiples mesures de similarité possibles : la corrélation [Van den Elsen *et al.*, 1993], la somme des différences au carré, des mesures de textures, ou encore l'histogramme joint [Hill *et al.*, 1994]. Des mesures de similarité locales sont parfois employées afin d'améliorer la robustesse en présence de zones pathologiques, permettant de s'affranchir de la non-stationnarité du signal dans les images : il s'agit des mesures de similarité précédemment

citées, mais qui sont calculées localement.

1.3.1.2 Types de transformations

Deux types de transformations peuvent être distingués : les transformations linéaires et les transformations non-linéaires.

Les **transformations linéaires** s'expriment, en trois dimensions, par une matrice 4×4, en coordonnées homogènes, de la forme :

$$\begin{pmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{t} \\ \mathbf{0} & 1 \end{pmatrix}$$

où $\mathbf{A}$ est une matrice 3×3 et $\mathbf{t}$ est un vecteur de translation 3×1.

Si $\mathbf{A}$ est une matrice de rotation, il s'agit du cas d'une *transformation rigide*, constituée de six paramètres au total (3 rotations et 3 translations). Ce type de transformation permet uniquement d'aligner des objets, mais il n'introduit aucun facteur d'échelle.

Les *similitudes* introduisent un facteur d'échelle dans la matrice $\mathbf{A}$, permettant notamment de prendre en compte les déformations homothétiques des organes des patients entre diverses acquisitions.

Les *transformations affines* laissent libres les douze paramètres de la matrice $\mathbf{A}$ et du vecteur $\mathbf{t}$, ce qui correspond à une combinaison de rotations, translations, cisaillements, et facteurs d'échelle.

Les **transformations non-linéaires** se partagent en deux classes : les transformations paramétriques et les transformations denses. Les *transformations paramétriques* sont basées sur le calcul de différents paramètres en un nombre limité de points (appelés points de contrôle ou points d'ancrage), la transformation étant ensuite extrapolée en tous les points de l'image. Les modèles élastiques [Bajcsy *et al.*, 1983] (inspirés des propriétés élastiques des matériaux), et les estimateurs robustes [Nikou *et al.*, 1999] (recherche de paramètres représentatifs des données) sont deux exemples caractéristiques de ce type de méthode.

Les *transformations denses* consistent à calculer les paramètres de déplacement pour chaque point de l'image, ce qui introduit un grand nombre de degrés de liberté. Ce type de transformation étant sensible au bruit dans les images, différentes techniques de régularisations sont généralement introduites [Christensen *et al.*, 1996; Lester *et al.*, 1999] afin d'en améliorer la robustesse.

1.3.1.3 L'optimisation

L'algorithme d'optimisation a pour but de calculer la transformation optimale, une fois les choix du critère de ressemblance et du type de transformation effectués. Les différentes méthodes d'optimisation existantes sont applicables à la recherche des paramètres de cette transformation : méthode du simplexe, descente du gradient, gradient conjugué, Levenberg-Marquardt, etc.

Afin de réduire à la fois le temps de calcul et le risque de convergence vers des extrema locaux, la recherche de la transformation optimale peut être réalisée dans un schéma itératif multirésolution, dans lequel la complexité des données varie graduellement. Ainsi, au niveau le plus bas, seules les informations les plus importantes sont conservées, puis l'optimisation est affinée en réintroduisant des informations plus précises sur l'image. Par exemple, dans la méthode Block-Matching [Commowick, 2007; Garcia *et al.*, 2010] (développée dans le paragraphe 2.1.1.3 du chapitre 2), l'image à recaler est considérablement sous-échantillonnée au niveau le plus bas, puis elle subit successivement plusieurs sous-échantillonnages moins importants jusqu'à atteindre la pleine résolution pour le niveau le plus haut. Ceci permet au final d'aboutir à une transformation optimale en évitant les extrema locaux et en réduisant au maximum la complexité de calcul.

1.3.2 Les méthodes de localisation de sources

La méthodologie à appliquer à la localisation de sources à partir des signaux EEG-HR est un choix important, car elle peut influencer les résultats de manière significative. A ce jour, plusieurs méthodes de résolution du problème inverse ont été proposées [Pascual-Marqui, 1999; Michel *et al.*, 2004; Grech *et al.*, 2008], se basant sur deux approches différentes : les *modèles dipolaires* et les *modèles de sources distribuées*.

1.3.2.1 Les modèles dipolaires

Les modèles dipolaires ont été les premiers utilisés [Henderson *et al.*, 1975] et sont toujours les plus employés. Ils consistent à considérer que l'activité électrique cérébrale est produite dans une région ponctuelle qui peut être assimilée à un dipôle unique, ou à un nombre limité de dipôles distincts : les dipôles de courant équivalent [Scherg, 1990; Stok, 1987; Rose *et al.*, 1987].

Dans le cas où l'on considère que l'activité électrique cérébrale mesurée en surface est générée par un dipôle unique, la caractérisation de ce dipôle consiste à définir six para-

mètres : trois paramètres pour la position et trois paramètres pour l'orientation. La recherche de ces paramètres est effectuée en minimisant la variance résiduelle (c'est-à-dire l'erreur quadratique entre les signaux EEG mesurés et les signaux qui seraient produits par la source estimée, obtenus par résolution du problème direct). Deux principales méthodes de dipôle de courant équivalent sont communément exploitées : *Moving Dipole* et *Rotating Dipole*.

Moving Dipole considère que l'orientation et la position du dipôle varient au cours du temps. Cette méthode consiste donc à calculer à chaque instant les trois paramètres de position et les trois paramètres d'orientation du dipôle.

Rotating Dipole, quant à lui, va fixer la position, mais faire varier l'orientation du dipôle. Seuls les trois paramètres d'orientation sont donc à rechercher, les trois paramètres de position restant constants.

La méthode **MUSIC** (Multiple Signal Classification), développée initialement pour la localisation de source d'un signal émis dans un environnement constitué de multiples antennes [Schmidt, 1986], est une méthode dipolaire paramétrique applicable à la localisation de sources électriques cérébrales [Mosher *et al.*, 1992; Mosher et Leahy, 1998]. Elle consiste à déterminer, en chaque élément de volume de l'espace cérébral (sur un maillage), si la présence d'un dipôle peut expliquer les signaux EEG observés en surface. MUSIC est basée sur la décomposition du signal entre un sous-espace de signal utile et un sous-espace de bruit, au moyen d'une décomposition en valeurs singulières. Dans un cas idéal, en l'absence de bruit, le modèle direct d'une source se projette entièrement dans le sous-espace du signal utile. En pratique, la présence de bruit et les erreurs dans le modèle direct (dues à des approximations pour calculer le modèle de tête notamment) entraînent des projections dans le sous-espace de bruit. La projection dans le sous-espace du signal utile n'est donc pas totale, et la présence d'un dipôle en un point du maillage ne peut alors être validée que si la projection dans le sous-espace du signal est maximale. Le résultat produit par MUSIC ne peut donc pas être interprété comme une carte statistique de présence d'un dipôle, mais il correspond à une mesure de distance entre les sous-espaces du signal et du bruit dont seuls les maxima locaux constituent des choix possibles de la localisation du dipôle, ce choix s'effectuant de manière relativement subjective [Mosher et Leahy, 1997].

1.3.2.2 Les modèles de sources distribuées

Les modèles de sources distribuées considèrent un nombre important de dipôles répartis dans tout le volume cérébral. La position des dipôles est fixée sur un maillage, et seule leur amplitude est à déterminer, les différentes orientations pouvant être retrouvées en considérant en chaque point du maillage trois dipôles de directions orthogonales. Le nombre de dipôles considérés devient alors considérable par rapport au nombre d'électrodes disposées sur le scalp : ce problème est fortement sous-déterminé. Une régularisation est alors introduite et l'espace de recherche des solutions est contraint, en étant par exemple restreint à un plan parallèle à celui des capteurs [Hamalainen et Ilmoniemi, 1994], ou encore en exploitant diverses informations anatomiques [Wang, 1993].

Les différents modèles de sources distribuées se différencient donc par leur type de régularisation et par le choix des contraintes imposées à l'espace de recherche. La méthode dite de norme minimale [Hamalainen et Ilmoniemi, 1984; Hamalainen et Ilmoniemi, 1994] a été la première développée : elle consiste à estimer la solution de plus faible énergie parmi toutes les configurations possibles, en minimisant la différence quadratique entre les signaux mesurés et les signaux générés en surface par les sources estimées. Plusieurs autres méthodes, basées sur la notion de norme minimale, ont ensuite vu le jour : PROMS [Greenblatt, 1993], LORETA [Pascual-Marqui *et al.*, 1994], sLORETA [Pascual-Marqui, 2002], VARETA [Valdes-Sosa *et al.*, 1996], WROP [Grave de Peralta Menendez *et al.*, 1997], S-MAP et ST-MAP [Baillet et Garnero, 1997], ou encore LAURA [Grave de Peralta Menendez *et al.*, 2001].

Parmi les différents modèles de sources distribuées, la méthode **LORETA** (Low Resolution Electromagnetic Tomography) [Pascual-Marqui *et al.*, 1994] est très fréquemment exploitée. Elle recherche la solution linéaire au problème inverse qui correspond à la distribution spatiale des sources la plus lisse, se basant sur l'hypothèse selon laquelle des neurones voisins sont activés de manière synchronisée. Pour cela, des trièdres de sources sont répartis sur un maillage du volume cérébral, et des distributions de sources dont les amplitudes varient le plus lentement dans l'espace sont recherchées, par minimisation du Laplacien de la densité de courant.

Une autre méthode, **sLORETA** (Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography) [Pascual-Marqui, 2002], a par la suite été introduite afin d'aboutir à des localisations plus précises. Cette méthode est basée sur une normalisation des densités de courant estimées qui sont obtenues par la solution de norme minimale, cette dernière étant connue (d'après [Pascual-Marqui, 1999]) pour être incapable de localiser correcte-

ment plusieurs sources situées en profondeur. Dans le cadre de ses simulations, Pascual-Marqui aboutit, avec sLORETA, à des localisations sans aucune erreur [Pascual-Marqui, 2002] en l'absence totale de bruit, et aux plus faibles erreurs de localisation de différentes méthodes testées en présence de bruit. Cependant, dans une configuration constituée de deux sources dont la puissance de l'une est nettement supérieure à celle de l'autre (ou si la première est superficielle et la seconde est plus profonde), cette dernière demeurera indétectable aussi bien avec la méthode sLORETA qu'avec les autres méthodes : il faut que des sources simultanément actives soient de puissance similaire et que leurs champs se distinguent suffisamment [Cacioppo *et al.*, 2007]. Le choix d'une méthode de localisation s'avère ainsi primordial pour garantir la validité et la précision des résultats. Il est donc primordial de pouvoir estimer le nombre de sources de profondeur pour guider le choix de la méthode de résolution inverse.

1.4 Objectifs et problématique

Bien que le domaine de l'épilepsie ait déjà donné lieu à de nombreuses recherches, ses mécanismes ne sont toujours pas totalement connus à ce jour.

Pour les neurologues, l'analyse visuelle des tracés EEG est une étape incontournable dans le diagnostic de l'épilepsie. La recherche de formes d'ondes caractéristiques (pointes, ondes lentes), dans des périodes critiques, précritiques ou intercritiques, leur permet d'émettre un diagnostic d'épilepsie, et apporte des informations sur les structures cérébrales impliquées. Dans les cas d'épilepsies pharmaco-résistantes pour lesquelles la seule issue est la chirurgie, la localisation rigoureuse et précise de la zone épileptogène devient primordiale. La résolution spatiale de l'EEG étant relativement limitée puisqu'il ne s'agit que d'une représentation surfacique de l'activité électrique générée en profondeur du cerveau, la SEEG constitue la méthode de localisation de référence. Cependant, elle est invasive et nécessite une estimation préalable de la localisation de la zone épileptogène. Il s'agit donc d'apporter un maximum d'informations quantitatives en exploitant les différentes modalités disponibles, afin d'apporter une réelle aide au diagnostic. Les travaux présentés dans ce manuscrit sont ainsi consacrés à l'analyse (séparée, puis conjointe) de l'hypométabolisme cérébral à l'aide de la TEP, et de l'activité électrophysiologique à travers l'EEG-HR. Le but est de localiser le plus précisément possible les zones impliquées dans les cas d'épilepsies partielles pharmaco-résistantes, l'hypothèse étant que les données obtenues par ces deux modalités, de natures très différentes, pourront être complémentaires.

1.4.1 Quantification des zones hypométaboliques en TEP

Afin de mettre en évidence les zones hypométaboliques correspondant à des zones lésionnelles, la méthode d'analyse visuelle a longtemps été utilisée [Engel Jr. *et al.*, 1982b; Hajek *et al.*, 1993]. Cependant, celle-ci étant assujettie à une importante variabilité inter-observateurs, de nouvelles méthodes d'analyse ont été développées. Des méthodes semi-quantitatives ont tout d'abord été proposées, se basant sur des régions d'intérêt prédéfinies de manière symétrique (régions homologues entre les lobes droit et gauche), en calculant des index d'asymétrie [Henry *et al.*, 1990; Korinthenberg *et al.*, 2004]. En outre, une méthode d'analyse quantitative voxel par voxel est devenue une référence dans le domaine des neurosciences : *Statistical Parametric Mapping* (SPM) [Frackowiak *et al.*, 1997; Friston *et al.*, 1990; Friston *et al.*, 2006]. Cet outil, développé par *The Wellcome Department of Imaging Neuroscience* (*Institute of Neurology, University College London*), permet d'analyser des images fonctionnelles d'IRMf, de TEP, de TEMP, des EEG ou encore des MEG. En ce qui concerne l'analyse des TEP, le traitement des données consiste à déformer les images pour leur conférer une forme standard (il s'agit de la *normalisation spatiale*) afin d'effectuer des comparaisons voxel à voxel avec une population de référence. Cette normalisation spatiale non linéaire permet ainsi, après une comparaison avec une population normale, de détecter les zones hypométaboliques d'un patient épileptique.

Néanmoins, les résultats apportés par SPM peuvent être critiquables, en particulier lorsque l'analyse aboutit à la détection de nombreux foyers hypométaboliques extra-temporaux très dispersés, dont la significativité est contestable pour le diagnostic de l'épilepsie. Le processus de normalisation spatiale peut être mis en cause, des déformations anatomiques aberrantes des images étant parfois observées sur des images TEP normalisées par l'algorithme de SPM. Ainsi, l'étape de normalisation spatiale est à optimiser dans le but de garantir une localisation précise des zones hypométaboliques. Différentes méthodes de normalisation sont applicables dans ce contexte ; elles sont présentées dans le paragraphe 2.1.1.1 du chapitre 2.

1.4.2 Localisation des sources électriques en EEG-HR

Le premier écueil de la localisation de sources à partir de l'EEG-HR concerne la résolution du problème direct. Etant donnée la complexité des structures cérébrales, il n'existe pas de réel consensus sur la modélisation de la propagation de l'onde électrique dans le cerveau. Il apparaît donc difficile de proposer un modèle mathématique à ce problème.

Les premiers modèles proposés ont été les modèles sphériques [Schneider, 1972] : la

tête est considérée comme un ensemble de sphères concentriques, chaque couche sphérique ayant une conductivité homogène, correspondant chacune à un tissu différent. L'obtention de localisations précises à partir de tels modèles est évidemment difficilement envisageable, étant données les approximations effectuées aussi bien sur le modèle de tête que sur le modèle de propagation, mais ce type de modèle est encore aujourd'hui exploité [Diekmann *et al.*, 1998; Albera *et al.*, 2008; Jarchi *et al.*, 2009] du fait de sa grande simplicité et de la rapidité de calcul.

Un modèle de tête réaliste a été introduit afin de prendre en compte les informations anatomiques individuelles de chaque patient [Meijs *et al.*, 1987; Lemieux *et al.*, 1996]. Il est obtenu par segmentation de l'IRM, grâce à laquelle il est possible d'extraire les structures cérébrales (peau, crâne, et cerveau) qui sont chacune associées à une conductibilité différente. La conductibilité est considérée homogène et isotrope à l'intérieur de chacune des structures cérébrales segmentées. Ce type de modèle de tête est de plus en plus utilisé, étant considéré plus précis et plus fiable que les modèles sphériques [Vatta *et al.*, 2010].

Si la résolution du problème direct laisse entrevoir quelques obstacles, la résolution du problème inverse est encore plus ardue. En effet, la localisation de sources à partir de l'EEG-HR constitue un problème mal posé : l'estimation des sources n'admet pas de solution unique car, selon les lois fondamentales de la physique, différentes configurations de sources peuvent expliquer les mêmes grandeurs électromagnétiques mesurées à l'extérieur d'un volume conducteur [Helmholtz, 1853]. De plus, la solution du problème inverse est très sensible au bruit, pouvant entraîner des instabilités dans la localisation. Un prétraitement des signaux EEG-HR, afin d'éliminer la majeure partie des artéfacts nuisibles à l'analyse des tracés [Romo Vázquez, 2010], peut être envisagé pour améliorer la localisation.

Actuellement, de multiples méthodes de localisation de sources ont déjà été implémentées dans divers logiciels ou toolboxes (*ASA*, *BESA*, *Brainstorm*, *Curry*, *EEGLAB*,...). Il s'agira donc de définir les méthodes de localisation à appliquer selon les événements à étudier à partir de signaux EEG-HR.

1.4.3 Comparaison des résultats multimodaux

Les modalités TEP et EEG-HR fournissent des informations de natures différentes sur les zones impliquées dans l'épilepsie. Outre l'étape de recalage qui est nécessaire entre ces deux modalités, le lien entre les données qu'elles peuvent chacune apporter reste à définir. En effet, la TEP traduit les anomalies fonctionnelles cérébrales au travers de

l'hypométabolisme, alors que l'EEG-HR n'est qu'une représentation surfacique de l'activité électrique cérébrale, qui est exploitée pour estimer les générateurs d'activités épileptiques. Cependant, les deux modalités s'avèrent complémentaires pour comprendre les phénomènes complexes de propagation de l'activité épileptique au sein des réseaux neuraux. En EEG-HR, la localisation de sources à partir d'une pointe intercritique apportera ainsi des renseignements sur la zone irritative, alors que les zones hypométaboliques en TEP corresponderont plutôt à la zone lésionnelle.

L'exploitation de plusieurs modalités d'imagerie reste préconisée dans le bilan de l'épilepsie, les informations apportées étant complémentaires [Kilpatrick, 1996; La Fougère *et al.*, 2009; Semah, 2007]. Le développement de méthodes quantitatives combinant les données de la TEP et de l'EEG-HR reste à ce jour très limité, les études multimodales se réduisant soit à des analyses visuelles [Hwang *et al.*, 2001; Carne *et al.*, 2004], soit à des analyses quantifiées des différentes modalités réalisées de manière distincte [Hammers *et al.*, 2002; Plotkin *et al.*, 2003; Kim *et al.*, 2006], sans réelle mise en correspondance des résultats dans un référentiel commun spécifique à l'anatomie de chaque patient.

En premier lieu, une méthodologie de recalage est donc à mettre en œuvre, avant de rechercher des critères quantitatifs à extraire des modalités TEP et EEG-HR pour conforter la localisation des zones épileptogènes.

2

Analyse quantitative des images TEP

Ce chapitre est consacré à l'étude des images cérébrales de Tomographie par Emission de Positons, qui sont représentatives de l'activité métabolique des patients. La TEP est une méthode d'exploration isotopique dont le marqueur le plus utilisé est le Fluorodésoxyglucose (FDG), qui se fixe sélectivement sur les tissus cérébraux en fonction de leur métabolisme glucidique (consommation de glucose pour la synthèse d'énergie), et donc de leur activité. Une cartographie fonctionnelle du cerveau est ainsi obtenue. Au sein des malformations corticales, les dysplasies corticales focales sont identifiées, de manière croissante, comme cause d'épilepsie rebelle pour laquelle une solution chirurgicale peut être apportée [Bouilleret *et al.*, 2009]. Dans le cadre de l'évaluation préchirurgicale des épilepsies pharmaco-résistantes de ce type, la TEP fait partie du corpus des modalités diagnostiques. Bien que les critères d'identification des dysplasies sur l'IRM soient maintenant bien établis, certaines de ces malformations sont si petites et discrètes que l'IRM ne permet pas de les identifier. Toutefois, même de faibles volumes peuvent entraîner des effets cliniques importants. La TEP permet également de définir la limite entre la zone incriminée dite zone épileptogène, et le tissu cérébral sain. Le succès global de la chirurgie repose sur la précision de la délimitation de la lésion responsable des crises [Jayakar *et al.*, 2008]. Cependant, la seule présence de dysplasie ne suffit pas pour justifier le recours à la chirurgie dans le cas d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante.

La TEP au FDG est donc l'une des modalités d'imagerie fonctionnelle cérébrale établies dans l'évaluation préchirurgicale des patients épileptiques. La littérature relate également des dysplasies cérébrales fonctionnelles non détectées par l'IRM, qui sont par ailleurs mises en évidence par la TEP au FDG [Kim *et al.*, 2000]. D'après Salamon et

al. [Salamon *et al.*, 2008], les TEP explorées avec des co-enregistrements TEP-IRM de 45 patients avec dysplasie focale ont permis d'améliorer le diagnostic de la malformation, d'augmenter le nombre de patients opérés sans SEEG et d'améliorer le pronostic post-opératoire. Dans l'épilepsie temporo-mésiale associée à une sclérose hippocampique, un hypométabolisme est observé du côté du foyer épileptogène dans 70 à 90% des cas, étant plus vaste que les lésions détectées par l'IRM, car englobant non seulement la zone épileptogène, mais aussi les zones de propagation des décharges critiques [Chassoux *et al.*, 2004]. Toutefois des situations d'épilepsies partielles pharmaco-résistantes ont été relatées pour lesquelles une discrète anomalie du gyrus était suspectée sans mise en évidence sur l'IRM. Dans certain cas, la TEP peut alors révéler un hypométabolisme évident de topographie concordante avec la zone épileptogène supposée par des données cliniques sémiologiques et vidéo-EEG des crises. Dans ce cadre, fusionner des informations provenant de plusieurs modalités d'imagerie et d'électrophysiologie doit permettre de renforcer le pouvoir diagnostique et de justifier la présence d'une zone d'hypométabolisme responsable de la genèse du processus épileptogène sous-jacent. De plus, certaines études démontrent que l'hypométabolisme serait lié à la fois aux structures anatomiques à l'origine des crises et à son réseau de propagation [Koutroumanidis *et al.*, 2000]. La détection du déficit de métabolisme chez les patients présentant une épilepsie partielle focale dite cryptogénique dont l'IRM est négative est donc cruciale.

Le but des méthodes décrites dans ce chapitre est donc de localiser l'hypométabolisme à partir de la modalité TEP. Celles-ci seront évaluées chez des patients atteints d'une épilepsie du lobe temporal parfaitement caractérisée du point de vue clinique (patients ayant subi une SEEG et/ou ayant été opérés avec succès).

2.1 Principes de l'analyse

Dans la quasi-totalité des études, le FDG est injecté en période intercritique. Selon Chang et al. [Chang *et al.*, 2008], pour 60 à 90% des patients présentant une épilepsie du lobe temporal (TLE), on retrouve dans les images de TEP au FDG un hypométabolisme intercritique au niveau des régions temporales auxquelles la zone épileptogène appartient. Toutefois, de nombreux patients présentent des hypométabolismes extratemporaux, ce qui ne permet pas de conclure sur le lien entre l'hypométabolisme et la zone épileptogène. La quantification de l'hypométabolisme constitue très probablement un frein à l'utilisation de cette modalité. En effet, l'hypométabolisme ne peut être visualisé que de manière relative par rapport aux métabolismes de sujets considérés comme sains. La

comparaison avec une base de données de TEP cérébrales normales (c'est-à-dire non épileptiques) est une solution lorsque l'on souhaite obtenir des résultats quantitatifs. Pour ce faire, il est évident que seules des comparaisons entre des mêmes structures anatomiques sont valides. Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de déformer toutes les images TEP afin de leur conférer une forme standard : il s'agit de la **normalisation spatiale**, une étape incontournable pour une telle analyse interindividuelle. La normalisation spatiale consiste à transformer spatialement les images, afin de positionner les différentes structures cérébrales de chaque patient dans les mêmes ensembles de coordonnées, ce qui doit finalement permettre des comparaisons voxel à voxel entre toutes les images tridimensionnelles, au moyen de tests statistiques. Le principe d'analyse le plus usité en clinique a notamment été développé dans SPM (Statistical Parametric Mapping) [Friston *et al.*, 1990; Friston *et al.*, 2006], qui constitue une référence importante dans les domaines de l'imagerie et des neurosciences.

Ce chapitre présente différentes méthodes de normalisation spatiale de TEP, d'analyse, ainsi que les différents résultats obtenus sur des processus simulés et réels selon plusieurs paramétrisations. L'objectif est de rendre plus robuste le critère de détection de l'hypométabolisme en TEP.

2.1.1 La normalisation spatiale

La normalisation spatiale est une étape capitale dans les études basées sur des comparaisons interindividuelles d'images cérébrales, car elle influe directement sur la détection et la localisation des zones hypométaboliques et, de fait, sur l'incrimination des zones pathologiques pour l'aide au diagnostic. Elle consiste à recaler des images cérébrales provenant de différents sujets afin de les placer dans un repère neuroanatomique commun, permettant d'effectuer des comparaisons statistiques voxel à voxel entre les différentes images cérébrales. Un modèle d'image standardisée, le *template*, définit l'espace cible vers lequel les différentes images doivent être transformées (le template est généralement une image obtenue par combinaison de multiples images recalées). S'il existe de nombreuses méthodes de normalisation spatiale qui sont applicables dans ce contexte (par exemple [Gee *et al.*, 1993; Minoshima *et al.*, 1994; Davatzikos, 1996; Ashburner et Friston, 1999; Kochunov *et al.*, 1999; Maintz et Viergever, 1998] pour n'en citer que quelques-unes) il s'agit d'adopter, dans le cadre de cette application, celle qui conduit au final à la meilleure spécificité qui soit, tout en préservant une bonne sensibilité.

2.1.1.1 État de l'art

Les premières approches de normalisation spatiale étaient **manuelles** : elles nécessitaient une estimation minutieuse de la localisation des lésions dans les images des patients, par rapport à un ensemble de coupes d'un cerveau standard [Mazzochi et Vignolo, 1978]. Cette méthode exigeait donc un travail considérable de la part d'opérateurs experts. Talairach et Tournoux [Talairach et Tournoux, 1988] furent les instigateurs en 1988 d'un algorithme de transformation vers un atlas standard, basé sur l'identification de différents points de repère dans le cerveau et sur un compartimentage des structures cérébrales. Des transformations linéaires locales étaient calculées pour translater, réorienter, et normaliser un volume cérébral afin de l'adapter dans un système de coordonnées standardisé : le référentiel de Talairach [Talairach et Tournoux, 1988]. Plusieurs autres méthodes se sont basées sur ce principe de transformations conformes, bien évidemment linéaires, utilisant l'identification de points de repère anatomiques obtenus manuellement, tels que les commissures antérieures et postérieures (CA-CP) notamment [Fox *et al.*, 1985; Greitz *et al.*, 1991; Minoshima *et al.*, 1993; Lancaster *et al.*, 1995].

Les techniques d'imagerie évoluant, des programmes sont apparus pour permettre aux utilisateurs d'ajuster de manière interactive les transformations spatiales afin de faire correspondre des volumes cérébraux différents [Evans *et al.*, 1991; Frank *et al.*, 1997]. Bien que l'amélioration apportée par ce type de méthode fut conséquente, ces techniques avaient l'inconvénient d'être lentes, dépendantes de l'opérateur, tout en ne permettant qu'une gamme restreinte de transformations spatiales des images. Toutefois, ces transformations présentent une grande robustesse vis-à-vis de la polyvalence, c'est-à-dire qu'elles sont applicables à des données pathologiques.

Une approche alternative est l'utilisation d'algorithmes **automatiques** de recalage. Par exemple, un critère d'optimisation des similarités peut se baser sur les voxels situés en bordures de structures anatomiques, car celles-ci sont plus faciles à segmenter. Contrairement à des méthodes de recalages basées sur des transformations rigides, qui sont particulièrement appropriées pour les recalages intra-sujet multi-modalités, les modèles déformables sont dans la théorie très bien adaptés pour les cas inter-sujets et les atlas (ou template). Toutefois les algorithmes à modèles déformables restent très sensibles en terme de convergence vis-à-vis de la position d'initialisation. Pour pallier ce problème, on effectue généralement un pré-repérage (rigide) des images impliquées. Parmi les autres inconvénients, on peut citer également les aberrations de déformations locales

des images si les structures des volumes à recaler diffèrent suffisamment de la structure de référence. En intra-sujet, par exemple, des gyrus entiers peuvent être mal positionnés. La solution peut être d'adapter uniquement localement les contraintes d'élasticité [Bro-Nielsen et Cotin, 1996]. Parmi les algorithmes de recalage rigide on peut citer AIR (*Automated Image Registration*) [Woods *et al.*, 1992], MNI_AutoReg [Collins *et al.*, 1994], ANIMAL [Collins et Evans, 1997] ou encore SPM (*Statistical Parametric Mapping*) [Friston *et al.*, 1995]. De manière générale, ces algorithmes exploitent des mesures de similarités des intensités entre les images à recaler afin d'obtenir un indice mathématique de la discordance entre les images (une fonction coût). Ces fonctions coût s'appuient sur des outils de types : coefficient de corrélation [Brown, 1992], rapport de corrélation [Roche *et al.*, 1998], information mutuelle [Viola et Wells, 1997; West *et al.*, 1997], etc. Dans SPM, la fonction coût est la somme des carrés des différences entre les intensités des voxels des images à recaler. Toutes les mesures de similarité sont connues pour être non convexes vis-à-vis des paramètres de transformations rigides. Pour limiter les temps de calcul, les techniques d'optimisation employées sont des méthodes déterministes, telles que le simplex, ou encore la descente du gradient, qui peuvent converger vers des extrema locaux. D'autre part, en imagerie médicale, les structures à apparier ne sont jamais strictement identiques pour des raisons variées : la variabilité humaine, les pathologies, le positionnement, les artéfacts de mesure. Ces artéfacts, ou disparités anatomiques, peuvent perturber un critère global et la recherche de son optimum.

Les méthodes automatiques sont basées sur l'extraction et la mise en correspondance de lignes caractéristiques [Guéziec et Ayache, 1994; Declerck *et al.*, 1995] ou de surfaces [Pelizzari *et al.*, 1989; Downs *et al.*, 1994; Lancaster *et al.*, 1999]. Outre le caractère automatique de ces procédures, les simples transformations linéaires ont été combinées à des transformations non-linéaires, dans le but de pouvoir adapter plus précisément les caractéristiques structurelles d'un volume cérébral donné par rapport à un autre, en utilisant des déformations basées par exemple sur des polynômes d'ordre élevé [Woods *et al.*, 1998a], ou sur des fonctions de base de la transformée en cosinus discrète [Ashburner et Friston, 1999]. Les méthodes par blocs de quelques voxels sont alors apparues initialement pour la normalisation élastique puis pour des méthodes rigides. Elles opèrent en deux étapes : appariement global des blocs, puis calcul des transformations. Les méthodes non-linéaires sont alors devenues incontournables du fait de leur supériorité incontestable par rapport aux méthodes linéaires [Senda *et al.*, 1998; Sugiura *et al.*, 1999; Crivello *et al.*, 2002]. Le nombre de méthodes de normalisation spatiale a alors augmenté de manière conséquente, en raison de l'importance des méthodes possibles et envisa-

geables en terme de transformations non-linéaires.

Plusieurs études ont comparé différents algorithmes de normalisation spatiale. Sugiura et al. [Sugiura *et al.*, 1999] ont comparé trois méthodes de normalisation spatiale : linéaire, HBA (*Human Brain Atlas*) [Roland *et al.*, 1993], et SPM [Ashburner et Friston, 1999]. Leur évaluation est effectuée en mesurant la taille et les contours du cerveau et de cinq sulci majeurs, ainsi que la position de la commissure antérieure, en exploitant une IRM recalée sur la TEP. Les meilleurs résultats sont finalement obtenus avec la méthode SPM. Senda et al. [Senda *et al.*, 1998] a également montré la supériorité de SPM par rapport à une méthode linéaire et à HBA, mais également par rapport à la méthode MICHIGAN.

Dans une autre étude [Crivello *et al.*, 2002], quatre méthodes de normalisation spatiale sont comparées : affine, polynomiale d'ordre 5 (WRP pour *fifth order polynomial warp*) [Woods *et al.*, 1998b], SPM, et un modèle de déformation élastique (FMG pour *full multi grid*) [Schormann et Zilles, 1998]. Les trois méthodes non-linéaires WRP, SPM et FMG conduisent à de bien meilleurs résultats que la méthode linéaire, ce qui est d'ailleurs évident avec une simple analyse visuelle. Cependant, il reste difficile de distinguer l'un des algorithmes parmi les trois non-linéaires, car, si FMG paraît en premier lieu légèrement supérieur à la fois à WRP et à SPM, ces derniers présentent l'avantage de ne nécessiter que quelques centaines de paramètres pour décrire les transformations, contrairement aux millions de paramètres de FMG. De plus, les transformations engendrées par WRP et SPM ont l'avantage de préserver les relations locales au sein des différentes structures anatomiques (gyrus, sulcus) ainsi que la taille et la forme globale du volume cérébral.

Hellier et al. [Hellier *et al.*, 2002; Hellier *et al.*, 2003] comparent également les performances de plusieurs algorithmes de recalage non linéaires, en effectuant des mesures globales et locales, notamment de la mise en correspondance de structures corticales. Les résultats montrent que la normalisation spatiale SPM est performante, les résultats étant significativement meilleurs qu'avec les autres méthodes de recalage.

La méthode SPM est donc devenue au fil du temps la référence en ce qui concerne la normalisation spatiale d'images cérébrales. Cependant, en présence de lésions focales, les algorithmes automatiques ont tendance à réduire les dissimilarités entre l'image à normaliser et l'image cible (le template) à l'emplacement des lésions [Brett *et al.*, 2001; Reig *et al.*, 2007]. Ceci peut conduire à d'importantes distorsions aberrantes des images (figure 2.1), en particulier lorsque des transformations non-linéaires sont utilisées.

Si SPM est une méthode de référence du point de vue clinique, elle engendre parfois des déformations inacceptables pour le diagnostic. La figure 2.1 illustre la supériorité potentielle de la méthode de recalage par blocs "*Block-Matching*" [Commowick, 2007; Garcia *et al.*, 2010] ; nous proposons d'exploiter cette approche et d'étudier ses performances. Les techniques dites de *Block-Matching* (BM) ont été initialement développées pour la compression vidéo et sont reconnues pour leur grande robustesse dans l'estimation de mouvements [Jain, 1981; Ghanbari, 1990]. L'idée de base repose sur l'hypothèse selon laquelle les mouvements, dans une suite d'images vidéo, peuvent être décrits par

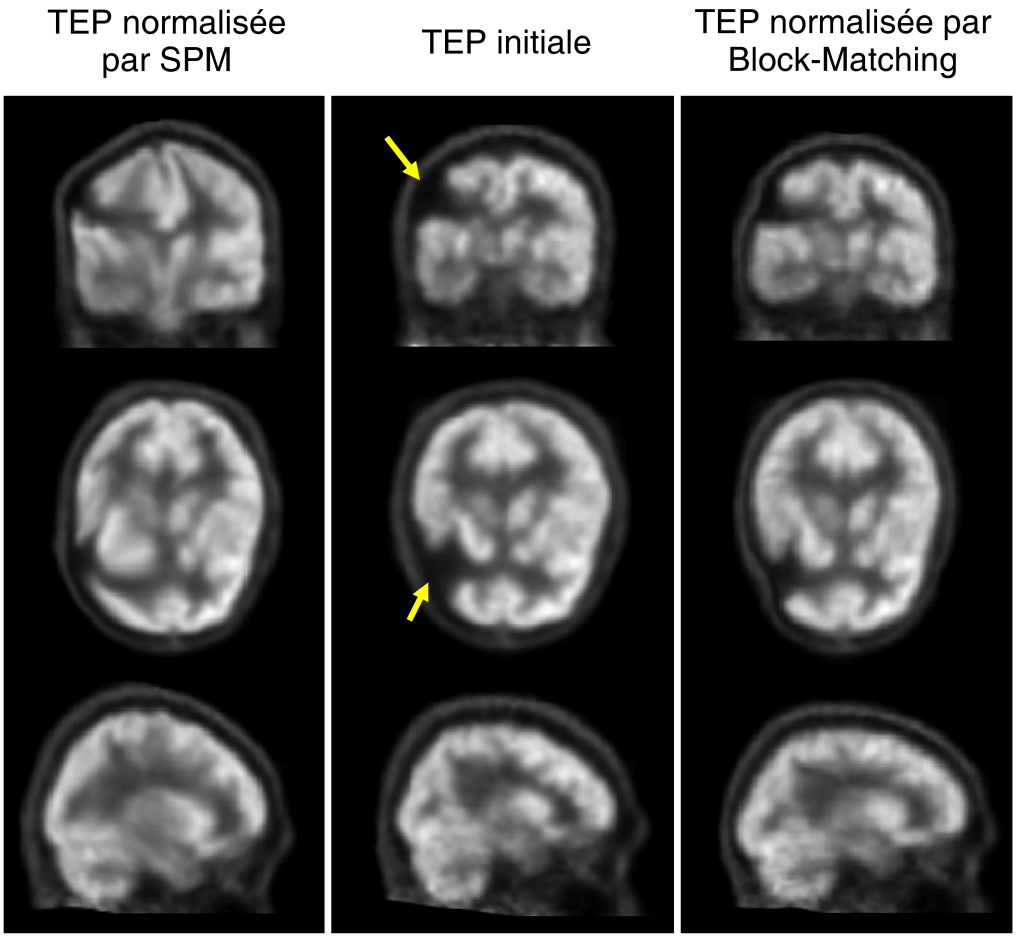


FIGURE 2.1. *Exemple d'image TEP normalisée selon les méthodes SPM et Block-Matching, pour une épilepsie temporale, en présence d'une zone affectée par une crise néonatale (flèches jaunes). Celle-ci est responsable des importantes déformations particulièrement remarquables de l'image normalisée par SPM, ce qui n'est pas le cas de la normalisation Block-Matching.*

de simples translations locales, appliquées chacune à un sous ensemble de points dans les différentes images définissant une région connexe. Plutôt que d'optimiser les paramètres d'une transformation globale de l'image, la stratégie est donc de traiter le problème de manière séquentielle en calculant des transformations de manière locale, avant de mettre en œuvre une régularisation permettant d'aboutir à la transformation finale. Le principe *Block-Matching* a par la suite inspiré plusieurs techniques de recalages d'images [Collins et Evans, 1997; Ourselin, 2002; Garcia *et al.*, 2010]. Cela a notamment été appliqué à la reconstruction de volumes à partir de coupes histologiques [Ourselin *et al.*, 2001], et au recalage d'images 3D [Ourselin *et al.*, 2000]. Les résultats de précision et de robustesse

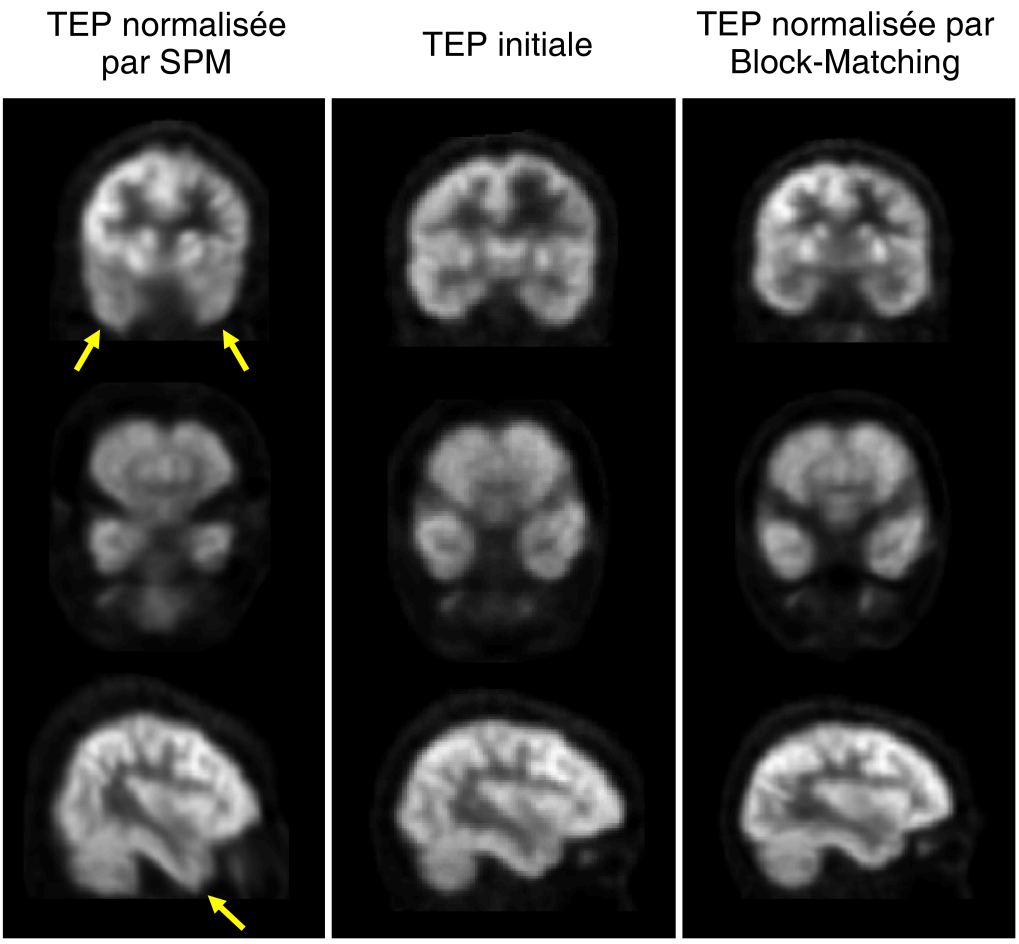


FIGURE 2.2. *Exemple d'image TEP normalisée selon les méthodes SPM et Block-Matching, pour une épilepsie temporale. La normalisation SPM fait apparaître des déformations aberrantes des lobes temporaux (flèches jaunes), contrairement à la normalisation Block-Matching.*

sont meilleurs comparés aux algorithmes basés sur le rapport de corrélation ou sur l'information mutuelle. De plus, les caractéristiques des images TEP laissent entrevoir une supériorité de la méthode par Block-Matching en raison de sa robustesse en présence de régions pathologiques (limitation des distorsions).

Le travail que nous avons mené a donc été de comparer les deux méthodes de normalisation spatiale, la plus classique SPM, et Block-Matching, afin de définir la méthode la plus performante pour le traitement d'images cérébrales de TEP. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans la revue *Clinical Nuclear Medicine* [Person *et al.*, 2012] et a donné lieu à une communication à *CIFA 2010* [Person *et al.*, 2010b].

La qualité du template utilisé a également une incidence sur le résultat de la normalisation spatiale. Le template de SPM a été créé à partir d'images de TEP acquises avec de l'^{15}O comme traceur. En toute rigueur, il ne devrait pas être utilisé pour normaliser des images de TEP au ^{18}F-FDG [Gispert *et al.*, 2003]. La figure 2.2 montre un exemple d'image de TEP au FDG normalisée à l'aide du template SPM : il en résulte des déformations excessives des lobes temporaux. Ainsi, la création d'un template spécifique aux données à traiter devrait améliorer l'étape de normalisation spatiale et conduire à des résultats de meilleure qualité.

2.1.1.2 La normalisation spatiale SPM

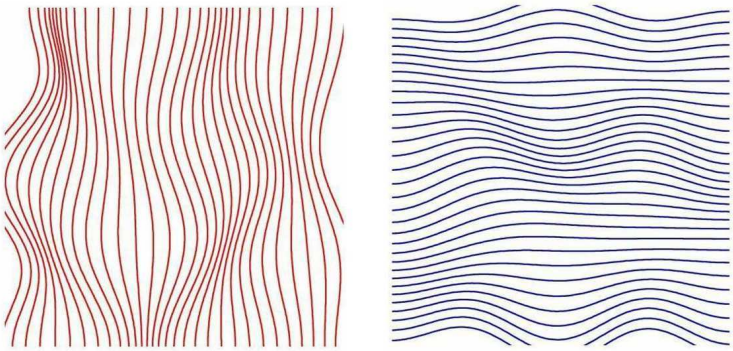
Les transformations linéaires ne suffisent pas à décrire les déformations locales nécessaires à un recalage entre les différentes structures cérébrales, alors que l'application de transformations non linéaires uniquement constituerait une solution ayant beaucoup trop de degrés de liberté, c'est pourquoi, comme il a été discuté précédemment, le meilleur compromis consiste à utiliser séquentiellement ces deux types de transformations. La normalisation spatiale utilisée dans SPM [Ashburner et Friston, 1999] est ainsi constituée de deux étapes : une transformation linéaire globale de l'image tridimensionnelle, puis des déformations non linéaires. Pour chacune de ces deux étapes, l'algorithme minimise le critère suivant :

$$J(p) = \sum_i |image(x_i, p) - \alpha.template(x_i)|^2 \tag{2.1}$$

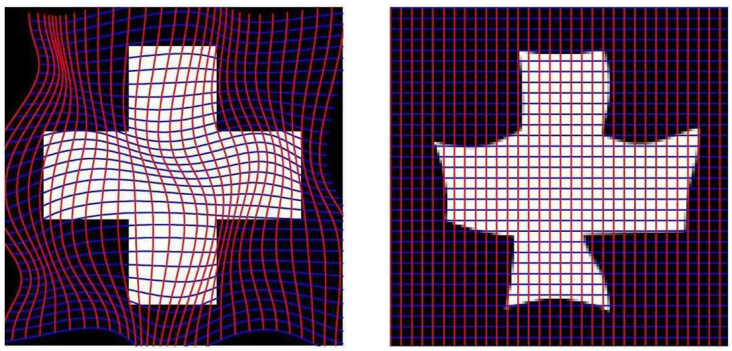
où x_i correspond aux coordonnées du voxel i, p est le vecteur des paramètres de la transformation spatiale, $image(x_i, p)$ est la valeur du voxel i de l'image obtenue à partir de l'image initiale en appliquant la transformation décrite par les paramètres de p, α est un facteur d'échelle d'intensité, et $template(x_i)$ est l'intensité du voxel i du template.

La transformation linéaire, caractérisée par 12 paramètres, se traduit par une composition de rotations, de translations, de cisaillements, et de facteurs d'échelle. Un point (x_1, x_2, x_3) est donc transformé en (y_1, y_2, y_3) selon la relation :

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} & m_{13} & m_{14} \\ m_{21} & m_{22} & m_{23} & m_{24} \\ m_{31} & m_{32} & m_{33} & m_{34} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} . \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ 1 \end{pmatrix} \tag{2.2}$$



(a) Champs de déformations horizontales (à gauche) et verticales (à droite) de la normalisation spatiale



(b) Champs appliqués à une image à déformer (à gauche) et image normalisée obtenue après rééchantillonnage (à droite)

FIGURE 2.3. *Représentation en 2D des transformations de la normalisation spatiale SPM [Ashburner et Friston, 1999]*

Les déformations non linéaires sont ensuite définies par une combinaison linéaire de fonctions de base $b_{d,j}$ [Ashburner et Friston, 1999] transformant un point $\mathbf{x_i} = (x_{1,i}, x_{2,i}, x_{3,i})$ de l'image à normaliser en $\mathbf{y_i} = (y_{1,i}, y_{2,i}, y_{3,i})$:

$$\begin{aligned} y_{1,i} &= x_{1,i} - \sum_j t_{j,1}.b_{1,j}(\mathbf{x_i}) \\ y_{2,i} &= x_{2,i} - \sum_j t_{j,2}.b_{2,j}(\mathbf{x_i}) \\ y_{3,i} &= x_{3,i} - \sum_j t_{j,3}.b_{3,j}(\mathbf{x_i}) \end{aligned} \tag{2.3}$$

où $t_{j,d}$ est le j-ième coefficient pour la dimension d.

Les fonctions de base utilisées dans SPM sont celles de la Transformée en Cosinus Discrète 3D. Ainsi, l'utilisation d'un nombre limité de fonctions de base (correspondant aux plus basses fréquences) permet de décrire des transformations suffisantes pour normaliser une image sur un template. Ces fonctions de base sont définies par :

$$\begin{aligned} b_{m,1} &= \frac{1}{\sqrt{M}} \quad \text{pour} \quad m \in [\![1, M]\!] \\ b_{m,j} &= \sqrt{\frac{2}{M}} \cdot cos\left(\frac{\pi\,(2m-1)\,(j-1)}{2M}\right) \quad \text{pour} \quad m \in [\![1, M]\!] \quad \text{et} \quad j \geq 2 \end{aligned} \tag{2.4}$$

Finalement, les données sont rééchantillonnées par des interpolations trilinéaires. La figure 2.3 représente un exemple de transformations définies par ces fonctions de base, dans le cas bidimensionnel.

2.1.1.3 La normalisation spatiale Block-Matching

L'algorithme *Block-Matching* a été initialement développé à l'INRIA Sophia-Antipolis, par Sébastien Ourselin [Ourselin *et al.*, 2000], puis par Olivier Commowick, pour être appliqué au recalage d'images thoraciques de CT dans un contexte de radiothérapie [Commowick, 2007; Garcia *et al.*, 2010]. Etant donnée sa robustesse dans le recalage automatique d'images quelles que soient la modalité (CT, IRM, ...) et la région considérées, il a pu être exploité pour la normalisation spatiale des images de TEP cérébrales dans le but de mettre en évidence les zones hypométaboliques [1].

La première étape de cette méthode correspond à un simple recalage linéaire qui minimise l'erreur quadratique entre l'image à normaliser et le template. Ensuite, le calcul de la

1. Ce travail a été effectué en collaboration avec Grégoire Malandain et Olivier Commowick, de l'équipe Asclepios de l'INRIA Sophia-Antipolis.

transformation est basé sur l'appariement de cubes entre ces deux images. Le principe est d'estimer des déplacements de blocs entre les images, en mettant en correspondance les blocs les plus similaires situés dans un voisinage proche (de quelques voxels). Ce processus s'effectue de manière itérative dans un algorithme multi-résolution au cours duquel la taille des voxels est progressivement réduite, ce qui permet de débuter par le calcul de transformations relativement approximatives à partir d'une image sous-échantillonnée, puis de les affiner à mesure que la résolution augmente.

La mesure de similarité entre les blocs B_x de l'image à normaliser et les blocs B_y du template est le coefficient de corrélation au carré :

$$CC^2(B_x, B_y) = \frac{Cov^2(B_x, B_y)}{Var(B_x).Var(B_y)} \tag{2.5}$$

Le coefficient de corrélation est généralement utile pour mettre en correspondance des images issues d'une même modalité [Roche *et al.*, 2000]. Pour des blocs de petite taille (quelques voxels de côté), une relation linéaire entre les intensités de deux blocs est supposée, ce qui rend le coefficient de corrélation la mesure de similarité optimale pour déterminer les blocs les plus similaires.

Si x est le centre du bloc B_x de l'image à normaliser, et y le centre du bloc B_y du template pour laquelle la similarité (équation (2.5)) est maximale, un champ de déplacement D peut être défini, pour chaque couple (x,y) :

$$D(x) = y - x \tag{2.6}$$

Un champ scalaire de confiance dans les appariements C est défini à partir des valeurs des mesures de similarité entre les blocs appariés B_x et B_y, centrés respectivement en x et y :

$$C(x) = \arg\max_{y \in V_x} CC^2(B_x, B_y) \tag{2.7}$$

où V_x représente le voisinage (quelques voxels) du bloc B_x.

Les champs D et C sont ainsi définis nuls en tous les points qui ne sont pas les centres d'un bloc : l'objectif est ensuite d'interpoler une transformation dense à partir de ces champs D et C. Ainsi, une interpolation δT^p (calculée à chaque itération p) du champ de transformation est obtenue par convolution du champ D avec une Gaussienne :

$$\delta T^p = \frac{G_\sigma * C.D}{G_\sigma * C} \tag{2.8}$$

La pondération par C dans cette interpolation donne plus de poids aux appariements dont la mesure de similarité est définie importante. De plus, l'écart-type σ de la Gaussienne G_σ permet de régulariser les déplacements par une interpolation plus ou moins importante. Finalement, un champ dense δT^p est obtenu à partir des différents appariements de blocs.

Cependant, des erreurs d'appariements peuvent se produire, notamment en présence de zones pathologiques sur les images à normaliser. Dans ce cas, des blocs peuvent être affectés à un mauvais emplacement anatomique. Une comparaison entre le champ initial D et l'interpolation δT^p des déplacements permet de mesurer la différence moyenne e des déplacements de toute l'image et sa variance σ_e (N étant le nombre de blocs dans toute l'image) :

$$e = \frac{1}{N} \sum_i \|D(x_i) - \delta T^p(x_i)\| \tag{2.9}$$

$$\sigma_e^2 = \frac{1}{N} \sum_i (e - \|D(x_i) - \delta T^p(x_i)\|)^2 \tag{2.10}$$

Le critère suivant permet alors de définir les appariements aberrants :

$$\|D(x_i) - \delta T^p(x_i)\| > e + \alpha.\sigma_e \tag{2.11}$$

Tous les appariements pour lesquels la différence entre les champs D et δT^p dépasse l'erreur moyenne de façon trop importante sont considérés comme aberrants et sont supprimés du champ D. Le paramètre α permet de rejeter plus ou moins d'appariements.

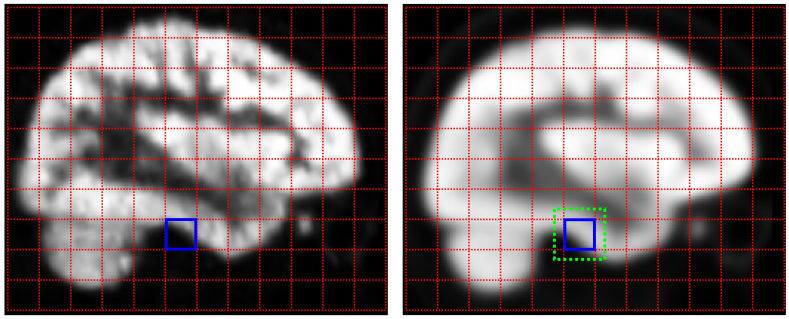
Le nouveau champ D obtenu est alors interpolé à nouveau (selon l'équation (2.8)) afin de calculer un nouveau champ dense de correction des transformations δT^p, qui est ensuite composé avec la transformation calculée à l'itération précédente :

$$T^p = T^{p-1} \circ \delta T^p \tag{2.12}$$

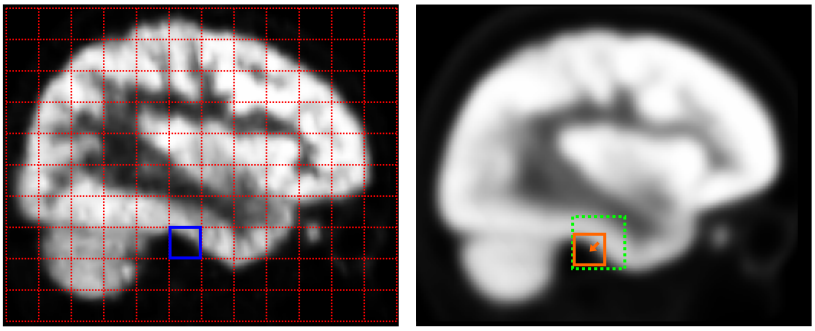
En pratique, $p = 10$ itérations permettent d'aboutir à des transformations acceptables.

2.1.1.4 Constitution du template

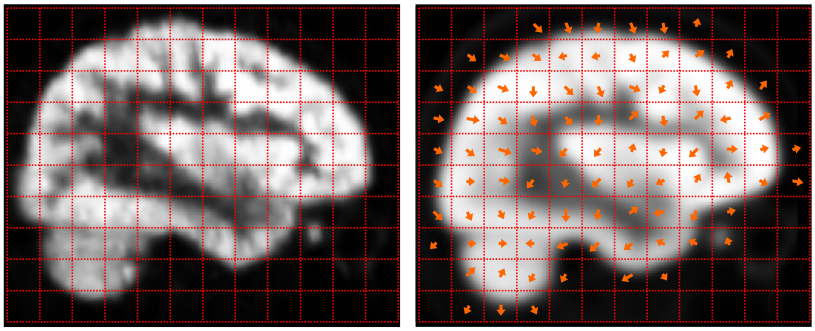
Outre l'algorithme de normalisation spatiale mis en œuvre, le choix du template est un élément capital pour mener une analyse quantitative optimale des images TEP. Puisque nous travaillons sur des images acquises avec du ^{18}F-FDG, une normalisation spatiale effectuée avec le template au ^{15}O fourni par SPM risque de conduire à des erreurs



(a) Pour normaliser une image (à gauche) sur un template (à droite), des blocs sont répartis dans tout le volume cérébral (traits rouges). En considérant un bloc situé à la même position dans les deux images (en bleu), celui-ci est autorisé à se déplacer dans un voisinage proche (en vert).



(b) Le bloc de l'image à normaliser (en bleu) est apparié au bloc le plus similaire du template (bloc orange), afin de définir un vecteur de déplacement.



(c) L'opération d'appariement est répétée pour chaque bloc (traits rouges), afin de définir un vecteur de déplacement en chaque point central d'un bloc (flèches orange). Une interpolation permet ensuite de définir la transformation en tous les points de l'image.

FIGURE 2.4. *Principe de l'algorithme de normalisation spatiale Block-Matching*

dans l'évaluation des transformations, perturbant les tests relatifs de métabolisme, donc finalement la détection et la localisation des zones hypométaboliques [Gispert *et al.*, 2003]. La création d'un template à partir d'images qui ont toutes été acquises dans les mêmes conditions (même traceur, même caméra) que celles à analyser apparaît sans conteste comme une solution optimisée.

Le principe de construction d'un template proposé par l'équipe de Guimond [Guimond *et al.*, 2000] se révèle particulièrement adapté à notre situation pour obtenir une image moyenne à partir de notre propre base de données. Cette procédure consiste, à partir d'un nombre N d'images TEP, à normaliser spatialement $N-1$ images vers la $N^{ème}$ servant de template initial, puis de calculer la moyenne des images normalisées. Cette étape est ensuite réitérée en normalisant les N images TEP initiales vers la dernière image moyenne, et en recalculant une nouvelle image moyenne des N images normalisées (voir [Guimond *et al.*, 2000] pour une description plus approfondie de la procédure). En pratique, 4 itérations suffisent pour obtenir un template satisfaisant, l'image moyenne n'évoluant plus de manière significative suite à la première itération [Guimond *et al.*, 2000].

Afin de constituer un template exploitable pour la normalisation spatiale des images TEP à étudier, il est bien évidemment indispensable de réaliser le template à partir de sujets sains et donc d'exclure tous sujets pathologiques pour ne pas biaiser le template. Des sujets dits "normaux" (c'est-à-dire non épileptiques) sont ainsi sélectionnés pour la constitution d'un template adapté aux conditions d'acquisition de nos TEP étudiées. Ces sujets "normaux" sont issus d'une base de données de TEP cérébrales, qui a été initiée en 2009 et devrait continuer à s'accroître au cours du temps, dans le but de créer un groupe témoin pour l'analyse statistique des TEP de patients pathologiques. Il s'agit de patients qui ont été initialement adressés en Médecine Nucléaire pour un examen TEP "corps entier" dans le cadre d'un bilan de contrôle d'un lymphome en rémission complète. Un examen clinique comportant des tests psychologiques complémentaires a été effectué pour les patients ayant donné leur consentement, afin de garantir l'absence de tout élément pouvant traduire une atteinte neurologique. L'acquisition de la TEP cérébrale était alors réalisée au cours des minutes précédant l'acquisition "corps entier".

2.1.2 Les tests statistiques

L'analyse des images TEP se fait au moyen de tests statistiques effectués voxel à voxel. Cette étape d'analyse statistique permet de comparer les examens de différents patients

afin de déterminer des zones d'hypométabolisme (ou d'hypermétabolisme). Une brève revue de la littérature peut donner l'impression qu'il existe de nombreuses façons d'analyser les images de TEP cérébrales, mais en réalité ces différentes méthodes sont le plus souvent des variantes, ou plus exactement des raffinements, du modèle linéaire généralisé [Friston *et al.*, 1994].

L'analyse statistique comprend trois étapes :

- la spécification du modèle permettant de décrire les données,
- l'estimation des paramètres du modèle,
- les tests d'hypothèses sur les paramètres estimés.

L'étape de **spécification du modèle** commence par définir les régresseurs du modèle linéaire généralisé utilisé [Friston *et al.*, 1994] :

$$Y = X.\beta + e \tag{2.13}$$

où Y représente la matrice des données (de taille *nombre de TEP* $\times$ *nombre de voxels*), X est la matrice de design (de dimension *nombre de TEP* $\times$ *nombre de paramètres*), β est l'ensemble des paramètres à estimer (de dimension *nombre de paramètres* $\times$ *nombre de voxels*), et e représente l'erreur résiduelle, supposée gaussienne.

Afin de mettre en évidence les zones hypométaboliques d'un patient en le comparant à un groupe de sujets normaux, une *ANCOVA* (analyse de covariance) peut être utilisée [Senda *et al.*, 1998]. Le choix du modèle d'*ANCOVA* permet de considérer l'âge des patients comme covariable, car l'âge a une influence notable sur l'activité métabolique cérébrale, et donc sur les valeurs des voxels des images TEP [Kuhl *et al.*, 1982; Zubieta *et al.*, 1999; Kops *et al.*, 2002] Son effet doit par conséquent être pris en compte dans les analyses interindividuelles.

Dans la matrice de design, les différents effets à prendre en compte correspondent ainsi aux quatre colonnes (figure 2.5) :

- l'appartenance au 1er groupe qui est constitué uniquement du patient dont les zones hypométaboliques sont recherchées,
- l'appartenance au 2nd groupe constitué de sujets considérés normaux,
- les effets individuels de chaque sujet (non expliqués par l'appartenance à un groupe),
- l'âge qui est une covariable.

Une normalisation en intensité des images au moyen d'un facteur multiplicatif permet de fixer la même valeur moyenne à chaque image TEP, préalablement à la défini-

tion du modèle. En effet, il est important d'étudier des images comparables car, malgré un protocole d'acquisition identique, des variations de doses de traceur injecté ou du temps d'acquisition peuvent engendrer des variations non négligeables de l'intensité des images.

L'**estimation des paramètres** a pour but de trouver β en minimisant l'erreur quadratique $\|e\|^2 = \|Y - X \cdot \beta\|^2$. La solution s'écrit :

$$\hat{\beta} = (X^T \cdot X)^{-1} \cdot X^T \cdot Y \tag{2.14}$$

Au final, un **test d'hypothèse** sur une combinaison linéaire de certains paramètres estimés dans $\hat{\beta}$ permet de mettre en évidence les zones hypométaboliques recherchées. Pour choisir les paramètres à tester, un vecteur de contraste C est défini, ce qui permet

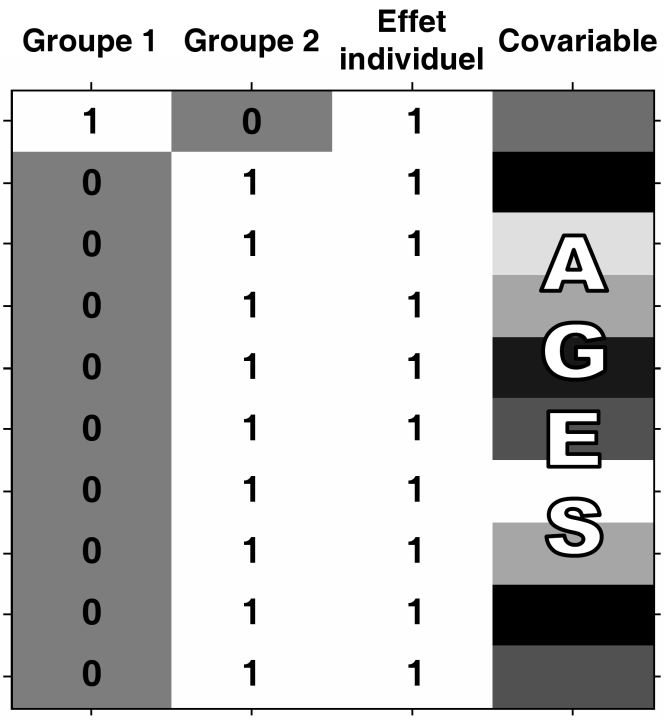


FIGURE 2.5. *Matrice de design correspondant à l'ANCOVA utilisée pour l'étude des images TEP (le groupe 1 est constitué uniquement du sujet à étudier par une comparaison avec le groupe 2 composé de sujets normaux)*

de tester pour chaque voxel l'hypothèse nulle :

$$C.\beta = 0 \tag{2.15}$$

l'hypothèse alternative étant :

$$C.\beta > 0 \tag{2.16}$$

Typiquement, si l'on souhaite trouver les voxels hypométaboliques du groupe 1 par rapport au groupe 2, le vecteur de contraste vaudra $C = [-1\ 1\ 0\ 0]$ (les voxels correspondant à un hypométabolisme vérifieront donc l'hypothèse alternative $C.\beta > 0$, c'est-à-dire $-groupe\ 1 + groupe\ 2 > 0$). Ainsi, un test de Student unilatéral à $N_T - rang(X)$ degrés de liberté (avec N_T le nombre total de TEP considérées dans l'ensemble des deux groupes, et $rang(X) = 3$ dans le cas d'une ANCOVA avec l'âge comme unique covariable) donnera finalement les zones hypométaboliques du 1er groupe. Le choix de la valeur du risque statistique va alors avoir son importance, mais également la taille des clusters : il s'agit de groupements de voxels contigus dont la taille minimale peut être fixée. Ceci permet d'exclure les zones d'activation constituées de quelques voxels isolés, dus généralement à des artéfacts. En effet, il paraît peu réaliste de trouver une zone pathologique en un seul voxel sans que les voxels voisins ne soient eux aussi pathologiques.

2.1.3 Simulation de zones hypométaboliques

Dans l'optique de comparer la normalisation spatiale Block-Matching par rapport à SPM, des zones hypométaboliques ont été simulées dans les images TEP de 10 patients de notre base de données normale. La localisation et l'étendue des zones hypométaboliques à détecter étant ainsi précisément définies, les sensibilités et les valeurs prédictives positives peuvent être comparées selon la normalisation spatiale employée et le type d'anomalie simulée dans les images TEP. Le même template a été utilisé dans les deux cas : le template a été calculé à partir des dix images TEP initiales, par Block-Matching selon la méthode du paragraphe 2.1.1.4. Les images TEP exploitées ont été reconstruites avec des voxels isotropiques de $2,7$ mm.

Quatre groupes d'images ont été constitués selon le type d'anomalies simulées dans les 10 images TEP normales (figure 2.6) :

– une zone hypométabolique étendue dans la région temporale (sphère de 35 mm de diamètre dans laquelle les intensités des voxels ont été réduites de moitié, à l'exception des voxels inférieurs à 40% du maximum global de l'image, ces voxels

étant considérés extra-cérébraux) dans le but de contrôler la taille des anomalies détectées ;

- quatre zones hypométaboliques localisées (sphères de 10 mm de diamètre dans lesquelles l'intensité est réduite de 50%, comme le groupe précédent) dans les lobes frontal droit, temporal gauche, pariétal gauche et occipital gauche, afin de déterminer la sensibilité et la valeur prédictive positive de chaque méthode de normalisation ;
- la zone hypométabolique étendue du premier groupe, ainsi que les quatre zones hypométaboliques locales du second groupe, afin de déterminer si la présence d'un volume pathologique important nuit à la détection des pathologies plus localisées ;
- les quatre zones hypométaboliques locales du second groupe ainsi que deux foyers hypermétaboliques extra-cérébraux (sphères de 14 mm de diamètre dans lesquelles

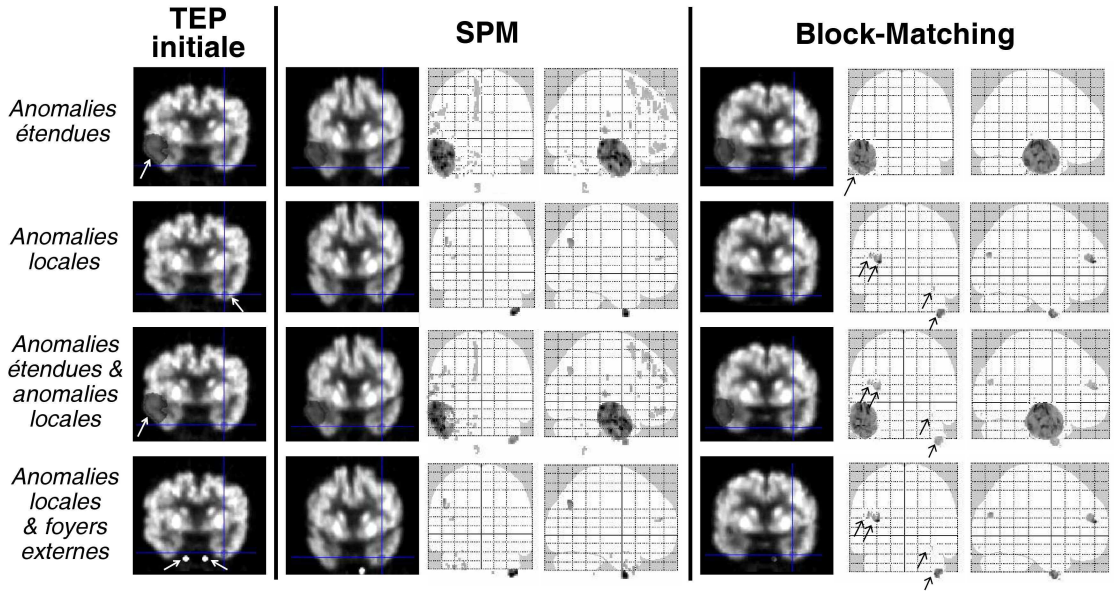


FIGURE 2.6. *Coupes frontales et "glass brain" (projections par transparence sur les coupes frontales et sagittales) des différents groupes d'images dans lesquelles des anomalies ont été simulées (flèches dans les première et avant-dernière colonnes). La première colonne représente la TEP initiale, les autres colonnes représentent les résultats obtenus après les normalisations spatiales SPM et Block-Matching. La présence de faux positifs est clairement visible sur les images de "glass brain" pour la normalisation spatiale SPM, en particulier lorsque des anomalies étendues sont simulées (1ère et 3ème lignes), ce qui n'est pas le cas pour la normalisation Block-Matching.*

l'intensité est accrue de 50%, simulant la présence de foyers hyperfixants qui sont parfois observés dans la région du pharynx), également dans le but de vérifier si la détection des zones hypométaboliques est perturbée par la présence d'anomalies supplémentaires.

Chacune des images de ces 4 groupes a été comparée au groupe de 10 images normales initiales (sans anomalies simulées) au moyen d'une ANCOVA effectuée avec SPM.

Les erreurs relatives e_V dans l'estimation des volumes hypométaboliques $V_{\text{estimé}}$ par rapport aux volumes effectifs V_{effectif} sont calculées, pour le groupe des anomalies étendues, selon l'équation :

$$e_V = \frac{V_{\text{effectif}} - V_{\text{estimé}}}{V_{\text{effectif}}} \tag{2.17}$$

Les sensibilités et valeurs prédictives positives des trois autres groupes sont calculées selon les équations (2.18) et (2.19) :

$$\text{sensibilité} = \frac{VP}{N} \tag{2.18}$$

où $N = 40$ est le nombre total de foyers hypométaboliques simulés dans un groupe de 10 TEP (4 foyers dans chacune des 10 images).

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \tag{2.19}$$

où VP désigne le nombre de vrais positifs et FP le nombre de faux positifs.

Dans un premier temps, ces différents critères ont été exploités afin de définir le paramétrage de l'algorithme Block-Matching : la taille des blocs, et l'existence ou non d'une intersection entre différents blocs. Les blocs doivent être suffisamment petits pour pouvoir définir des transformations précises, mais ils doivent contenir un nombre minimum de voxels afin d'estimer correctement la mesure de similarité (équation (2.5)). Nous avons donc choisi d'appliquer l'algorithme Block-Matching en utilisant des cubes de 3, 5, et 7 voxels de côté, avec dans chaque cas des recouvrements entre les différents blocs sur 0 (blocs contigus) ou 1 voxel dans chaque dimension. Les résultats des différents critères sont présentés dans les figures 2.7 et 2.8 (la notation $BM(x, y)$ indique que la méthode Block-Matching a été utilisée avec des blocs de x voxels de côté, et un recouvrement de y voxels).

Pour chacun des critères calculés, la méthode Block-Matching avec des blocs de 3 voxels de côté et un recouvrement de 1 voxel est celle qui conduit aux meilleurs résultats.

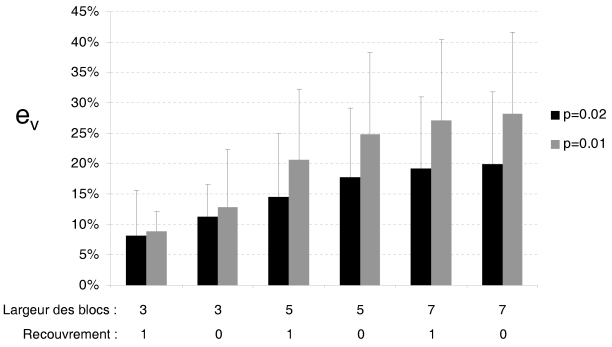
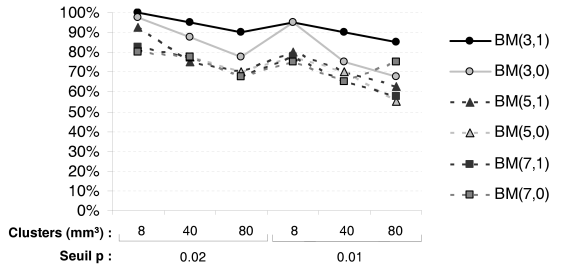
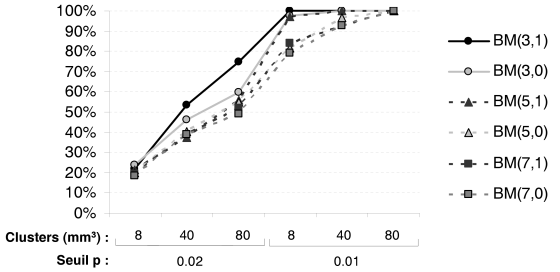


FIGURE 2.7. *Erreurs relatives dans l'estimation des volumes hypométaboliques pour le 1er groupe (anomalies étendues), par la méthode Block-Matching, en fonction du paramétrage*



(a) Sensibilités obtenues pour le 2nd groupe (anomalies locales), par la méthode Block-Matching, en fonction du paramétrage



(b) Valeurs prédictives positives obtenues pour le 2nd groupe (anomalies locales), par la méthode Block-Matching, en fonction du paramétrage

FIGURE 2.8. *Sensibilités et valeurs prédictives positives en fonction du paramétrage de Block-Matching*

Le fait d'exploiter des blocs les plus petits possibles permet donc d'estimer correctement le critère de similarité, tout en garantissant la meilleure résolution spatiale qui soit dans le processus d'appariement des blocs, ce qui aboutit à la définition de transformations très précises. Ce paramétrage sera donc celui utilisé dans toutes les applications décrites par la suite dans ce manuscrit.

Les résultats de sensibilités et valeurs prédictives positives des deux méthodes de normalisation spatiale SPM et Block-Matching sont présentés dans la figure 2.9 en fonction des valeurs du risque ($p \leq 0,01$ et $p \leq 0,02$) et de la taille minimale des clusters conservés (volumes contigus d'au moins 8 mm^3, 40 mm^3, ou 80 mm^3). Si les sensibilités demeurent élevées et ne sont pas significativement différentes selon la normalisation spatiale employée, les valeurs prédictives positives obtenues avec Block-Matching sont meilleures que celles obtenues avec SPM, en particulier en présence d'anomalies supplémentaires, qu'elles soient étendues ou extra-cérébrales.

Les erreurs relatives e_V relevées avec la normalisation spatiale Block-Matching sont de 8,92% et 8,11% pour des risques respectifs $p \leq 0,01$ et $p \leq 0,02$. Pour la normalisation SPM, ces erreurs sont respectivement de 42,97% et 35,93%, donc nettement plus

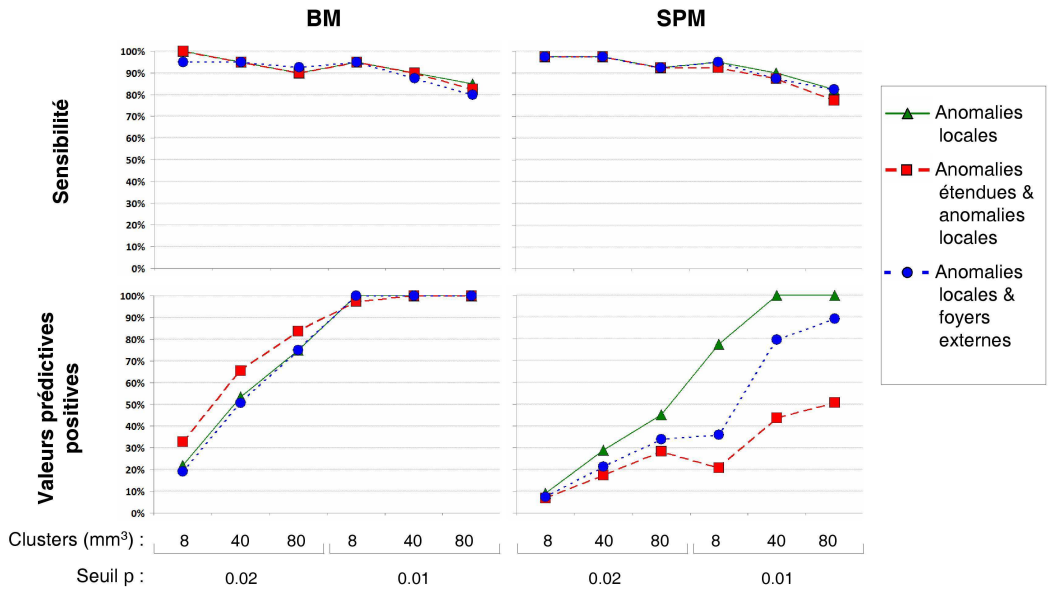


FIGURE 2.9. *Valeurs prédictives positives et sensibilité de détection des différentes zones hypométaboliques simulées en fonction des méthodes de normalisation spatiale (Block-Matching ou SPM)*

importantes que celles générées par la méthode Block-Matching.

La normalisation spatiale Block-Matching conduit donc, à sensibilité équivalente, à moins de faux positifs que la normalisation SPM, tout en commettant moins d'erreur dans l'estimation de la taille des anomalies étendues. D'ailleurs, il avait déjà été observé que très peu de déformations aberrantes étaient obtenues par Block-Matching, en comparaison avec SPM (figures 2.1 et 2.2). Ceci s'explique par le fait que Block-Matching fait appel à des transformations définies localement à partir de blocs, en rejetant les appariements de blocs aberrants, contrairement à SPM qui calcule des transformations globales du volume cérébral. Le caractère robuste de Block-Matching en présence de différentes pathologies (qui avait déjà été constaté pour des images de CT [Garcia *et al.*, 2010]) justifie

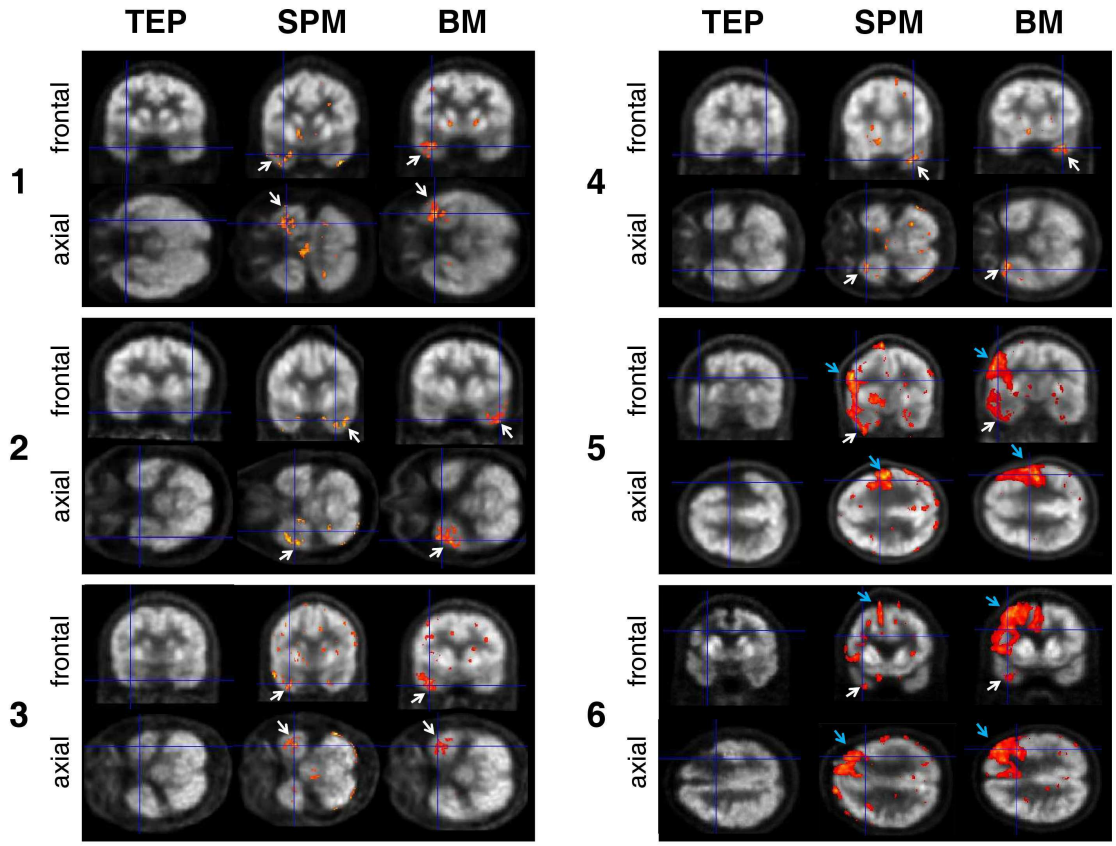


FIGURE 2.10. *Exemples de zones hypométaboliques obtenues en exploitant les deux méthodes de normalisation spatiale SPM et Block-Matching (BM) à partir des images TEP de 6 patients présentant des foyers épileptiques temporaux avérés (flèches blanches). Les patients 5 et 6 présentent également des zones hypométaboliques dues à des crises néonatales (flèches bleues).*

ainsi son utilisation pour l'étude de patients épileptiques.

Quelques exemples de patients épileptiques ont également été étudiés par rapport au groupe de 10 images normales initiales (sans anomalies simulées), afin d'illustrer les résultats apportés par les deux méthodes de normalisation spatiale sur des cas cliniques (figure 2.10). Il apparaît clairement que l'algorithme Block-Matching conduit à un nombre moins important de foyers extra-temporaux, à un plus faible taux de foyers controlatéraux, et à moins de déformations aberrantes des images, en particulier dans les zones d'anomalies diffuses et marquées (patients 5 et 6).

2.2 Validation de la normalisation spatiale

Dans cette partie sont comparés les résultats produits par les deux méthodes de normalisation spatiale SPM et Block-Matching, mais cette fois sur des données TEP réellement pathologiques, provenant de patients épileptiques. La normalisation SPM constitue la méthode de référence, mais elle peut parfois conduire à des déformations aberrantes, au risque d'altérer les résultats de détection des zones hypométaboliques. La normalisation Block-Matching se présentant comme une méthode robuste, il convient alors de comparer ses performances avec celles de SPM, dans la perspective de définir une méthodologie optimale de traitement des images cérébrales de TEP.

Pour étudier les résultats produits par les normalisations spatiales SPM et Block-Matching, des analyses ont été effectuées chez des patients épileptiques dans le but de déterminer leurs zones hypométaboliques. Cette étude a été réalisée sur des données partielles, avant qu'une base de données suffisamment conséquente de sujets normaux n'ait pu être constituée.

2.2.1 Base de données

Trente patients (14 femmes et 16 hommes, 40 ± 12 ans) atteints d'épilepsie temporale ont été sélectionnés rétrospectivement à partir de patients ayant eu un examen de TEP cérébrale au FDG. Les patients pour lesquels le degré de certitude sur le diagnostic d'épilepsie temporale et sur le lobe temporal incriminé était insuffisant ont été préalablement exclus. Parmi les patients retenus, l'épilepsie était temporale interne droite dans 15 cas, temporale interne gauche dans 13 cas, bitemporale dans 1 cas, et à la fois temporale interne et latérale droite dans 1 cas. Vingt-et-un patients, dont seulement trois avaient

une IRM normale, ont été ultérieurement opérés avec succès au niveau du lobe temporal incriminé.

Afin d'établir un groupe témoin, la constitution de la base de données décrite dans le paragraphe 2.1.1.4 nécessitant beaucoup de temps, les images TEP utilisées provenaient de 20 examens acquis dans le service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital de la Timone à Marseille, avec une caméra TEP dont les propriétés sont très proches des caméras TEP utilisées à Nancy. Ces patients, dont l'examen clinique n'avait montré aucun élément en faveur d'une atteinte neurologique, avaient été adressés en Médecine Nucléaire pour un examen TEP corps entier dans le cadre d'un bilan oncologique.

2.2.2 Résultats

Les résultats des comparaisons des TEP (effectuées avec SPM au moyen d'une ANCOVA, avec un seuil $p \leq 0,01$) entre la population avec épilepsie temporale et le groupe témoin sont exposés dans la table 2.1. Trois types de comparaisons ont été réalisés afin d'étudier à la fois l'influence de l'algorithme de normalisation et celle du template utilisé :

- en utilisant l'algorithme et le template fournis par SPM [Ashburner et Friston, 1999],
- avec l'algorithme de normalisation spatiale SPM et le template obtenu par Block-Matching selon la procédure décrite dans le paragraphe 2.1.1.4,
- avec ce template obtenu par Block-Matching, associé cette fois à l'algorithme Block-Matching.

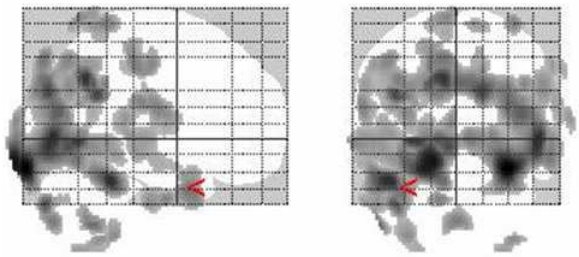
TABLE 2.1. *Résultats des comparaisons pour les 30 patients du groupe des épilepsies temporales*

Algorithme	**SPM**	**SPM**	**Block-Matching**
Template	**SPM**	**Block-Matching**	**Block-Matching**
Nombre total de foyers détectés par patient	$11,1 \pm 6,3$	$7,2 \pm 5,0$	$2,4 \pm 2,3$
Présence d'un foyer sur le lobe temporal incriminé	93 % (28/30)	87 % (26/30)	73 % (22/30)
Le foyer de Z-score maximal est sur le lobe temporal incriminé	30 % (9/30)	40 % (12/30)	60 % (18/30)

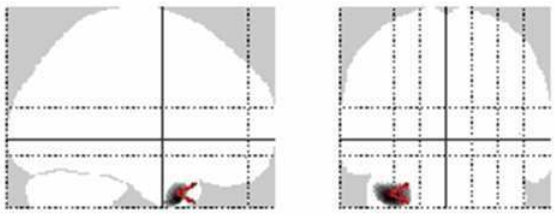
Les résultats étudiés sont le nombre total de foyers hypométaboliques détectés par patient (moyenne $\pm$ écart-type), le taux de foyers se situant sur le lobe temporal incriminé (ce qui correspond à la sensibilité), et le taux de détection du foyer le plus significatif

(c'est-à-dire de Z-score le plus élevé) sur le lobe incriminé.

L'utilisation de SPM (algorithme et template) s'avère significativement plus sensible que Block-Matching (respectivement 93% et 73%) pour mettre en évidence des anomalies sur le lobe temporal incriminé. Cependant, les résultats obtenus par la méthode SPM semblent moins spécifiques, car de nombreux autres foyers sont également mis en évidence dans d'autres régions du cerveau, ce qui n'est pas le cas avec la méthode Block-Matching. Le nombre total de foyers détectés est d'ailleurs nettement plus faible avec Block-Matching (2 en moyenne) qu'avec SPM (11 en moyenne). De plus, le foyer présentant le Z-score maximal est obtenu bien plus fréquemment sur le lobe temporal incriminé avec Block-Matching qu'avec SPM, ce qui est un élément supplémentaire conférant à ces résultats une plus grande clarté pour l'interprétation, comme en atteste la figure 2.11 sur laquelle de nombreux foyers parasites sont obtenus avec SPM ; cette figure représente la projection des zones hypométaboliques mises en évidence en ayant utilisé la normalisation spatiale de SPM d'une part, et Block-Matching d'autre part. Les résultats observés



(a) Algorithme et template SPM



(b) Algorithme et template Block-Matching

FIGURE 2.11. *Résultats de la comparaison d'un patient épileptique avec le groupe témoin, représentés sous forme de "glass brain" (projections par transparence sur les coupes frontales et sagittales)*

avec la technique hybride associant l'algorithme SPM au template Block-Matching sont intermédiaires entre les deux méthodes, ce qui souligne l'importance du choix du template : celui-ci doit être représentatif des données traitées, ce qui est le cas lorsque l'on utilise la procédure décrite dans le paragraphe 2.1.1.4 pour créer un template à partir de nos propres images TEP.

Les premières images cérébrales de la base de données normale (13 sujets) ont également été comparées au groupe témoin afin de s'intéresser plus particulièrement à la spécificité selon les différentes techniques de normalisation spatiale employées. Les paramètres analysés (table 2.2) sont le nombre total de foyers hypométaboliques détectés chez chaque patient et le pourcentage de patients sans foyers temporaux. Les résultats montrent que l'algorithme SPM individualise plus d'anomalies chez ces sujets normaux que la méthode Block-Matching. Ce taux de normalité plus élevé de Block-Matching confirme la tendance à une meilleure spécificité déjà observée dans la population avec épilepsie temporale. D'autre part, l'utilisation combinée de l'algorithme SPM et du template Block-Matching conduit également à de forts taux de normalité, équivalents voire supérieurs à ce qui est obtenu avec l'algorithme Block-Matching. Ceci conforte donc notre hypothèse selon laquelle l'influence du template joue un rôle prépondérant dans le processus de normalisation spatiale, et il est donc primordial d'utiliser un template représentatif des données à exploiter, celui de SPM étant bien souvent inadapté aux tests statistiques entre des images de TEP au FDG, car susceptible de modifier l'interprétation clinique en entraînant une perte de sensibilité. Ces résultats sont néanmoins à considérer avec précaution étant donné le nombre peu élevé de sujets étudiés.

TABLE 2.2. *Résultats des comparaisons pour les 13 premiers patients de la base de données normale ($p \leq 0.01$)*

Algorithme	**SPM**	**SPM**	**Block-Matching**
Template	**SPM**	**Block-Matching**	**Block-Matching**
Nombre total de foyers détectés par patient	$2,4 \pm 3,4$	$0,9 \pm 1,1$	$1,1 \pm 1,3$
Absence de foyer sur les lobes temporaux	69 % (9/13)	92 % (12/13)	85 % (11/13)

2.3 Étude de patients épileptiques

Après avoir étudié et comparé les résultats des deux méthodes de normalisation spatiale SPM et Block-Matching, la détection des zones hypométaboliques de patients épileptiques peut être mise en œuvre de manière optimale, dans l'optique de comparer leur localisation et leur étendue aux résultats de localisation de sources en EEG-HR.

2.3.1 Validation de la base de données normale

La méthodologie développée dans ce chapitre pour la détection de l'hypométabolisme en TEP nécessite des comparaisons avec une base de données de sujets sains (il s'agit en réalité de sujets dont la pathologie est externe au fonctionnement cérébral). Ces patients ont été sélectionnés à partir de ceux adressés par le service d'Hématologie Clinique du CHU de Nancy pour la réalisation d'une TEP de surveillance d'un lymphome considéré en rémission complète. Parmi les patients ayant accepté de participer à cette étude, seuls ceux n'ayant subi aucune chimiothérapie depuis au moins 15 jours avant l'examen TEP, ne suivant pas de traitement par glucocorticoïde, et ne présentant aucune altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement) ont été inclus. Les critères d'exclusion dans la base de données normale étaient :

- la présence d'une affection neurodégénérative connue ;
- des antécédents de pathologie cérébrale (épilepsie, accident vasculaire, malformation vasculaire cérébrale, tumeur, traumatisme crânien sévère) ;
- les patients n'ayant pas eu au moins quatre années d'éducation formelle ;
- un état de dépression ;
- la présence d'anomalies à l'examen neurologique ;
- un MMS (*Mini Mental Score*) ≤ 27 ;
- une BREF (*Batterie Rapide d'Efficience Frontale*) ≤ 15.

2.3.1.1 Validation automatique

Pour effectuer l'étude multimodale TEP - EEG-HR de patients épileptiques, nous disposons au final d'une base de données de 62 images TEP de sujets sains, ce qui devient significatif en terme de puissance statistique des tests réalisés. Cependant, le caractère normal de ces images reste à vérifier, d'autant plus que ces patients souffraient auparavant d'un lymphome et ont donc suivi des traitements qui peuvent avoir modifié leur métabolisme cérébral, même si la fin de ces traitements a eu lieu plusieurs semaines avant

l'acquisition de leur TEP (un traitement stoppé trop tardivement par rapport à l'acquisition de la TEP était un critère d'exclusion de la base de données normale). Ces patients auraient également pu souffrir de dépression, ce qui est aussi susceptible d'altérer le métabolisme cérébral.

Ainsi, afin de contrôler l'ensemble de ces images, des tests statistiques ont été réalisés. Un template a tout d'abord été calculé par Block-Matching à partir des 62 images TEP. Les 62 images ont été spatialement normalisées sur ce template, puis chacune des images normalisées a été comparée au groupe des 62 images normalisées, au moyen d'une ANCOVA (en utilisant l'âge comme covariable). Les cartes statistiques obtenues (images exprimées en T-scores) ont ensuite été exploitées afin d'extraire les images marginales. Après avoir seuillé les cartes pour ne conserver que les T-scores correspondant à un risque $p < 0,01$, quatre caractéristiques ont été retenues dans le but de déterminer les individus extrêmes par rapport à la distribution : le nombre total de voxels hypométaboliques détectés, leur valeur moyenne, leur écart-type, et le maximum global du T-score. Les valeurs à exclure de la distribution ($outliers$) ont été déterminées à partir de chacune de ces caractéristiques selon la relation suivante :

$$outliers > q_3 + w\,(q_3 - q_1) \tag{2.20}$$

où q_1 et q_3 désignent respectivement les 1$^{\text{er}}$ et 3$^{\text{ème}}$ quartiles, et $w = 1,5$ pour conserver 99% de la population dans le cas d'une distribution gaussienne.

Parmi les 62 images, 2 sont ainsi exclues à la fois par leur valeur moyenne et leur écart-type, 3 autres sont exclues par leur nombre de voxels hypométaboliques, et aucune par leur maximum global. Finalement, 57 images ont ainsi été conservées dans la base de données normale pour constituer d'une part un nouveau template, et d'autre part le groupe témoin auquel les images TEP de patients épileptiques peuvent être comparées. Il s'agit de 34 hommes et de 23 femmes, d'âges moyens respectifs 51 ± 16 ans et 56 ± 17 ans.

2.3.1.2 Validation clinique

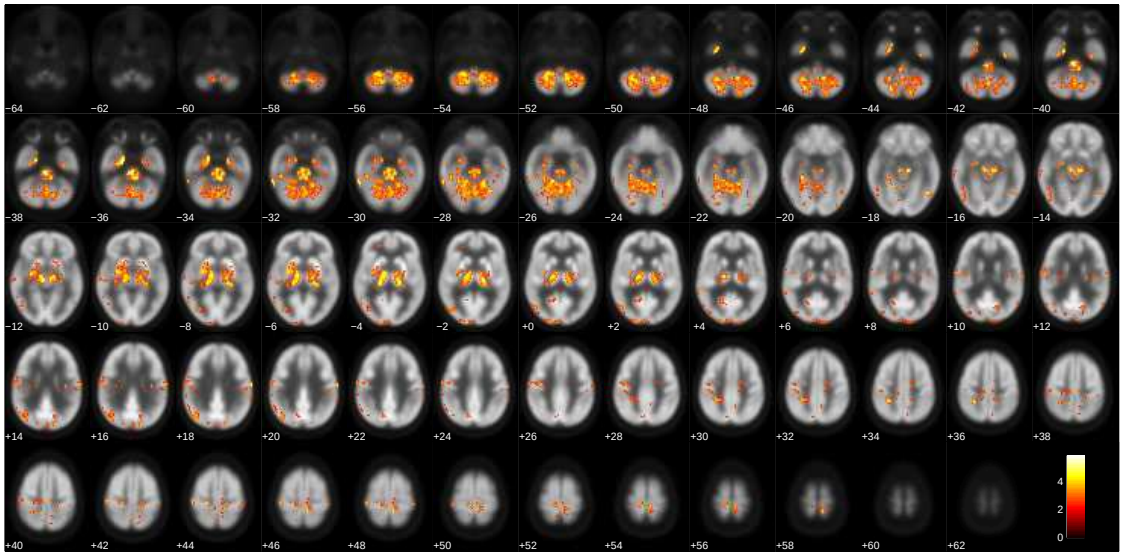
Les données cliniques (âge, sexe, niveau d'études, etc.) collectées préalablement à l'acquisition des TEP de la base de données normale peuvent apporter des informations complémentaires pour le contrôle du caractère *normal* de ces sujets. Une rapide évaluation neuropsychologique a par ailleurs été effectuée, notamment au moyen d'un MMS (*Mini Mental Score*) et d'une BREF (*Batterie Rapide d'Efficience Frontale*), l'objectif étant de déceler la présence d'éventuels troubles cognitifs, d'état dépressif ou de démence.

Une première lecture rapide a tout d'abord permis d'éliminer les examens ne pouvant pas être inclus dans la base de données normale, lorsque des pathologies étaient présentes dans les examens TEP (des méningiomes ont par exemple été repérés), ou à cause d'une piètre qualité de l'examen (due notamment à des mouvements au cours de l'acquisition).

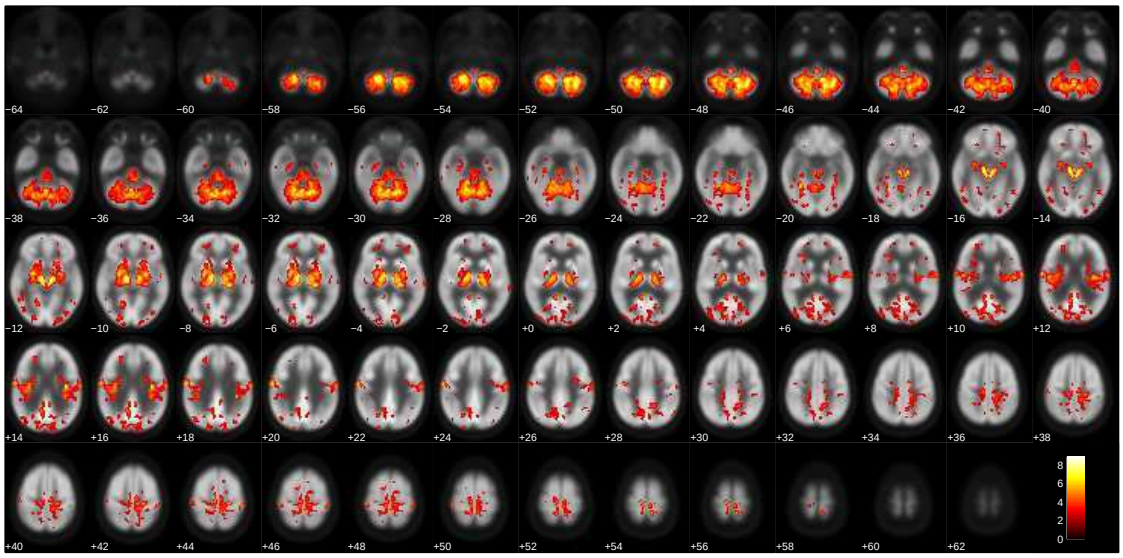
Le premier facteur pris en compte a été l'âge des patients. La population étudiée étant obtenue à partir de patients ayant un lymphome en rémission totale, la distribution de leur âge n'est pas uniforme, mais suit plutôt l'incidence des lymphomes qui a une distribution bimodale, avec un pic chez le jeune adulte et un autre au delà de 50 ans. Nous avons choisi, pour constituer des groupes d'âge, de n'introduire aucune information *a priori* dans l'étude de l'influence de l'âge sur le métabolisme cérébral. La population a donc été exploitée, dans un premier temps, en considérant deux classes séparées par l'âge médian (55 ans), puis en considérant trois classes de même taille (âge inférieur à 50 ans, compris entre 50 et 65 ans, ou supérieur à 65 ans). Dans chaque cas, des comparaisons ont été menées afin de mettre en évidence les zones hypométaboliques et les zones hypermétaboliques d'un groupe par rapport à un autre.

Quels que soient les groupes considérés, les résultats conduisent tous à la conclusion selon laquelle les groupes les plus âgés présentent un hypométabolisme frontal et interhémisphérique par rapport aux plus jeunes (figure 2.13). Il faut toutefois tenir compte du fait que chaque image TEP a été normalisée en intensité, afin de prendre en compte les variations des conditions d'acquisition des images (quantité de traceur injecté, durée d'acquisition, etc.). L'activité métabolique cérébrale étant en moyenne plus faible chez les personnes les plus âgées, cette normalisation a tendance à augmenter l'intensité dans leurs images TEP par rapport à celles des sujets les plus jeunes.

Ces résultats qui font part de l'influence de l'âge sur les images TEP sont concordants avec les études qui ont déjà été menées [Loessner *et al.*, 1995; De Santi *et al.*, 1995], dans lesquelles le vieillissement normal est décrit comme entraînant une diminution du métabolisme cortical, en particulier dans les lobes frontaux, et surtout après soixante ans. De plus, une augmentation avec l'âge de l'hypermétabolisme relatif du cervelet par rapport au cortex a été mise en évidence, ce qui est compatible avec une baisse de l'activité métabolique du cortex avec l'âge.



(a) Hypermétabolismes détectés dans le groupe de sujets dont l'âge est compris entre 50 et 65 ans par rapport au groupe de sujets de moins de 50 ans



(b) Hypermétabolismes détectés dans le groupe de sujets de plus de 65 ans par rapport aux sujets de moins de 50 ans

FIGURE 2.12. *Coupes axiales du template TEP sur lesquelles sont représentés les hypométabolismes détectés par SPM entre le groupe de sujets les plus jeunes et les groupes de sujets plus âgés (normalisation Block-Matching, $p < 0,01$)*

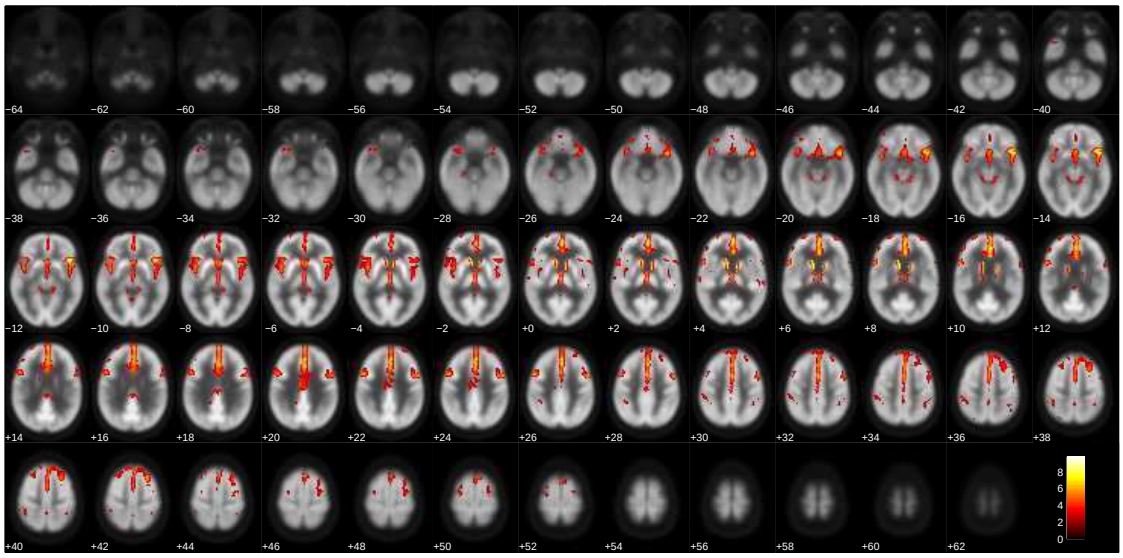


FIGURE 2.13. *Coupes axiales du template TEP sur lesquelles sont représentés les hypométabolismes du groupe de sujets de plus de 65 ans par rapport au groupe de sujets de moins de 50 ans (normalisation Block-Matching, $p < 0{,}01$)*

Outre les âges des sujets, d'autres variables ont également été utilisées pour constituer des groupes à comparer :

- le score obtenu au MMS,
- le score obtenu à la BREF,
- le sexe,
- la présence ou non d'un état dépressif caractérisé,
- une date de dernière chimiothérapie trop récente (moins de trois semaines),
- une rémission complète ou non.

Aucune de ces comparaisons n'a abouti à des résultats probants, les différentes variables ne mettant aucune région cérébrale clairement en évidence.

Finalement, seul l'âge s'est révélé avoir un impact significatif sur les images TEP, une altération progressive prédominante au niveau du cortex frontal étant observée, et un hypermétabolisme relatif du cervelet, du diencéphale et du tronc cérébral augmentant avec l'âge. Pour effectuer l'analyse de patients épileptiques, il est donc préférable de les comparer à une population normale d'un âge suffisamment proche, afin d'éviter de détecter des zones pathologiques qui seraient en réalité expliquées par une différence d'âge trop importante. Si la population normale dont on dispose ne comporte qu'un nombre trop

limité de sujets pour pouvoir se permettre de n'en exploiter qu'une partie, l'utilisation d'une ANCOVA est un moyen de considérer l'âge comme une covariable, ce qui pourrait justifier le fait d'exploiter la totalité de la population. Cependant, l'âge serait alors un facteur de variation linéaire, ce qui ne semble pas vraiment être le cas, notamment au vu des résultats des comparaisons inter-groupes effectuées en fonction de l'âge (figures 2.12 et 2.13). Nous avons divisé la population en 3 groupes : 23 sujets de moins de 50 ans (âge moyen : 37 ± 10 ans), 20 sujets d'âges compris entre 50 et 65 ans (58 ± 5 ans), et 19 sujets de plus de 65 ans (72 ± 5 ans). Un hypométabolisme frontal apparaît très nettement lorsque les patients de plus de 65 ans ou de 50 à 65 ans sont comparés aux plus jeunes. Cependant, cet hypométabolisme est beaucoup moins marqué lorsque les comparaisons sont effectuées entre les 2 groupes les plus âgés, ce qui laisse supposer que la topographie et la vitesse avec laquelle l'âge modifie l'activité cérébrale n'est pas stable et continue avec le temps. Il semble donc préférable de se limiter à l'utilisation d'une population normale d'un âge comparable au patient à étudier lorsque l'on effectue des comparaisons, afin d'aboutir à des résultats significatifs.

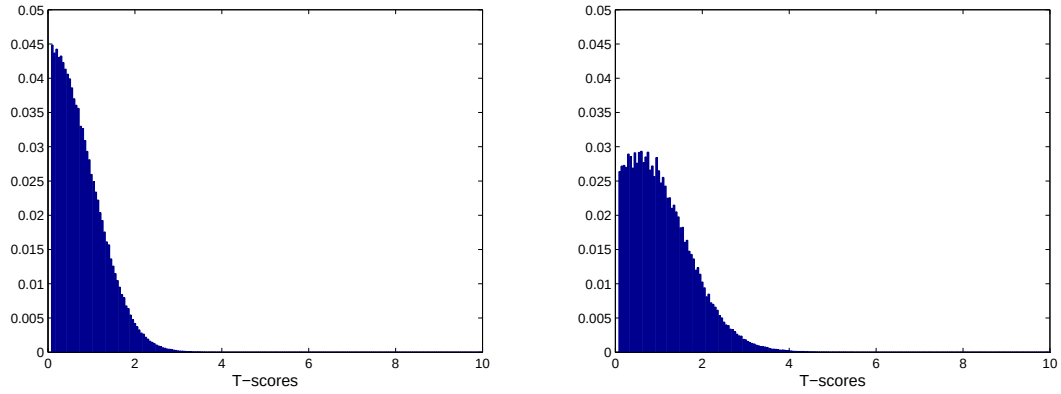
2.3.2 Traitement des patients épileptiques

En pratique le diagnostic TEP d'une anomalie fonctionnelle est posé par analyse visuelle. L'objectif ici est d'identifier quantitativement des structures qui sont le siège d'hypométabolismes en comparaison avec une base de données de cerveaux dits sains, en exploitant la base de données de 57 volumes TEP de patients normaux. Les zones d'hypométabolisme de patients épileptiques peuvent finalement être mises en évidence. Pour ce faire, une population de 43 patients épileptiques est étudiée, en effectuant des tests d'analyse de covariance (ANCOVA) au moyen de SPM (après une normalisation spatiale Block-Matching, avec un template créé à partir des 57 volumes TEP de sujets sains). Chaque image TEP (celles des 43 épileptiques, ainsi que celles des 57 sujets normaux) est ainsi comparée au groupe des 57 images TEP normales afin de détecter leurs zones hypométaboliques.

2.3.2.1 Discrimination entre sujets sains et épileptiques

Afin de discriminer la population sujets épileptiques et la population sujets normaux, les variables quantitatives exploitées comme critères de classification sont issues des cartes de T-scores correspondant aux voxels hypométaboliques obtenues à l'aide de SPM. En effet, un patient pathologique doit présenter en moyenne et en variance un nombre

significativement plus important de voxels détectés comme étant hypométaboliques, par rapport à un patient normal. Cette hypothèse peut d'ailleurs se justifier par la figure 2.14 qui représente la somme des histogrammes normalisés de l'ensemble des sujets, pour chacune des classes de sujets (épileptique ou normale). La distribution des valeurs de T-scores se montre différente selon le groupe considéré, les sujets normaux conduisant à un nombre significativement plus important de valeurs faibles de T-scores, alors que le groupe de patients épileptiques produit des T-scores de valeurs plus élevées (la distribution est à queue longue).



(a) (b)

FIGURE 2.14. *Sommes des histogrammes normalisés des cartes de T-scores provenant de l'analyse des TEP de 57 patients normaux (a) et de 43 patients épileptiques (b), par comparaisons (ANCOVA, 55 degrés de liberté) au groupe de 57 sujets normaux (seules les valeurs strictement positives sont représentées)*

Une classification peut ainsi être mise en œuvre en exploitant différentes caractéristiques relatives à l'histogramme des cartes de T-scores, afin d'essayer de discriminer les sujets épileptiques des sujets normaux. Les caractéristiques que nous avons choisies pour décrire l'histogramme des T-scores sont : le maximum global des T-scores, la moyenne globale des valeurs non nulles, leur écart-type, et leurs p-ièmes centiles, pour p variant de 5 à 95 avec un pas de 5. Une analyse en composantes principales (ACP) est alors effectuée, puis une classification supervisée est réalisée en considérant les principaux axes factoriels.

Les individus sont répartis entre une population d'apprentissage (29 normaux et 22 épileptiques) et une population test (28 normaux et 21 épileptiques). La première composante principale explique 87,5% de la variance, et la variance cumulée par les deux pre-

mières composantes est égale à 99,4%. Ces deux composantes principales sont donc exploitées pour la classification des individus. Si elles n'ont aucune signification physique, constituant toutes deux une combinaison linéaire de l'ensemble des variables quantitatives initialement choisies, le maximum global apparaît comme la variable contribuant le plus à chacune de ces deux composantes.

Comme cela est visible sur la figure 2.15, un classifieur linéaire permet de discriminer les individus normaux des épileptiques. Pour l'ensemble d'apprentissage, l'erreur de classification est de 6 individus (2 normaux et 4 épileptiques) sur la population totale de 51 individus, ce qui correspond à une sensibilité de 81,8% et une spécificité de 93,1%. Dans la population test (figure 2.15), l'erreur est de 5 individus (1 normal et 4 épileptiques) sur 49, c'est-à-dire que la sensibilité est de 81,0% et la spécificité de 96,4%. Il est donc possible de discriminer des sujets épileptiques par rapport à des sujets sains en exploitant la carte de T-scores de leur volume cérébral global, avec des performances relativement satisfaisantes.

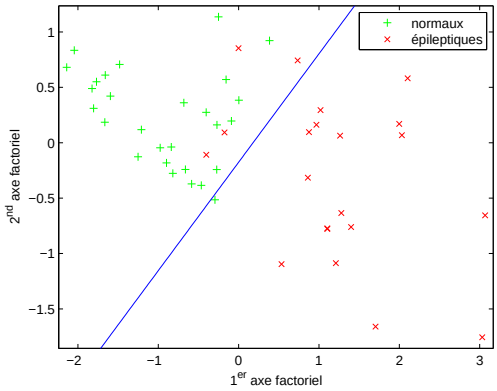


FIGURE 2.15. *Résultats de la classification entre les cartes globales de T-scores de sujets normaux et épileptiques, sur les données tests (28 normaux et 21 épileptiques) en exploitant les deux premiers axes factoriels, après ACP*

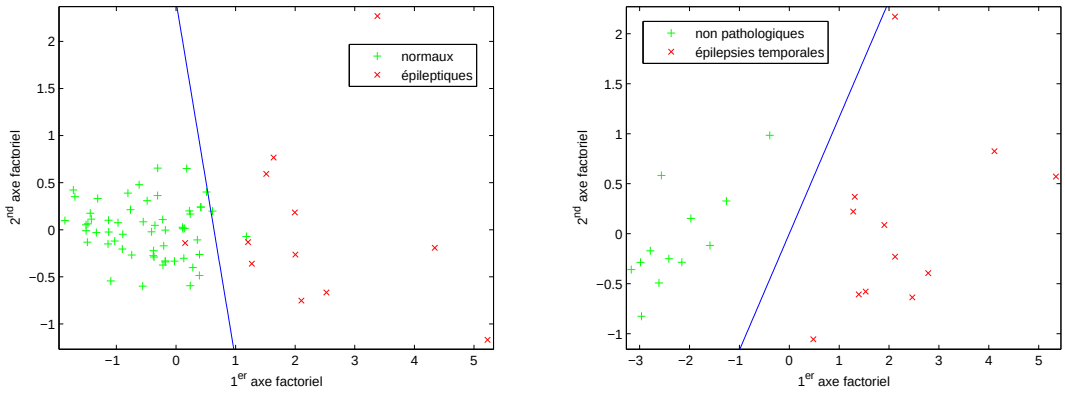
2.3.2.2 Discrimination entre hémisphères sains et épileptiques

Afin de préciser la localisation des zones hypométaboliques, ou du moins leur latéralisation dans un premier temps, le même principe d'analyse est appliqué aux hémisphères cérébraux des 57 sujets normaux et de 25 patients atteints d'épilepsie temporale (seules des épilepsies temporales sont considérées ici, car leur latéralisation était préalablement connue et bien caractérisée, ce qui est plus complexe dans le cas où des régions

occipitales sont atteintes par exemple). Les cartes de T-scores sont ainsi séparées selon la scissure interhémisphérique, afin d'obtenir deux images de T-scores correspondant aux deux hémisphères à partir de chaque carte de T-scores du volume cérébral complet. Les deux hémisphères des 57 sujets normaux, soit 114 hémisphères normaux, constituent la population normale, et les 25 hémisphères comportant un lobe temporal atteint d'épilepsie constituent la population épileptique.

Les mêmes caractéristiques que celles utilisées pour la classification des cerveaux sains et épileptiques sont exploitées (maximum, moyenne, écart-type et centiles des T-scores), les individus étant répartis entre une population d'apprentissage (57 hémisphères normaux et 13 épileptiques) et une population test (57 hémisphères normaux et 12 épileptiques). Après ACP, la première composante principale explique 86,3% de la variance, et la variance cumulée par les deux premières composantes est égale à 98,9%. A nouveau, seules les deux premières composantes principales sont donc exploitées pour la classification des individus (le maximum global est, comme cela était le cas en 2.3.2.1, la variable qui contribue le plus aux deux premières composantes principales).

Un classifieur linéaire est utilisé pour discriminer les hémisphères normaux des épileptiques. Pour l'ensemble d'apprentissage, 65 hémisphères sur 70 sont ainsi correctement classés (4 normaux et 1 épileptique sont mal classés), et 66 sur 69 sont bien classés



(a) 12 hémisphères atteints d'épilepsies temporales VS 57 hémisphères des sujets normaux

(b) 12 hémisphères atteints d'épilepsies temporales VS 12 hémisphères controlatéraux

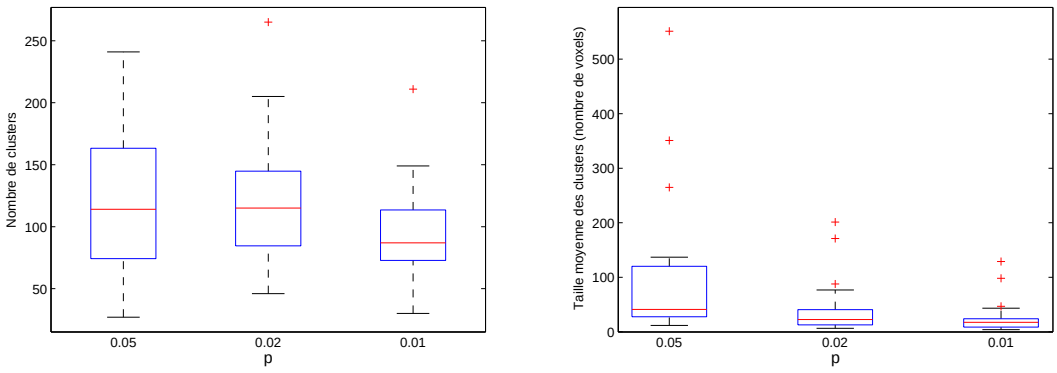
FIGURE 2.16. *Résultats de la classification entre les T-scores correspondant aux hémisphères cérébraux de sujets normaux et épileptiques, sur les données tests (57 hémisphères normaux et 12 hémisphères atteints d'épilepsies temporales en (a), 12 hémisphères atteints d'épilepsies temporales et 12 hémisphères controlatéraux en (b)) en exploitant les deux premiers axes factoriels, après ACP*

dans la population test (2 normaux et 1 épileptique sont mal classés), cette dernière population étant représentée dans la figure 2.16(a).

La même méthodologie peut être employée pour discriminer, chez les sujets épileptiques, les hémisphères atteints d'épilepsies temporales par rapport aux hémisphères controlatéraux. En exploitant à nouveau les 25 épilepsies temporales (mais cette fois sans faire appel aux sujets normaux), la totalité des hémisphères de la population est ainsi correctement classée (figure 2.16(b)).

Une fois le caractère épileptique d'un patient identifié (selon la procédure décrite en 2.3.2.1), il est donc possible d'en définir la latéralité, dans le cas d'une épilepsie temporale.

Si ces résultats semblent satisfaisants en première analyse, ils n'apportent cependant que de l'information sur la latéralisation. Cette discrimination est donc régionale. Toutefois, l'objectif est de discriminer la zone épileptogène responsable de la genèse des crises. Il est donc nécessaire de travailler plus localement, c'est-à-dire au niveau des clusters d'hypométabolismes détectés, afin de segmenter plus précisément les régions anatomiques pathologiques. Or, la morphologie intrinsèque des clusters d'hypométabolisme n'est pas suffisante pour permettre leur classification, d'autant plus qu'elle est dépendante du choix du seuil statistique p (ou de manière équivalent au seuillage sur le T-score). Ce choix de seuil est capital, car il va déterminer le nombre, le volume et la forme



(a) (b)

FIGURE 2.17. *Nombre de clusters hypométaboliques détectés (a) et taille moyenne des clusters détectés (b) en fonction du seuil statistique p, pour la population de 25 patients atteints d'épilepsies temporales*

des foyers hypométaboliques, comme l'atteste la figure 2.17 qui représente les distributions du nombre de clusters hypométaboliques détectés, ainsi que la taille moyenne de ces clusters, en fonction de différentes valeurs du seuil statistique p, pour la population des 25 patients atteints d'épilepsies temporales : en diminuant la valeur du seuil p (ou de manière équivalente, en augmentant la valeur du seuil sur le T-score), seuls les foyers les plus significatifs sont résistants au seuillage, les clusters deviennent ainsi plus petits et moins nombreux.

Afin de définir les foyers hypométaboliques liés à la présence d'une région épileptogène, il est alors nécessaire de renforcer notre connaissance quant à la localisation spatiale de cette dernière, ce qui peut se faire au moyen de la localisation de sources électriques d'activités épileptiques. Dans le chapitre 3, la localisation de sources à partir de l'EEG-HR doit permettre d'apporter des informations supplémentaires, dans le but de rechercher, par la suite, un lien entre la localisation des foyers hypométaboliques d'intérêt et la localisation de sources électriques. La finalité est alors d'obtenir, à partir de ces données multimodales, une localisation fiable et précise de la région lésionnelle.

2.4 Conclusion

Ce chapitre présente une méthodologie de traitement des images TEP pour une segmentation optimisée des zones hypométaboliques. L'objectif principal était la comparaison entre deux méthodes de normalisation spatiale : SPM qui est la plus répandue, et Block-Matching qui offre un recalage local non linéaire, lequel n'avait encore jamais été appliqué à la normalisation spatiale d'images cérébrales de TEP. Nous avons montré (sur des données simulées, puis sur des images TEP réelles) que l'approche Block-Matching amenait une meilleure spécificité et plus de robustesse vis-à-vis de la présence de données TEP pathologiques en comparaison de la normalisation spatiale SPM, la plus usitée actuellement.

Une base de données d'images TEP de sujets normaux (ou du moins non épileptiques) a été spécialement constituée afin d'une part de construire un template, et d'autre part d'établir la population de référence exploitable pour la recherche de zones hypométaboliques dans les images TEP de sujets épileptiques. L'étude de cette base de données normale a par ailleurs montré que l'âge des sujets était un facteur influant de manière significative sur les images de TEP, suggérant que toute comparaison interindividuelle ne devrait être menée qu'en ne considérant uniquement des sujets d'âges analogues (ce qui nécessite donc une population conséquente).

Finalement, une discrimination entre sujets normaux et patients épileptiques a été possible, en permettant jusqu'à la latéralisation de l'hémisphère incriminé dans des cas d'épilepsies temporales. Cette étude montre un lien certain entre l'hypométabolisme et l'épilepsie. Toutefois à ce stade si la TEP, et par voie de conséquence l'hypométabolisme exprimé, montre une bonne sensibilité pour détecter les patients épileptiques (pour le cerveau entier, et plus particulièrement les hémisphères pathologiques), il n'est pas montré que l'hypométabolisme a une valeur localisatrice en terme de précision nécessaire au diagnostic préchirurgical. Afin d'affiner la localisation des foyers hypométaboliques d'intérêt, la localisation de sources électriques d'activités épileptiques à partir de signaux EEG-HR doit apporter des informations complémentaires concernant les régions cérébrales pathologiques.

3

Localisation de sources en EEG-HR

La méthode de référence pour localiser les sources cérébrales d'intérêt est la stéréo-électroencéphalographie (SEEG), à condition que les multicapteurs de profondeur soient implantés relativement proches de la zone épileptogène. Cette condition nécessite une pré-étude pour définir le schéma d'implantation des électrodes avec les neurochirurgiens. Elle s'appuie sur plusieurs modalités telles que : l'IRM pour détecter les dysplasies, la TEP pour l'hypométabolisme, la sémiologie des crises du patient, des tests cognitifs, l'EEG de surface, et plus récemment l'EEG-HR (64 voies) de surface. Ce corpus de connaissances permet dans certains cas de définir la zone épileptogène. Quand le moindre doute persiste sur la localisation, alors la SEEG devient indispensable pour obtenir des observations locales sur les sources. La SEEG est invasive, faisant appel à une chirurgie stéréotaxique, et les signaux sont recueillis pendant plusieurs jours. Si l'EEG de surface est beaucoup plus simple à mettre en œuvre, étant beaucoup moins traumatisant pour le patient et bénéficiant d'une bonne résolution à la surface du scalp, il mesure des potentiels résultant d'activités régionales, et non locales. Ce qui signifie que lors de l'analyse visuelle des EEG de surface, les experts neurologues doivent intégrer mentalement la structuration anatomique et les réseaux sous-jacents pour définir les régions cérébrales impliquées dans l'épilepsie. Cette analyse est donc qualitative et expert-dépendante. Afin d'apporter des informations quantitatives à cette définition des zones pathologiques, différents algorithmes de localisation de sources ont été développés au cours des dernières années, l'objectif étant de résoudre un problème inverse et de déterminer la localisation et l'étendue de ces zones à partir des données EEG.

Ce chapitre a pour objectif de présenter différentes méthodes de localisation de sour-

ces de la littérature et de discuter de leur validation. Elles seront ensuite appliquées sur deux types de "patterns" de signaux intercritiques en EEG-HR (pointes et ondes lentes) obtenus chez des patients évalués avec succès en SEEG puis opérés chirurgicalement. Les signaux de surface peuvent être perturbés par un certain nombre de sources extra-cérébrales telles que les artéfacts oculaires ou musculaires ; nous déterminerons si un prétraitement de ces signaux apporte une meilleure précision de la localisation. Les méthodes de prétraitement seront basées sur une méthodologie de séparation de sources et leur classification.

Le terme *localisation de sources* (ou *imagerie de sources électriques*) désigne l'estimation de la position de sources cérébrales capables d'expliquer les mesures EEG *via* la modélisation de la génèse et de la transmission du signal dans le volume cérébral. Les méthodes de *séparation de sources*, comme l'analyse en composante indépendante, sont quant à elles basées sur un modèle de mélange instantané de sources. Elles s'appuient sur la maximisation de l'indépendance pour estimer des sources à partir des mesures, mais elles ne les localisent pas.

3.1 Méthodologie de résolution du problème inverse

Dans toute procédure expérimentale, les mesures effectuées au moyen de capteurs permettent d'obtenir une estimation d'une grandeur d'intérêt (avec des imprécisions dues notamment à la présence de bruit). En modélisant un capteur par un système dont l'entrée e est la grandeur d'intérêt recherchée et la sortie s est la grandeur observée, et en supposant que $s = f(e)$, avec f connu ou identifié, alors le *problème inverse* consiste à retrouver e connaissant s et f. Il s'agit donc de trouver l'inverse de f, ce qui n'est pas simple, y compris dans le cas linéaire (problème de déconvolution). Le problème inverse est présent dans de nombreux domaines scientifiques faisant appel à une instrumentation de mesure : en particulier, nous pouvons citer, en traitement du signal et de l'image, les problèmes de débruitage, de filtrage, la tomographie à rayons X, ou encore la reconstruction des images de TEP [De Dreuille *et al.*, 2004].

En EEG-HR, la mesure de l'activité électrique cérébrale s'effectuant au moyen d'électrodes disposées sur le scalp, les valeurs du potentiel électrique intra-cérébral ne sont pas directement accessibles. Afin de déterminer ces potentiels à partir des mesures EEG de surface, la résolution du problème inverse nécessite la modélisation de leur propagation, c'est-à-dire la construction du modèle direct.

3.1.1 Le problème direct

Plusieurs modèles de propagation électrique ont été proposés dans le but de résoudre le problème direct. Un neurone génère individuellement une très faible activité électrique qui n'est pas détectable sur les signaux de scalp, car elle est noyée par d'autres activités électriques de neurones. Quand un grand groupe de neurones, comme c'est le cas pour les cellules pyramidales, synchronise leur activité, la quantité électrique générée devient suffisamment importante pour être détectée en surface. En profondeur, cette activité peut être modélisée comme un dipôle de courant, lequel engendre un champ électrique et donc des potentiels électriques mesurés en surface du scalp. La propagation cérébrale est régie par les équations de Maxwell selon leur approximation quasi-statique. La résolution du problème direct peut être solutionnée par l'équation de Poisson (3.1). La solution des équations est fonction de la modélisation des milieux de propagation : plusieurs modèles de tête sont possibles.

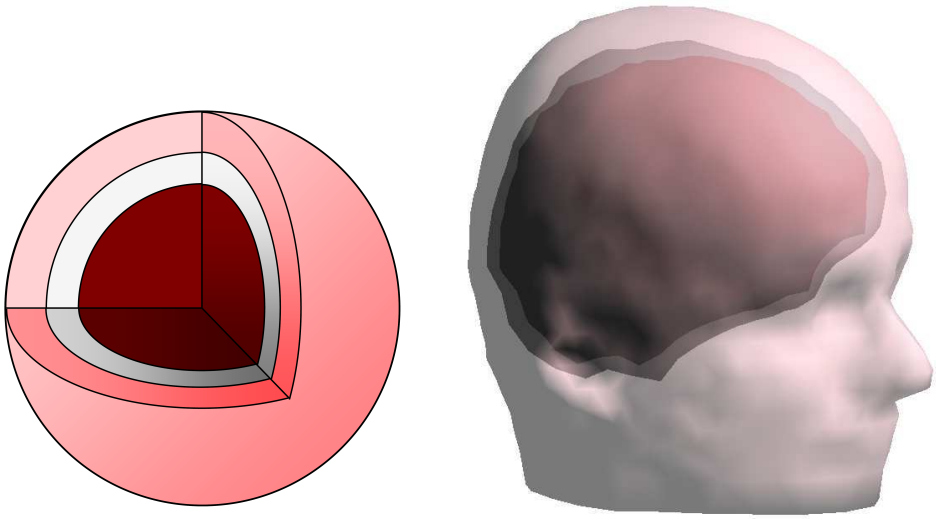
Tout d'abord, les modèles sphériques ont été introduits afin de simplifier au maximum les calculs [Rush et Driscoll, 1968; Scherg, 1990; Hallez *et al.*, 2007]. Ces modèles assimilent la tête à un ensemble de sphères concentriques (figure 3.1(a)). Elles représentent les frontières entre différentes structures anatomiques cérébrales. La conductivité à l'intérieur de chacun de ces milieux est considérée constante, c'est-à-dire que les milieux traversés sont modélisés comme étant homogènes et isotropes. Le modèle le plus répandu est constitué de 3 milieux : la peau, le crâne, et le cerveau. Malgré le caractère très approximatif de la géométrie considérée dans ce type de modèle (surtout en raison de la forme du crâne qui influe de manière significative sur la conductivité), il est aujourd'hui encore largement utilisé [Jarchi *et al.*, 2009; Albera *et al.*, 2008; Ferree, 2006], étant données la simplicité et la rapidité de calcul de la solution.

Des modèles plus réalistes ont ensuite vu le jour, consistant à construire un modèle tridimensionnel de la tête de chaque patient (figure 3.1(b)), notamment par segmentation de l'IRM anatomique de la tête. Deux approches principales se distinguent pour modéliser le problème direct : la **méthode des éléments frontières** (ou BEM pour *Boundary Element Method*) et la **méthode des éléments finis** (ou FEM pour *Finite Element Method*).

La méthode des éléments frontières est basée sur la résolution d'intégrales de frontières entre les différentes couches considérées (généralement la peau, le crâne et le cerveau, comme c'est le cas dans le modèle sphérique) [Brebbia et Dominguez, 1977]. Pour cela, la conductivité est supposée constante et les différents milieux segmentés sont modélisés de manière homogène et isotrope, les calculs sont effectués sur un maillage des

surfaces frontières entre les différents milieux.

La méthode des éléments finis, quant à elle, discrétise les milieux du modèle de tête 3D en éléments volumiques, afin d'appliquer des méthodes de résolution numérique d'équations aux dérivées partielles [Sepulveda *et al.*, 1983; Yan *et al.*, 1991]. Si les modèles réalistes apportent incontestablement plus de précision par rapport aux modèles sphériques, l'amélioration apportée par le passage d'un modèle BEM à un modèle FEM reste à démontrer, d'autant que ce dernier nécessite la connaissance de la valeur de la conductivité en chaque point de maillage, alors que cette valeur demeure difficilement accessible.



(a) (b)

FIGURE 3.1. *Modèles de propagation sphérique (a) et réaliste (b)*

3.1.2 Le problème inverse

Il existe plusieurs modèles de sources exploités dans la résolution du problème inverse, qui peuvent être classés en deux catégories : les **modèles dipolaires** et les **modèles de sources distribuées**. Les modèles dipolaires se basent sur l'hypothèse selon laquelle l'activité électrique mesurée par l'EEG est générée par un (ou plusieurs) dipôle(s) ponctuel(s), alors que les modèles de sources distribuées supposent que l'activité mesurée est engendrée par la distribution d'un nombre important de dipôles répartis dans tout le volume cérébral.

D'après le principe de Helmholtz [Helmholtz, 1853], il existe une infinité de distribu-

tions de sources électriques pouvant engendrer une distribution de potentiel donnée : le problème inverse est dit mal posé. Des connaissances *a priori* sont donc nécessaires pour contraindre le problème, afin d'aboutir à une solution unique. Ce sont ces hypothèses *a priori* qui distinguent les différentes méthodes de résolution du problème inverse en EEG. Des contraintes anatomiques peuvent être introduites, afin, par exemple, de rechercher les sources uniquement sur la surface corticale [Dale et Sereno, 1993], mais les contraintes peuvent également consister à rechercher la solution d'énergie minimale [Hamalainen et Ilmoniemi, 1994], ou encore la solution la plus lisse spatialement [Pascual-Marqui *et al.*, 1994].

3.1.2.1 Modèles dipolaires

L'activité cérébrale mesurée par l'EEG peut être modélisée par une unique source dipolaire, ou un nombre limité de sources, dont la position, l'orientation et l'amplitude sont à déterminer.

Le potentiel électrique généré en une position $\mathbf{r}$ par un dipôle de courant de moment $\mathbf{q}$ et situé à une position $\mathbf{r_d}$ dans un milieu infini, homogène et isotrope de conductivité σ peut s'écrire :

$$V(r) = \frac{1}{4\pi\sigma} \cdot \mathbf{q} \cdot \frac{\mathbf{r} - \mathbf{r_d}}{\|\mathbf{r} - \mathbf{r_d}\|^3} \tag{3.1}$$

Selon le modèle de propagation électrique considéré, il est ainsi possible, à partir de cette expression, de calculer en tout point du volume cérébral la valeur du potentiel électrique généré par la (ou les) source(s) estimée(s).

- **Les dipôles équivalents de courant**

Les méthodes de résolution utilisées pour déterminer les dipôles équivalents de courant recherchent les paramètres qui minimisent l'erreur quadratique entre les signaux enregistrés sur le scalp et les signaux obtenus en surface par le modèle de propagation à partir d'un (ou de plusieurs) dipôle(s). Les signaux EEG acquis sur le scalp X peuvent s'écrire sous la forme :

$$X = A \cdot S + B \tag{3.2}$$

où S désigne les sources électriques recherchées, A la matrice de mélange et B le bruit. La minimisation de l'erreur résiduelle $\|X - A \cdot S\|^2$ aboutit à la solution :

$$\hat{S} = A^+ \cdot X \tag{3.3}$$

où $A^+ = \left((A^T \cdot A)^{-1} \cdot A^T\right)$ désigne la pseudo-inverse de la matrice A.

Il existe différentes hypothèses qui peuvent être émises quant à la nature des dipôles recherchés. Par exemple, si l'on recherche un dipôle unique, celui-ci peut être défini par six paramètres : trois pour la position et trois pour l'orientation. Ainsi, l'approche *Moving dipole* va laisser libre l'ensemble de ces six paramètres pour déterminer un dipôle correspondant à chaque valeur temporelle de l'EEG, alors que l'approche *Rotating dipole* considère les trois paramètres de position constants au cours du temps, ne laissant varier que les trois paramètres d'orientation.

La détermination du nombre de dipôles *a priori* reste une difficulté importante pour ce type de modèle, qui peut être résolue de manière automatique en faisant varier le nombre de dipôles au cours de plusieurs itérations successives. Cependant, *in fine*, l'analyse par un expert des résultats obtenus en considérant les différents nombres de sources demeure en pratique la solution privilégiée, permettant de retenir la solution la plus plausible sur le plan médical en intégrant des connaissances supplémentaires.

Les résultats de la localisation de sources sont exprimés en terme de *Goodness Of Fit* (GOF), qui représente l'adéquation des signaux EEG réels mesurés $X_{mesuré}$ avec les signaux de surface simulés $X_{simulé}$ à partir des sources estimées, par résolution du problème direct :

$$GOF = 1 - \sum \frac{(X_{simulé} - X_{mesuré})^2}{{X_{mesuré}}^2} \tag{3.4}$$

- **MUSIC**

La méthode MUSIC (*Multiple Signal Classification*) est également basée sur un modèle dipolaire, mais paramétrique. Elle a été initialement développée pour la localisation d'antennes émettrices [Schmidt, 1986]. Par la suite, elle a été appliquée à la localisation de sources électriques en MEG et en EEG [Mosher *et al.*, 1992; Mosher et Leahy, 1998]. Son principal avantage par rapport aux dipôles équivalents de courant est qu'elle ne nécessite aucun *a priori* sur le nombre de sources à rechercher. Le principe est de décomposer les données entre un sous-espace de signal utile et un sous-espace de bruit en effectuant une décomposition en valeurs singulières des signaux mesurés.

La matrice X des données EEG peut s'écrire, après décomposition en valeurs singulières :

$$X = U.D.V^T \tag{3.5}$$

où D est une matrice diagonale contenant les valeurs singulières de X classées par ordre décroissant.

Une base du sous-espace de bruit est générée à partir des k dernières colonnes de

la matrice U, les autres colonnes engendrant le sous-espace du signal utile. Le choix du nombre k de composantes à éliminer du signal peut être effectué en déterminant la puissance spectrale du signal à considérer comme utile (par exemple, on peut choisir de conserver au moins 95 % de la puissance spectrale du signal). Dans un cas idéal, en l'absence de bruit, le modèle direct d'une source se projetterait entièrement dans le sous-espace du signal utile. En pratique, la présence de bruit et les erreurs dans le modèle direct (dues aux approximations du modèle de tête notamment) entraînent des projections dans le sous-espace de bruit. La projection dans le sous-espace du signal utile n'est donc pas totale, et la présence d'un dipôle en un point du maillage sera possible uniquement si la projection dans le sous-espace du signal est maximale, ce qui se traduit par une distance entre les deux sous-espaces suffisamment importante.

En notant U_k la matrice constituée des k dernières colonnes de U, on définit le projecteur orthogonal $P_s^{\perp} = U_k \cdot {U_k}^T$. On recherche alors les couples (r, q) minimisant la fonction coût [Mosher *et al.*, 1992] :

$$J_i(r,q) = \frac{\left\| P_s^{\perp} \cdot A_i \right\|^2}{\left\| A_i \right\|^2} \tag{3.6}$$

où r et q désignent les positions et moments des sources recherchées, et A_i correspond à la colonne i de la matrice de mélange A dans l'équation (3.2).

En pratique, la localisation de sources est réalisée par le calcul de $1/J$ sur un maillage de points, afin d'en rechercher les maxima. Dans le but de réduire la dimension du problème, cette recherche de maxima peut être effectuée en parcourant séparément différentes configurations pour chaque source, plutôt que sur l'ensemble des sources considérées simultanément.

Cependant, la détection des extrema peut poser quelques difficultés, notamment dans les cas où plusieurs maxima locaux se situent à proximité les uns des autres, ce qui risque d'aboutir à la non-détection de certains d'entre eux. Pour éviter ce problème, la méthode RAP-MUSIC (*Recursively Applied and Projected MUSIC*) [Mosher et Leahy, 1998; Mosher et Leahy, 1999] réitère la méthode MUSIC en supprimant, à chaque itération, la composante du signal correspondant à la source trouvée à l'itération précédente. Dans des configurations constituées de quelques sources qui sont regroupées, les performances de MUSIC sont ainsi supérieures à celles basées sur les modèles de sources distribuées.

3.1.2.2 Modèles de sources distribuées

Les méthodes de résolution du problème inverse par les modèles de sources distribuées cherchent à expliquer l'activité électrique mesurée sur le scalp par de nombreuses sources réparties en chaque point du volume cérébral. La position et l'orientation des différents dipôles sont fixées sur un maillage, et seule leur amplitude est à déterminer (afin de prendre en compte toutes les orientations possibles, trois dipôles de directions orthogonales sont définis en chaque point du maillage). Cependant, le nombre de paramètres à déterminer dans ce type de modèle étant nettement supérieur au nombre de mesures, le problème demeure fortement sous-déterminé. Des contraintes sont donc à imposer afin de réduire l'espace des solutions : une régularisation doit par conséquent être introduite [Groetsch, 1993; Hansen, 1998]. C'est notamment par le choix de cette régularisation que les différents modèles de sources distribuées se distinguent, mais également par la définition d'un espace de recherche pour les sources électriques, qui peut être restreint *a priori*.

Les premiers travaux mettant en œuvre des modèles distribués [Hamalainen et Ilmoniemi, 1994] restreignaient l'espace de recherche des sources à un plan parallèle à celui des capteurs. Cette méthode recherchait alors la solution de norme minimale, c'est-à-dire celle de plus faible énergie. Une évolution de cette méthode est la norme minimale pondérée, qui cherche à corriger la tendance de la norme minimale et à favoriser les sources de surface au détriment des sources de profondeur. Une extension de ce modèle a été proposée dans la méthode LORETA [Pascual-Marqui *et al.*, 1994], dans laquelle Pascual-Marqui considère l'ensemble du volume cérébral comme un espace de recherche des sources.

- **LORETA**

La méthode LORETA (pour *Low Resolution Electromagnetic Tomography*) [Pascual-Marqui *et al.*, 1994] est une approche de sources distribuées basée sur la norme minimale pondérée. Elle recherche la distribution de sources la plus lisse spatialement, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle, d'un point de vue physiologique, il est vraisemblable de considérer qu'un ensemble de neurones voisins s'active de manière synchronisée.

Le problème à résoudre est posé de la façon suivante :

$$\min_J \|BWJ\|^2 \qquad \text{sous la contrainte } X = K \cdot J \tag{3.7}$$

où B est l'opérateur Laplacien discrétisé, J est la matrice des densités de courants, et W est une matrice diagonale telle que $W_{i,i}$ est la norme de la i-ème colonne de la matrice de

transfert K, X étant la matrice des données EEG. La minimisation du carré du Laplacien est un procédé courant, en traitement du signal, lorsque l'on cherche à obtenir la solution la plus lisse spatialement [Titterington, 1985].

Pour un maillage suffisamment fin, si la matrice W n'est pas singulière, l'unique solution de l'équation (3.7) est [Pascual-Marqui *et al.*, 1994; Rao et Mitra, 1973] :

$$\hat{J} = TX \qquad \text{avec } T = \left(WB^TBW\right)^{-1} K^T \left(K\left(WB^TBW\right)^{-1} K^T\right)^+ \tag{3.8}$$

Pascual-Marqui a comparé sa méthode LORETA à quatre autres algorithmes de l'état de l'art (norme minimale, norme minimale pondérée, Backus-Gilbert [Backus et Gilbert, 1968], et Weighted Resolution Optimization [Grave de Peralta Menendez *et al.*, 1997]) pour montrer que seule LORETA fournissait des résultats avec des erreurs de localisation minimales, c'est-à-dire inférieures à un voxel, dans le cas de simulations d'une seule source, en l'absence de bruit [Pascual-Marqui, 1999]. Des comparaisons ont également été menées par rapport à des méthodes dipolaires, en présence de bruit [Yao et Dewald, 2005] : elles ont elles aussi montré la supériorité de LORETA en terme de précision de localisation et de pourcentage de sources détectées.

- **sLORETA**

La méthode LORETA est connue pour être sujette à des imprécisions dans la localisation de multiples sources profondes, la solution aboutissant à des configurations de sources plus étendues et moins profondes que les sources réelles. La méthode sLORETA [2] (pour *Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography*) [Pascual-Marqui, 2002] propose de résoudre ce problème en se basant sur la solution de norme minimale, en introduisant une normalisation des densités de courants estimées. Plus précisément, la densité de courant correspondant à la solution de norme minimale est normalisée en utilisant son écart-type, que l'on suppose dû à la fois aux variations des sources et au bruit de mesure.

La fonctionnelle à minimiser dans sLORETA est basée sur le critère de norme minimale :

$$F = \|X - KJ\|^2 + \alpha \|J\|^2 \tag{3.9}$$

où $\alpha \geq 0$ est un paramètre de régularisation.

2. Du fait de son nom, on pourrait penser que la méthode sLORETA soit dérivée de LORETA, mais il s'agit en réalité d'une méthode totalement indépendante, basée sur la solution de norme minimale.

La solution minimisant cette fonctionnelle est :

$$\hat{J} = TX \qquad \text{avec } T = K^T \left(KK^T + \alpha H\right)^+ \tag{3.10}$$

où $H = I - \left(\mathbf{1} \cdot \mathbf{1}^T\right) / \left(\mathbf{1}^T \cdot \mathbf{1}\right)$ est la matrice de centrage (pour exprimer les données en référence moyenne).

Afin de normaliser les densités de courants estimées, une estimation de leur variance est nécessaire [Pascual-Marqui, 2002] :

$$S_{\hat{J}} = K^T \left(KK^T + \alpha H\right)^+ K \tag{3.11}$$

Finalement, le résultat de sLORETA en un voxel k correspond à la puissance associée à la densité de courant normalisée : $\hat{J}_k^T \left[S_{\hat{J}}\right]_k^{-1} \hat{J}_k$ où $\hat{J}_k$ est la densité de courant estimée au voxel k (d'après l'équation (3.10)), et $\left[S_{\hat{J}}\right]_k$ est le k-ième bloc diagonal de dimensions 3×3 de la matrice $S_{\hat{J}}$ (équation (3.11)).

Selon Pascual-Marqui [Pascual-Marqui, 2002], sLORETA aboutit à zéro erreur de localisation dans le cas de sources uniques simulées en l'absence de bruit. En présence de bruit, les erreurs de localisations sont les plus faibles, en comparaison avec les méthodes de norme minimale et de Dale [Dale *et al.*, 2000]. Cependant, une limitation des méthodes LORETA et sLORETA concerne le fait qu'elles produisent des solutions très lisses spatialement, qui ne sont pas toujours réalistes d'un point de vue physiologique.

Il existe d'autres algorithmes utilisant des modèles de sources distribuées qui peuvent également être exploités, mais ils n'apportent pas réellement d'améliorations significatives par rapport à LORETA ou sLORETA [Grech *et al.*, 2008]. Par exemple, l'algorithme FOCUSS (*FOCal Underdetermined System Solution*) [Gorodnitsky *et al.*, 1995], qui est une méthode récursive d'estimation de la norme minimale pondérée, produit des résultats corrects dans des simulations sans bruit d'une ou de plusieurs sources. Néanmoins, une contrainte notable est sa dépendance à l'initialisation. Ses performances se dégradent dans les cas où les sources deviennent nombreuses et étendues : dans ces conditions, les méthodes LORETA et sLORETA conduisent à de meilleurs résultats.

La méthode hybride *Shrinking LORETA-FOCUSS* [Liu *et al.*, 2004] combine les deux approches LORETA et FOCUSS en effectuant des ajustements de l'espace des solutions de manière itérative, afin d'augmenter la résolution spatiale avec un temps de calcul acceptable. Même si ses performances sont plutôt satisfaisantes en terme de localisation, le coût calculatoire accru par rapport à LORETA n'est justifié par aucun réel bénéfice notable.

D'autres approches, telles que S-MAP ou ST-MAP [Baillet et Garnero, 1997], cherchent à introduire des informations *a priori* (spatiales pour S-MAP et spatio-temporelles pour ST-MAP) dans le but d'aboutir à une solution du problème inverse plus plausible d'un point de vue anatomique et physiologique. Si les solutions obtenues par ces méthodes sont intéressantes, la minimisation de l'estimation du MAP (*Maximum A Posteriori*) n'est cependant pas optimale et dépend de son initialisation. Il a d'ailleurs été proposé de baser cette initialisation sur les résultats de LORETA pour pallier ce défaut [Baillet et Garnero, 1997]. D'autre part, la mise en œuvre de ce type de méthodes exige une quantité substantielle de calculs, celle-ci n'étant pas véritablement motivée par un apport de performances conséquent.

Finalement, le choix de la méthode de résolution du problème inverse dépend de la configuration des sources étudiée. Si différentes approches ont été développées et optimisées à partir de sources simulées, il est difficile de valider la précision de la localisation sur des données réelles. Ainsi, il est recommandé de confronter les résultats apportés par plusieurs techniques de localisation de sources, avant de pouvoir valider une solution obtenue à partir de données cliniques [Grova *et al.*, 2006].

3.2 Localisation de sources sur des EEG intercritiques

L'enregistrement EEG des patients épileptiques comporte des décharges épileptiformes caractéristiques qui interviennent dans la définition électro-clinique de l'épilepsie. Si de telles décharges peuvent être enregistrées au cours des crises, elles sont aussi généralement présentes lorsque les patients paraissent asymptomatiques : on parle d'événements intercritiques. Ces décharges intercritiques ont une forme bien définie qui se détache de l'activité de fond (contrairement aux signaux critiques, plus énergétiques mais également très artéfactés, qui sont difficilement exploitables) ce qui permet leur identification, dans le but de déterminer leur générateur.

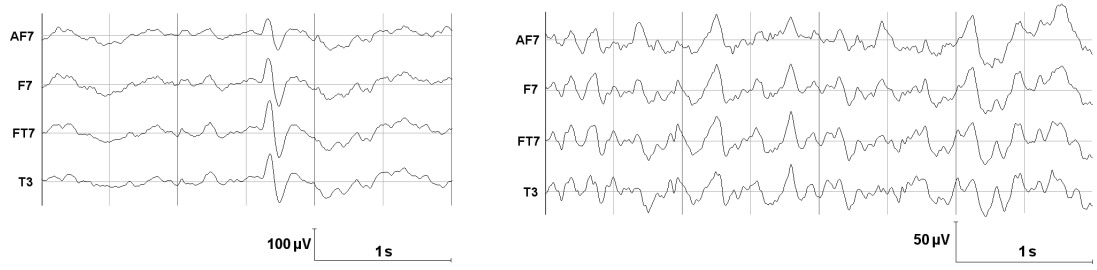
3.2.1 Événements étudiés

Les algorithmes de localisation de sources sont généralement appliqués à des événements intercritiques, les signaux critiques étant très perturbés par de nombreux artéfacts. S'il est possible de prétraiter les EEG de surface pour améliorer le rapport signal sur bruit, il est toujours difficile d'évaluer les performances de ces algorithmes sur les processus cérébraux réels et le risque est de supprimer une partie de l'information utile à la

localisation de sources.

Les *pointes intercritiques* constituent un exemple d'événement paroxystique qui peut apporter des informations sur le réseau épileptogène, en particulier sur la localisation de la zone irritative. Il s'agit de décharges rapides et de forte amplitude (figure 3.2(a)) dont l'analyse est souvent privilégiée pour la localisation de sources, du fait de leur rapport signal sur bruit élevé. La présence de ces décharges en dehors des périodes de crises pouvant impliquer des réseaux neuronaux similaires à ceux mis en jeu au cours des crises, l'identification des régions qui les génèrent et les propagent constitue un réel intérêt diagnostique dans les situations de désordres épileptiques.

Un autre type d'événements intercritiques, les *ondes lentes* (rythmes δ et θ), est également exploité pour la localisation de sources. Ces activités rythmiques oscillatoires (figure 3.2(b)) peuvent être générées par les zones lésionnelles du cerveau, traduisant un processus pathologique sous-jacent. En TEP, les zones hypométaboliques correspondant elles aussi aux zones lésionnelles ; il est alors réaliste de supposer qu'il doit exister des concordances entre les résultats des analyses quantitatives des images TEP et la localisation de sources d'ondes lentes.



(a) (b)

FIGURE 3.2. *Exemples de pointe intercritique (a) et d'ondes lentes (b) chez un patient épileptique*

Ainsi, les localisations de sources réalisées pour cette thèse exploitent à la fois des pointes intercritiques et des ondes lentes, en tenant compte des résultats apportés par les différentes méthodes de localisation. Tous ces résultats seront ensuite confrontés aux zones hypométaboliques détectées en imagerie TEP, dans le chapitre 4.

3.2.2 Résultats

En pratique, les localisations de sources électriques ont été effectuées à l'aide du logiciel *ASA* (*Advanced Source Analysis*), de *ANT* (*Advanced Neuro Technology*). Ce choix se justifie par le fait que le logiciel permet de créer un modèle (BEM) de propagation électrique spécifique à chaque patient par segmentation de son IRM, tout en proposant différents algorithmes de résolution du problème inverse (dipôles équivalents de courant, MUSIC, LORETA, sLORETA). Les résultats de localisations fournis par ASA sont obtenus directement dans un référentiel défini par l'IRM individuelle de chaque sujet étudié.

Nous avons exploité les données issues de sept patients qui étaient atteints d'une épilepsie temporale bien définie, la localisation des zones épileptogènes ayant été préalablement validée par la SEEG, les experts neurologues ayant procédé à une classification de la zone épileptogène selon son appartenance à l'une (ou plusieurs) des régions suivantes :

- pré-frontale médiale ventrale ;
- pré-frontale médiale dorsale ;
- pré-frontale latérale ventrale ;
- pré-frontale latérale dorsale ;
- pré-motrice médiale ;
- pré-motrice latérale ;
- centrale médiale ;
- centrale latérale ;
- temporale antérieure médiale ;
- temporale antérieure latérale ;
- temporale postérieure médiale ;
- temporale postérieure latérale ;
- pariétale médiale ;
- pariétale latérale ;
- occipitale médiale ;
- occipitale latérale ;
- operculo-insulaire ;
- jonction temporo-pariéto-occipitale.

Sur les sept sujets étudiés, un seul ne présentait aucune lésion visible sur son IRM (patient 4).

Pour chaque patient, ainsi que pour chaque type d'événement (c'est-à-dire soit des ondes lentes, soit des pointes), plusieurs fenêtres temporelles d'analyse (entre 4 et 8 selon le sujet) ont été sélectionnées par un expert neurologue à partir des signaux EEG-HR afin d'en localiser les sources électriques. La localisation de sources a été effectuée, dans chaque cas, par cinq méthodes :

– trois méthodes dipolaires : *Rotating Dipole*, *Moving Dipole* et *MUSIC* (cf. 3.1.2.1) ;
– deux modèles de sources distribuées : *LORETA* et *sLORETA* (cf. 3.1.2.2).

Les tables 3.1 et 3.2 présentent respectivement la validation par la SEEG des différentes localisations de sources électriques à partir de pointes et à partir d'ondes lentes, le détail des localisations anatomiques (identifiées par un expert neurologue) figure en **Annexe**.

TABLE 3.1. *Validation par la SEEG des résultats de localisations de sources en EEG-HR sur des pointes*

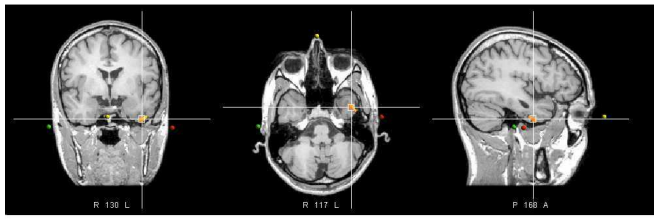
	Rotating Dipole	**Moving Dipole**	**MUSIC**	**LORETA**	**sLORETA**
patient 1	1/4	1/4	1/4	0/4	1/4
patient 2	4/5	4/5	5/5	2/5	5/5
patient 3	2/5	1/5	3/5	0/5	4/5
patient 4	6/6	4/6	3/6	0/6	0/6
patient 5	3/4	3/4	3/4	4/4	4/4
patient 6	6/6	5/6	6/6	1/6	6/6
patient 7	5/6	6/6	6/6	5/6	4/6
TOTAL	**27/36** (75%)	**24/36** (67%)	**27/36** (75%)	**12/36** (33%)	**24/36** (67%)

TABLE 3.2. *Validation par la SEEG des résultats de localisations de sources en EEG-HR sur des ondes lentes*

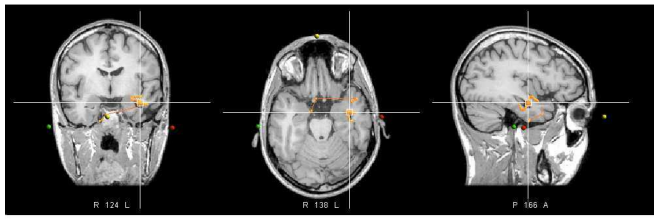
	Rotating Dipole	**Moving Dipole**	**MUSIC**	**LORETA**	**sLORETA**
patient 1	6/6	6/6	5/6	4/6	5/6
patient 2	6/6	5/6	5/6	6/6	6/6
patient 3	7/8	8/8	7/8	2/8	7/8
patient 4	6/7	5/7	5/7	1/7	7/7
patient 5	5/7	2/7	3/7	0/7	1/7
patient 6	4/4	1/4	3/4	0/4	0/4
patient 7	5/7	4/7	4/7	1/7	2/7
TOTAL	**39/45** (87%)	**31/45** (69%)	**32/45** (71%)	**14/45** (31%)	**28/45** (62%)

Des exemples de localisations de sources obtenues au moyen de cinq méthodes de localisation sont présentées dans la figure 3.3 pour l'étude d'une pointe intercritique et dans la figure 3.4 pour l'analyse d'une onde lente.

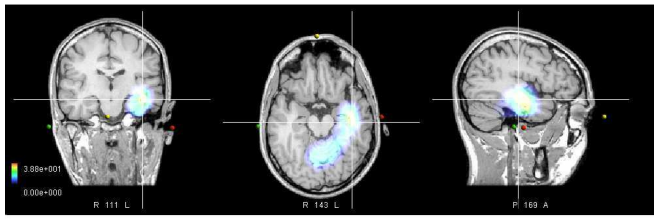
La première information à extraire de ces résultats est la supériorité des modèles dipolaires par rapport aux modèles de sources distribuées (et plus particulièrement par rapport à LORETA), comme cela avait déjà été montré dans une précédente étude de notre équipe [Koessler *et al.*, 2010] pour des localisations sur des pointes critiques, mais nous pouvons constater que cela reste également vrai lorsque l'on exploite des pointes intercritiques ou des ondes lentes. Les meilleurs résultats sont obtenus par la méthode *Rotating Dipole* (27/36 pointes et 39/45 ondes lentes localisées conformément aux résul-



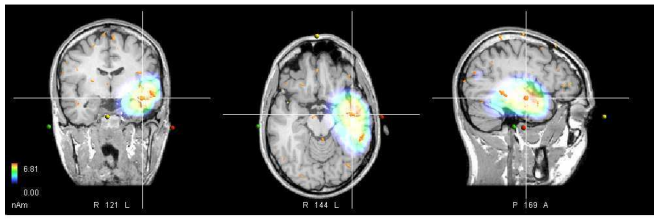
(a) Rotating Dipole



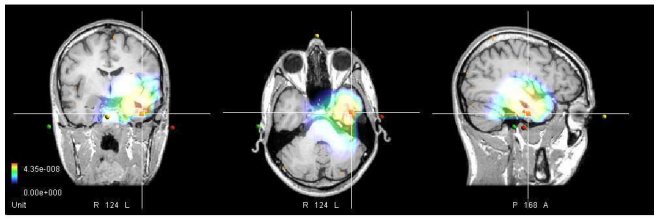
(b) Moving Dipole



(c) MUSIC

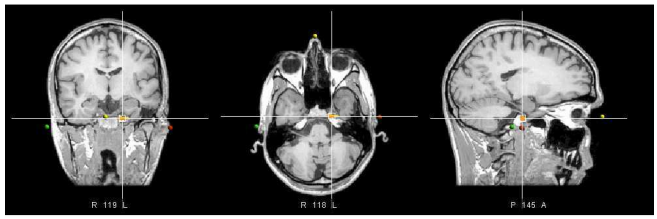


(d) LORETA

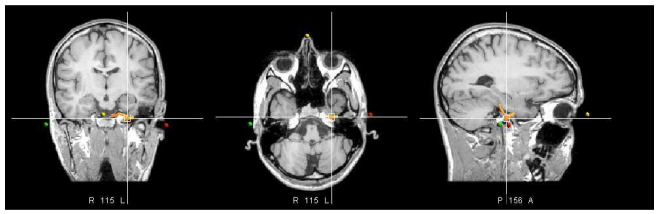


(e) sLORETA

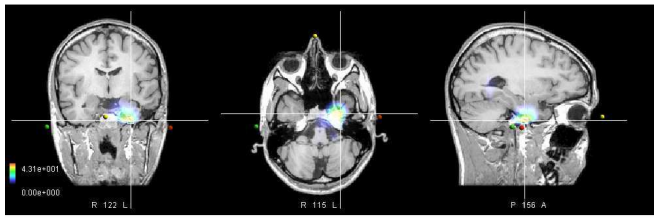
FIGURE 3.3. *Exemple de localisations de sources électriques sur une pointe (épilepsie temporale gauche, patient 2, événement 4)*



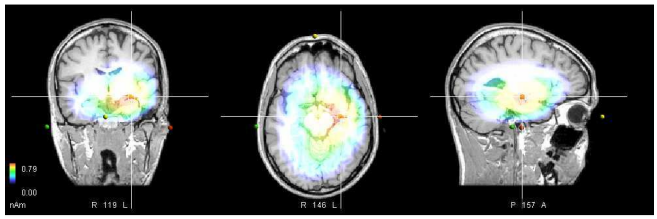
(a) Rotating Dipole



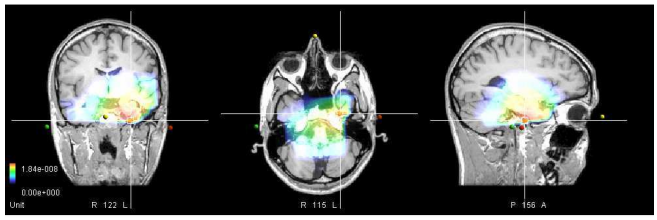
(b) Moving Dipole



(c) MUSIC



(d) LORETA



(e) sLORETA

FIGURE 3.4. *Exemple de localisations de sources électriques sur une onde lente (épilepsie temporale gauche, patient 2, événement 1)*

tats de la SEEG), alors que les performances de LORETA s'avèrent être les plus faibles (12/36 pointes et 14/45 ondes lentes correctement localisées). Les autres méthodes dipolaires (*Moving Dipole* et *MUSIC*) conduisent à des résultats intermédiaires, pratiquement équivalents à ceux de *Rotating Dipole* sur des pointes, et légèrement inférieurs sur des ondes lentes. Il en est quasiment de même pour la méthode *sLORETA* qui fournit des résultats à peine inférieurs à ceux des deux méthodes *Moving Dipole* et *MUSIC*.

Le fait de choisir des ondes lentes pour effectuer des localisations de sources réduit les performances de *MUSIC* et des méthodes de sources distribuées par rapport aux localisations sur des pointes, ce qui peut s'expliquer par le plus faible rapport signal sur bruit des ondes lentes. D'autre part, les durées des fenêtres d'analyse plus importantes pour les ondes lentes (inférieures à 70 ms pour les pointes, supérieures à 100 ms pour les ondes lentes) doivent permettre d'atténuer cette contrainte de faible rapport signal sur bruit, c'est pourquoi les performances des deux méthodes *Rotating Dipole* et *Moving Dipole* se voient améliorées sur les localisations d'ondes lentes. Notons, par ailleurs, qu'en ce qui concerne le patient 1, l'interprétation consensuelle par les experts neurologues avant la SEEG n'avait finalement retenu aucune méthode de localisation de sources dans le cas de l'exploitation de pointes intercritiques, car le nombre de localisations concordantes demeurait insuffisant pour pouvoir conclure précisément quant à la région cérébrale impliquée. Peu de localisations ont ainsi abouti pour ce sujet en ce qui concerne l'analyse de pointes, ce qui nuit au final au nombre total de localisations validées par rapport aux ondes lentes.

Afin de comparer de manière quantitative les localisations obtenues d'une part à partir de pointes intercritiques, et d'autre part à partir d'ondes lentes, une distance moyenne de l'ensemble des localisations (ayant été validées par la SEEG) par rapport à leur barycentre a été calculée pour chacun de ces deux types d'événements. L'écart-type de ces distances a également été calculé afin d'introduire une notion de dispersion des localisations. Les tables 3.3 et 3.4 présentent les valeurs obtenues chez les 7 patients étudiés. Nous avons choisi de nous concentrer principalement sur les résultats des modèles dipolaires dont les performances se sont montrées supérieures à celles des modèles de sources distribuées, d'autant plus que, parmi ces dernières, le nombre peu important de localisations ayant été validées par la SEEG rend difficile toute généralisation.

Les localisations se montrent relativement reproductibles, leur distance moyenne par rapport au barycentre étant globalement de l'ordre de 1 cm pour les pointes, et de l'ordre de 2 cm pour les ondes lentes, avec dans chaque cas des écarts-types acceptables. Etant

TABLE 3.3. *Distances moyennes (± écarts-types) en mm, par rapport à leur barycentre, des localisations de sources sur les pointes (le nombre d'événements pris en compte, correspondant aux localisations validées par la SEEG, est précisé entre parenthèses).*
PG = pointes gauches, PD = pointes droites

Patient	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC
1 (PG)	0 (1)	0 (1)	0 (1)
2 (PG)	18.4 ± 6.4 (4)	11.1 ± 1.1 (4)	18.6 ± 2.9 (5)
3 (PD)	3.9 ± 0 (2)	0 (1)	12.7 ± 5.4 (3)
4 (PG)	16.3 ± 3.4 (6)	13.9 ± 3.8 (4)	16.6 ± 7.2 (3)
5 (PG)	11.1 ± 3.6 (3)	12.5 ± 6.5 (3)	7.7 ± 3.3 (3)
6 (PG)	10.7 ± 4.5 (3)	2.4 ± 0 (2)	15.0 ± 5.6 (3)
6 (PD)	7.3 ± 3.3 (3)	7.7 ± 2.8 (3)	10.5 ± 0.9 (3)
7 (PD)	14.9 ± 8.3 (5)	17.4 ± 8.1 (6)	21.6 ± 5.2 (6)

TABLE 3.4. *Distances moyennes (± écarts-types) en mm, par rapport à leur barycentre, des localisations de sources sur les ondes lentes (le nombre d'événements pris en compte, correspondant aux localisations validées par la SEEG, est précisé entre parenthèses).*
OLG = ondes lentes gauches, OLD = ondes lentes droites

Patient	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC
1 (OLG)	21.5 ± 6.8 (6)	22.6 ± 10.0 (6)	20.5 ± 4.8 (5)
2 (OLG)	27.4 ± 6.6 (6)	28.1 ± 10.2 (5)	25.2 ± 6.0 (5)
3 (OLD)	14.4 ± 3.2 (7)	17.9 ± 10.2 (8)	19.7 ± 5.8 (7)
4 (OLG)	15.3 ± 5.0 (6)	16.4 ± 10.3 (5)	10.2 ± 6.3 (5)
5 (OLG)	15.2 ± 6.0 (5)	15.7 ± 4.8 (2)	17.2 ± 7.6 (3)
6 (OLG)	11.4 ± 5.6 (4)	0 (1)	10.9 ± 4.7 (3)
7 (OLG)	18.0 ± 2.6 (5)	26.7 ± 1.6 (4)	12.7 ± 6.0 (4)

données les approximations effectuées dans la construction du modèle de propagation électrique en modélisant la tête simplement par trois milieux homogènes isotropes, ainsi que les limites imposées à la fois par la résolution spatiale de l'IRM utilisée pour calculer ce modèle et par la résolution spatiale de l'EEG-HR, ces localisations permettent de restreindre la définition de la région d'intérêt (la zone irritative pour les pointes et la zone lésionnelle pour les ondes lentes) à un volume relativement circonscrit.

Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus avec les modèles de sources distribuées qui conduisent à des activités plus diffuses pour les ondes lentes que pour les

pointes, comme en attestent les figures 3.3 et 3.4.

Pour chaque patient et pour chaque méthode de localisation dipolaire, la distance entre les barycentres des localisations issues de chaque type d'événement (ondes lentes ou pointes) a été relevée (table 3.5), afin d'estimer la distance entre zones irritatives et zones lésionnelles.

Il convient de porter un intérêt particulier aux patients 6 et 7, atteints tous deux d'épilepsie bilatérale :

- pour le patient 6, des pointes intercritiques ont été acquises à la fois du côté droit et du côté gauche (les deux cas ont été considérés indépendamment), alors que des ondes lentes n'ont été enregistrées qu'à gauche ;
- pour le patient 7, les pointes intercritiques étaient générées à droite uniquement, alors que les ondes lentes étaient générées à gauche.

Ceci explique les distances importantes entre les barycentres de localisations issues d'événements générés par des régions controlatérales chez ces deux sujets.

Ces distances entre barycentres ne sont pas significativement supérieures à celles des tables 3.3 et 3.4 (à l'exception des localisations controlatérales des deux patients 6 et 7, comme cela vient d'être précisé), et ne permettent donc pas de conclure quant à la présence réelle de zones irritatives et lésionnelles distinctes, génératrices respectivement des pointes et des ondes lentes.

TABLE 3.5. *Distances (en mm) entre les barycentres des localisations de sources obtenues sur les ondes lentes et sur les pointes.*
PG = pointes gauches, PD = pointes droites, OLG = ondes lentes gauches, OLD = ondes lentes droites

Patient	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC
1 (PG, OLG)	8.9	5.5	19.0
2 (PG, OLG)	5.1	11.4	12.2
3 (PD, OLD)	15.7	14.7	14.3
4 (PG, OLG)	18.2	12.6	20.0
5 (PG, OLG)	2.9	21.6	17.0
6 (PG, OLG)	11.3	22.6	13.7
6 (PD, OLG)	38.4	60.7	45.3
7 (PD, OLG)	44.8	44.2	44.4

TABLE 3.6. *Distances moyennes (± écarts-types) en mm, par rapport au barycentre des localisations obtenues sur les ondes lentes, des localisations de sources sur les pointes (le nombre d'événements pris en compte, correspondant aux localisations validées par la SEEG, est précisé entre parenthèses).*
PG = pointes gauches, PD = pointes droites, OLG = ondes lentes gauches, OLD = ondes lentes droites

Patient	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC
1 (PG, OLG)	8.9 (1)	5.5 (1)	19.0 (1)
2 (PG, OLG)	19.2 ± 6.1 (4)	15.5 ± 4.5 (4)	19.9 ± 11.4 (5)
3 (PD, OLD)	16.1 ± 0.6 (2)	14.7 (1)	17.8 ± 10.1 (3)
4 (PG, OLG)	22.8 ± 10.1 (6)	18.3 ± 6.2 (4)	21.5 ± 19.2 (3)
5 (PG, OLG)	11.5 ± 3.6 (3)	24.8 ± 7.1 (3)	18.9 ± 0.5 (3)
6 (PG, OLG)	15.8 ± 2.8 (3)	22.6 ± 2.7 (2)	16.2 ± 16.0 (3)
6 (PD, OLG)	38.8 ± 6.5 (3)	61.1 ± 4.5 (3)	46.3 ± 6.4 (3)
7 (PD, OLG)	47.4 ± 6.5 (5)	47.3 ± 9.4 (6)	49.4 ± 5.6 (6)

TABLE 3.7. *Distances moyennes (± écarts-types) en mm, par rapport au barycentre des localisations obtenues sur les pointes, des localisations de sources sur les ondes lentes (le nombre d'événements pris en compte, correspondant aux localisations validées par la SEEG, est précisé entre parenthèses).*
PG = pointes gauches, PD = pointes droites, OLG = ondes lentes gauches, OLD = ondes lentes droites

Patient	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC
1 (PG, OLG)	23.0 ± 7.9 (6)	23.3 ± 9.9 (6)	24.8 ± 15.2 (5)
2 (PG, OLG)	27.8 ± 7.1 (6)	29.3 ± 13.4 (5)	26.7 ± 11.2 (5)
3 (PD, OLD)	20.6 ± 6.4 (7)	22.4 ± 12.0 (8)	23.7 ± 8.3 (7)
4 (PG, OLG)	23.1 ± 7.8 (6)	20.9 ± 3.4 (5)	22.3 ± 6.6 (5)
5 (PG, OLG)	15.5 ± 6.1 (5)	25.4 ± 11.6 (2)	22.0 ± 14.3 (3)
6 (PG, OLG)	16.4 ± 3.9 (4)	22.6 (1)	16.7 ± 8.0 (3)
6 (PD, OLG)	39.9 ± 6.9 (4)	60.7 (1)	46.3 ± 7.9 (3)
7 (PD, OLG)	47.9 ± 7.0 (5)	51.0 ± 9.2 (4)	46.4 ± 4.1 (4)

Dans le but de préciser les liens entre zones irritatives et zones lésionnelles, les distances moyennes des localisations de sources sur les pointes par rapport aux barycentres des localisations sur les ondes lentes (table 3.6) et les distances moyennes des localisations de sources sur les ondes lentes par rapport aux barycentres des localisations sur les pointes (table 3.7) ont été relevées. Cette fois, ces distances sont toutes supérieures aux distances moyennes correspondantes dans les tables 3.3 et 3.4, ce qui signifie que les zones irritatives et les zones lésionnelles des sujets étudiés ne sont pas totalement confondues, bien qu'elles soient étroitement liées (à l'exception des deux cas d'épilepsies bilatérales pour lesquelles les processus générant des pointes intercritiques et des ondes lentes impliquent des structures cérébrales distinctes).

3.3 Prétraitement des signaux EEG-HR

La plupart des travaux sur l'imagerie de sources électriques s'appuient sur des *patterns* de types pointes intercritiques [Brodbeck *et al.*, 2009; Birot *et al.*, 2011; Gavaret *et al.*, 2009], car d'une part les sources sont supposées situées dans la zone irritative [Maillard *et al.*, 2009], et d'autre part elles présentent un bon rapport signal sur bruit. Si les ondes lentes trouvent naissance dans la zone lésionnelle en lien avec la zone épileptogène, elles n'ont pas fait l'objet d'autant de travaux du fait de leur rapport signal sur bruit moins bon. Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés aux ondes lentes car les zones lésionnelles peuvent présenter un certain hypométabolisme en TEP. Pour pallier le fait que leur rapport signal sur bruit soit plus faible, nous avons prétraité les signaux EEG. La difficulté du prétraitement reste sa validation en environnement réel. Dans cette partie, une méthodologie de prétraitement des signaux EEG-HR est proposée afin d'améliorer les résultats des localisations de sources. Il est à préciser que les travaux présentés ici font suite aux travaux de Rebeca Romo-Vázquez sur le prétraitement de signaux EEG de scalp 24 voies [Romo Vázquez, 2010; Romo Vázquez *et al.*, 2007a; Romo Vázquez *et al.*, 2007b; Romo Vázquez *et al.*, 2012]. L'objectif du travail est d'étendre le prétraitement conçu et validé pour des EEG de scalp 24 voies à de l'EEG-HR 64 voies. Nous allons donc brièvement présenter les bases de la méthodologie de prétraitement : séparation de sources et classification. Deux algorithmes de séparation de sources sont appliqués avant une classification des sources, qui est effectuée soit manuellement par l'expert, soit automatiquement. Le critère de performance utilisé pour évaluer le prétraitement des EEG-HR en matière de localisation de sources à partir de méthodes dipo-

laires [3] est le *Goodness Of Fit* (cf. 3.1.2.1).

3.3.1 La séparation aveugle de sources

Le principe de la séparation aveugle de sources est de considérer le modèle linéaire :

$$X = A \cdot S \tag{3.12}$$

pour estimer les sources S à partir de la seule connaissance du mélange de signaux X, ce qui explique l'utilisation du terme *aveugle*, la matrice de mélange A étant inconnue.

Le traitement des signaux EEG-HR par séparation aveugle de sources est un moyen d'éliminer les sources extra-cérébrales d'artéfacts, celles-ci pouvant être considérées indépendantes de l'activité cérébrale.

La séparation aveugle de sources a été initialement développée par C. Jutten, J. Hérault et B. Ans [Hérault et Ans, 1984; Ans *et al.*, 1985] pour le décodage de mouvements en neurobiologie. De nombreux algorithmes ont ensuite été proposés pour diverses applications du domaine des télécommunications, de l'acoustique, de la géophysique, ou encore le traitement de signaux biomédicaux (EEG, ECG, MEG) : [Comon, 1991; Tong *et al.*, 1991; Cardoso et Souloumiac, 1993; Belouchrani *et al.*, 1997; Hyvärinen et Oja, 1997; Belouchrani et Cichocki, 2000]. La séparation de sources consiste à déterminer des sources inconnues à partir de mélanges linéaires mesurés en émettant certaines hypothèses à la fois sur le mélange et sur les sources recherchées. C'est en particulier par ces hypothèses que se distinguent les différents algorithmes de séparation de sources.

Pour une application aux signaux EEG de surface, l'hypothèse d'un mélange linéaire instantané (équation(3.12)) est généralement adoptée [Sanei et Chambers, 2007; Congedo *et al.*, 2008] : elle considère qu'à chaque instant, les signaux observés X sont des combinaisons linéaires des sources S au même instant. Ce type de mélange s'oppose aux mélanges convolutifs qui considèrent que les observations dépendent également des sources aux instants précédents [Nguyen-Thi et Jutten, 1995], ou encore aux mélanges non linéaires [Taleb et Jutten, 1999]. Si ces dernières hypothèses semblent plus réalistes d'un point de vue physiologique, l'utilisation de mélanges linéaires demeure satisfaisante pour le traitement de signaux électroencéphalographiques de surface acquis avec une fréquence

3. Les méthodes dipolaires sont celles qui ont présenté les meilleurs résultats sur des signaux EEG-HR non prétraités.

d'échantillonnage de l'ordre du kHz, qui reste limitée par rapport aux processus de propagations mis en jeu. En ce qui concerne les sources à estimer, les principaux types d'hypothèses sont : l'indépendance statistique des sources stationnaires, la stationnarité des sources par fenêtre, ou encore la stationnarité des sources en les considérant autocorrélées et décorrélées quel que soit le décalage temporel.

L'objectif de la séparation de sources est de déterminer à la fois les sources S et la matrice de mélange A du modèle (3.12). Les sources estimées $\hat{S}$ sont calculées en estimant la matrice de séparation B telle que :

$$\hat{S} = B \cdot X = B \cdot A \cdot S \tag{3.13}$$

Pour aboutir à une séparation parfaite, le produit BA doit être égal à la matrice identité. Cependant, si l'estimation des sources est possible, leurs permutations et leurs amplitudes demeurent indéterminées [Cichocki et Amari, 2002]. Les algorithmes de séparation de sources cherchent donc à estimer la matrice B de sorte que le produit BA soit égal à une matrice diagonale, tout en exploitant l'hypothèse selon laquelle les sources sont de variance unité, étant donné que leur amplitude est indéterminée.

En pratique, la matrice de séparation B est définie par le produit de deux matrices :
- une matrice de blanchiment spatial permettant de décorréler les observations ;
- une matrice de transformation orthogonale (matrice de rotation), qui est estimée par minimisation de fonctions coût exprimées en utilisant des statistiques d'ordre deux (*SOBI* [Belouchrani *et al.*, 1997], *SOBI-RO* [Belouchrani et Cichocki, 2000], *AMUSE* [Tong *et al.*, 1991], *SEONS* [Choi *et al.*, 2002]) ou des statistiques d'ordre supérieur (*JADE* [Cardoso et Souloumiac, 1993], *FOBI* [Cardoso, 1989], *FastICA* [Hyvärinen et Oja, 1997]).

Le choix d'exploiter la statistique d'ordre deux (c'est-à-dire basé sur les moments et cumulants d'ordre 2) ou d'ordre supérieur dépend des hypothèses considérées. Ainsi, si les sources sont supposées stationnaires et indépendantes, la solution est obtenue par une décorrélation des signaux suivie d'une maximisation de leur indépendance statistique, en utilisant la statistique d'ordre supérieur (HOS - *Higher Order Statistics*). Si les sources sont supposées décorrélées et stationnaires par fenêtre, la solution est la décorrélation simultanée pour toutes les fenêtres, qui est obtenue par diagonalisation simultanée des différentes matrices de corrélation, la statistique d'ordre deux (SOS - *Secong Order Statistics*) étant suffisante dans ce cas.

Plusieurs méthodes de type ICA , basées sur la statistique d'ordre supérieur, ont été appliquées et certaines sont intégrées dans des toolbox Matlab largement utilisées dans la communauté scientifique, telles que EEGLab [Delorme et Makeig, 2004]. Des versions de l'algorithme Infomax [Bell et Sejnowski, 1995] ont été appliquées, en particulier pour séparer les sources d'artéfacts oculaires [Li *et al.*, 2006] ou afin de trouver toutes les sources d'artéfacts [Delorme *et al.*, 2001; Greco *et al.*, 2006]. Un autre algorithme HOS très populaire est FastICA, appliqué par exemple pour séparer toutes les sources d'artéfacts lors des crises d'épilepsie [LeVan *et al.*, 2006]. D'autres auteurs proposent des algorithmes de type JADE [Krishnaveni *et al.*, 2006] ou encore des algorithmes contraints, si on dispose de certains signaux de référence connus *a priori* (l'électro-oculogramme EOG et l'électrocardiogramme ECG) [James et Gibson, 2003].

Cependant, des méthodes basées sur des hypothèses plus restrictives (mais réalistes) permettent l'utilisation de la statistique d'ordre deux uniquement, car dans les cas où les sources ont une structure temporelle (autocorrélation non-nulle), les algorithmes SOS sont suffisants. Ce point de vue est argumenté par l'équipe de Congedo [Congedo *et al.*, 2008] et il est adopté par plusieurs autres équipes : l'algorithme AMUSE [Tong *et al.*, 1991] utilisé pour séparer les sources d'artéfacts [Ting *et al.*, 2006], ou encore l'algorithme TD-SEP [Ziehe et Müller, 1998]. L'un des algorithmes les plus employés sur les signaux EEG est SOBI [Belouchrani *et al.*, 1993; Belouchrani *et al.*, 1997]. Il est utilisé pour identifier uniquement les sources d'artéfacts oculaires [Kierkels *et al.*, 2006], ou encore pour la séparation et l'identification de tous les types d'artéfacts [Joyce *et al.*, 2004; Romero *et al.*, 2008].

Une comparaison des performances des différents algorithmes de séparation aveugle de sources appliqués à des EEG de surface effectuée par Romo-Vázquez [Romo Vázquez, 2010] et validée par expertise médicale conclut sur la supériorité de *SOBI-RO* [Belouchrani et Cichocki, 2000] par rapport aux autres algorithmes testés. Nous avons donc choisi, en pratique, d'exploiter cette méthode basée sur la statistique d'ordre deux. L'algorithme *FastICA* [Hyvärinen et Oja, 1997], qui est basé sur la statistique d'ordre supérieur, a également montré de bonnes performances sur les signaux EEG [Romo Vázquez, 2010]. Ces deux méthodes sont donc expérimentées sur des signaux simulés, d'une part afin d'être comparées, et d'autre part dans le but de définir une durée de fenêtre optimale pour pouvoir appliquer ces algorithmes de séparation de sources dans le cas de signaux EEG-HR (64 voies).

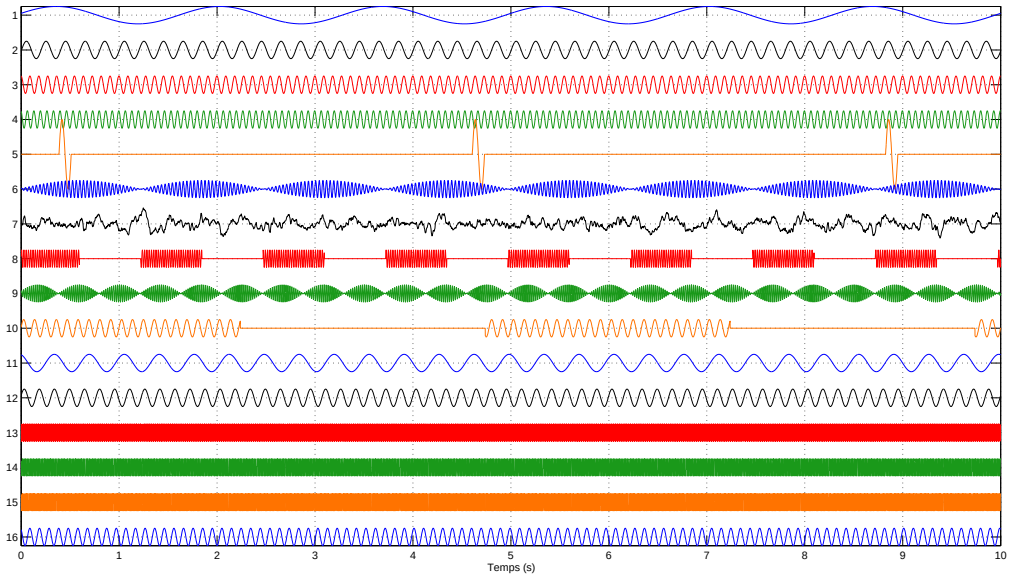
3.3.2 Étude de signaux simulés

Une méthode basée sur la séparation aveugle de sources est mise en œuvre afin d'éliminer du signal les sources d'artéfacts, pour ne conserver que les sources d'intérêt. Pour pouvoir appliquer une telle méthodologie, il est nécessaire de disposer d'un nombre optimal d'échantillons d'EEG mesurés (c'est-à-dire d'une fenêtre temporelle optimale). Selon l'équipe de Delorme [Delorme et Makeig, 2004], le nombre minimum de points (de toutes les voies, sur l'ensemble de la fenêtre temporelle) nécessaire pour obtenir une estimation correcte des sources et de la matrice de mélange (ou de séparation) correspond à un multiple du carré du nombre de voies Q (de $5\ Q^2$ à $30\ Q^2$ selon les auteurs [Särelä et Vigario, 2003; Gómez-Herrero *et al.*, 2005; Onton et Makeig, 2006]). D'autre part, un nombre trop important d'échantillons ne permettra pas de satisfaire aux contraintes de stationnarité requis par la plupart des algorithmes de séparation de sources. L'objectif de l'application est donc d'estimer la durée minimale des fenêtres d'observation nécessaire pour séparer N sources combinées par un mélange instantané sur M voies de mesures (avec $M = 64$ et $M \geq N$).

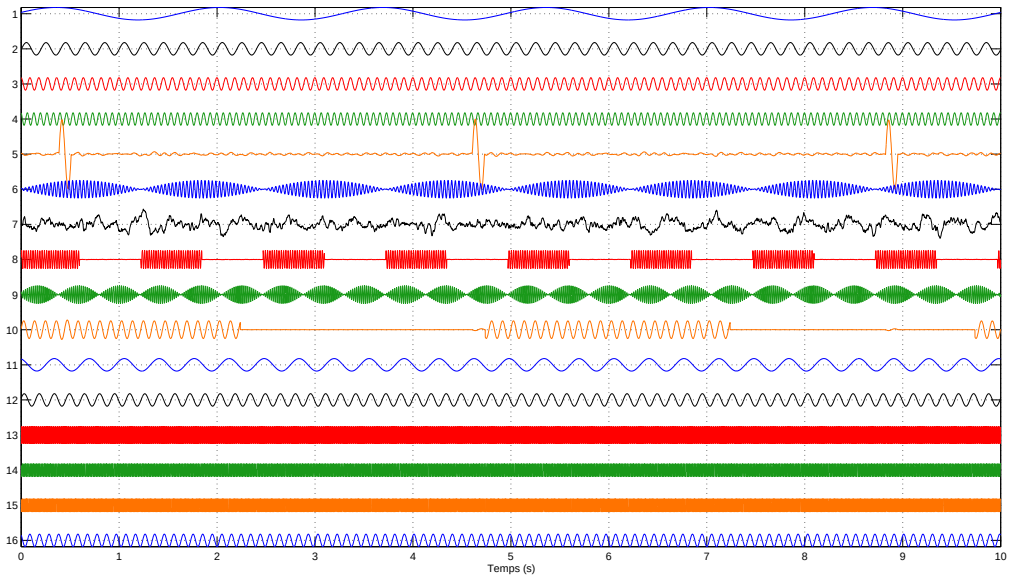
Afin de déterminer la durée optimale de la fenêtre d'observation à exploiter, des sources ont été simulées, avant d'appliquer un algorithme de séparation de sources sur des signaux EEG calculés selon la relation (3.12) à l'aide de matrices de mélange elles aussi simulées. Deux algorithmes ont été testés, *SOBI-RO* et *FastICA*, sur différents intervalles de temps (de 1 à 50 secondes). Pour chaque intervalle de temps, vingt matrices de mélange ont été utilisées afin d'effectuer la séparation de sources sur vingt différents EEG reconstruits. Ces simulations ont été réalisées d'une part sans bruit, et d'autre part en ajoutant un bruit blanc gaussien (de rapport signal sur bruit égal à 10 dB), pour des signaux EEG constitués de 16, 32 ou 64 électrodes, avec pour chaque cas 8, 12, ou 16 sources simulées (représentées dans la figure 3.5(a)). Le cas correspondant à 64 sources pour un EEG comportant 64 électrodes a également été testé. Dans chaque situation, le nombre de sources choisi est inférieur ou égal au nombre de voies des signaux EEG : le système est sur-déterminé. Ce choix se justifie par le fait qu'il est raisonnable de supposer que, pour un EEG-HR réel acquis avec 64 électrodes, le nombre de voies est supérieur au nombre de sources macroscopiques indépendantes générant ces signaux.

Les 16 sources simulées sont principalement constituées de sinusoïdes de diverses fréquences :

– les sources **1**, **2**, **3**, **4**, **11**, **12**, **13**, **14**, **15**, **16** sont des sinusoïdes de fréquences respectives *0.6*, *5*, *11*, *15*, *2.8*, *6.5*, *163*, *63*, *72*, et *10.2* Hz (valeurs aléatoires réparties dans



(a)



(b)

FIGURE 3.5. *Sources simulées (a) et sources estimées (b) par SOBI-RO sur des signaux EEG-HR (64 électrodes) calculés à partir d'une matrice de mélange et des sources simulées (16 sources simulées)*

les différentes bandes électrophysiologiques) ;
- la source **5** simule un artéfact oculaire : il s'agit d'un signal nul auquel est ajoutée, à intervalles de temps réguliers, une période de sinus à *8* Hz ;
- les sources **6** et **9** sont des sinusoïdes (*27* et *50* Hz) modulées en amplitude par des sinus (*0.4* et *1.2* Hz) ;
- la source **7** est une source simulée d'EEG de nouveau né issue de [Rankine *et al.*, 2007], modélisée à partir de caractéristiques non stationnaires de signaux EEG réels ;
- les sources **8** et **10** sont des trains d'ondes sinusoïdales (*43* et *9* Hz).

Les différentes simulations exploitent soit ces 16 sources, soit les 12 premières, soit les 8 premières. La simulation réalisée avec 64 sources fait également appel à ces 16 sources, qui sont complétées par 48 autres sources de même nature (sinus, sinus modulés en amplitude, trains d'ondes sinusoïdaux), et de différentes fréquences.

Il est évident que ces sources demeurent peu réalistes d'un point de vue physiologique, mais elles présentent l'avantage de pouvoir être précisément caractérisées d'un point de vue mathématique, ce qui permet une évaluation des performances de la séparation de sources en travaillant sur des signaux complètement déterministes. Les signaux sont simulés avec une fréquence d'échantillonnage de 1024 Hz, puisqu'il s'agit de la fréquence d'acquisition des EEG-HR réels que nous exploitons.

Si cette approche reste critiquable, puisque non exhaustivement représentative des signaux réels, elle permet toutefois de déterminer une fenêtre temporelle exploitable pour effectuer la séparation de sources dans des conditions idéales. En ce qui concerne les enregistrements EEG-HR réels, si le fait de les considérer comme étant stationnaires sur une fenêtre d'observation peut être discutable, il s'agit de trouver un compromis entre la durée maximale du signal sur laquelle la stationnarité peut être supposée et le nombre minimal d'échantillons nécessaires à l'estimation correcte des sources.

Tous les algorithmes de séparation de sources étant basés sur l'estimation de la matrice de covariance des données, le calcul de celle-ci est une étape incontournable pour pouvoir aboutir à une estimation correcte des sources. Or, la durée des signaux exploités ayant un impact sur le calcul de la matrice de covariance, il s'agit de quantifier la différence entre la matrice de covariance réelle, et celle estimée sur une fenêtre temporelle réduite.

Une mesure de distance entre une matrice de covariance connue Σ, calculée à partir des données, et une matrice de covariance estimée $\hat{\Sigma}_m$ en se restreignant à m échantillons doit permettre d'établir un critère définissant le nombre minimal d'échantillons néces-

saires à une estimation correcte. Les matrices de covariance étant symétriques définies positives, nous avons choisi d'exploiter la distance suivante, comme cela a été proposé par Korats [Korats *et al.*, 2012] :

$$d^2\left(\hat{\Sigma}_m, \Sigma\right) = trace\left(log^2\left(\hat{\Sigma}_m^{-1/2} \cdot \Sigma \cdot \hat{\Sigma}_m^{-1/2}\right)\right) \tag{3.14}$$

où le logarithme d'une matrice est défini par $log\left(\Sigma\right) = U \cdot log\left(D\right) \cdot U^T$, si $\Sigma = U \cdot D \cdot U^T$ est la décomposition en valeurs propres de la matrice Σ, et $log\left(D\right)$ est la matrice diagonale des logarithmes des valeurs propres de Σ.

Une fonction exponentielle de cette distance est ensuite utilisée comme estimation de la vraisemblance locale :

$$P\left(\Sigma_m\right) = exp\left(-\lambda \cdot d^2\left(\hat{\Sigma}_m, \Sigma\right)\right) \tag{3.15}$$

avec $\lambda = 0.5$ comme proposé dans [Korats *et al.*, 2012]. Les valeurs de cette fonction sont comprises entre 0 et 1, une estimation parfaite ($\hat{\Sigma}_m = \Sigma$) correspond à la valeur 1.

La figure 3.6 représente les valeurs de la fonction de l'équation (3.15) obtenues selon les différentes configurations considérées, en présence d'un bruit blanc gaussien (le calcul de cette fonction n'étant pas possible en l'absence de bruit dans les cas surdéterminés, car alors la matrice de covariance Σ n'est plus de rang plein). Il est considéré que les matrices de covariances $\hat{\Sigma}_m$ et Σ sont jugées égales lorsque la fonction est supérieure à 0.95 [Korats *et al.*, 2012]. Or, toutes les valeurs de la figure 3.6 sont supérieures à ce seuil quelles que soient les durées de signaux considérées (la pire configuration conduit

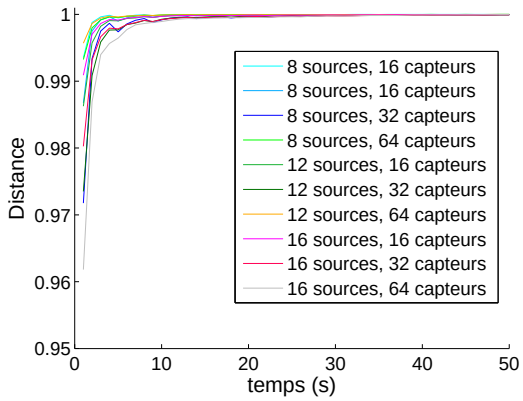


FIGURE 3.6. *Distances entre les matrices de covariances calculées sur des EEG simulés (avec un bruit blanc gaussien additif de rapport signal sur bruit égal à 10 dB) et les matrices de covariance estimées sur différentes durées à partir de ces mêmes EEG*

même à une valeur supérieure à 0.99 à partir d'une durée de 3 secondes de signaux). Nos simulations ont exploité un minimum de 1 seconde de signal (ce qui correspond à 1024 échantillons) en utilisant des sources très structurées par rapport à ce qui a été réalisé par Korats [Korats *et al.*, 2012] en simulant des sources dont les distributions se veulent plus réalistes, c'est pourquoi la convergence s'avère plus rapide dans notre cas. Il est ainsi nécessaire d'exploiter d'autres critères pour pouvoir déterminer la durée de signal requise pour obtenir une séparation de sources correcte.

Un critère d'évaluation communément employé pour la séparation de sources est l'indice de séparabilité IS [Escudero *et al.*, 2010], défini à partir de la matrice de transfert $G = B \cdot A$ entre les sources originales et les sources estimées. Pour calculer IS, les coefficients $G_{i,j}$ de la matrice G sont normalisés d'une part selon les lignes, et d'autre part selon les colonnes, afin d'obtenir respectivement les matrices G^L et G^C :

$$G^L_{i,j} = \frac{\left|G_{i,j}\right|}{\max\limits_k \left|G_{i,k}\right|} \tag{3.16}$$

$$G^C_{i,j} = \frac{\left|G_{i,j}\right|}{\max\limits_k \left|G_{k,j}\right|} \tag{3.17}$$

L'indice de séparabilité IS est finalement obtenu par la relation :

$$IS = \frac{\left(\sum\limits_{i=1}^{N_S}\left(\sum\limits_{j=1}^{N_S} G^L_{i,j}\right) - 1\right) + \left(\sum\limits_{j=1}^{N_S}\left(\sum\limits_{i=1}^{N_S} G^C_{i,j}\right) - 1\right)}{2.N_S\left(N_S - 1\right)} \tag{3.18}$$

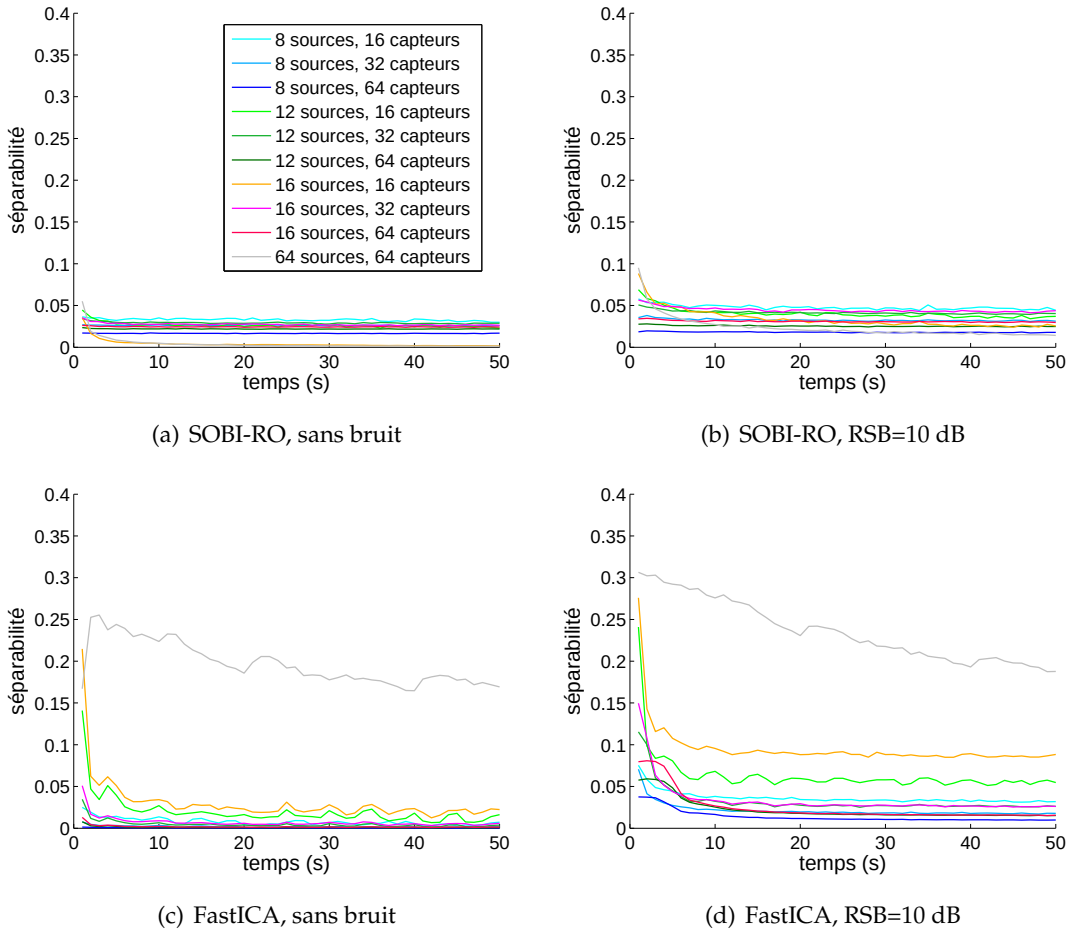
où N_S désigne le nombre de sources du signal (dans le cas de signaux EEG réels, sans connaissances *a priori* sur le nombre de sources à estimer, celui-ci est généralement supposé égal au nombre de voies du signal dans les différents algorithmes de séparation de sources).

Dans le cas d'une séparation idéale, l'indice de séparation est nul, les matrices normalisées G^L et G^C étant égales à la matrice identité (aux permutations de lignes et de colonnes près). Dans le cas de simulations, il est possible de calculer cet indice afin d'évaluer les performances de chaque algorithme. Cependant, pour traiter des signaux réels, cet indice ne peut être calculé, la matrice de mélange n'étant pas connue de manière exacte (seules des estimations de cette matrice pouvant être obtenues par les algorithmes de séparation de sources).

Dans le but de contrôler la concordance entre les sources originales et celles estimées par un algorithme de séparation de sources, nous utilisons un indice de similarité défini comme la moyenne des coefficients de corrélations CC maximaux entre chaque source originale S_i et les sources estimées $\hat{S}_k$:

$$similarité = \frac{1}{N_S} \sum_{i=1}^{N_S} \max_k CC(S_i, \hat{S}_k) \tag{3.19}$$

Le fait d'utiliser le maximum des coefficients de corrélation se justifie par le fait que les sources estimées peuvent être permutées par rapport aux sources originales.



(a) SOBI-RO, sans bruit

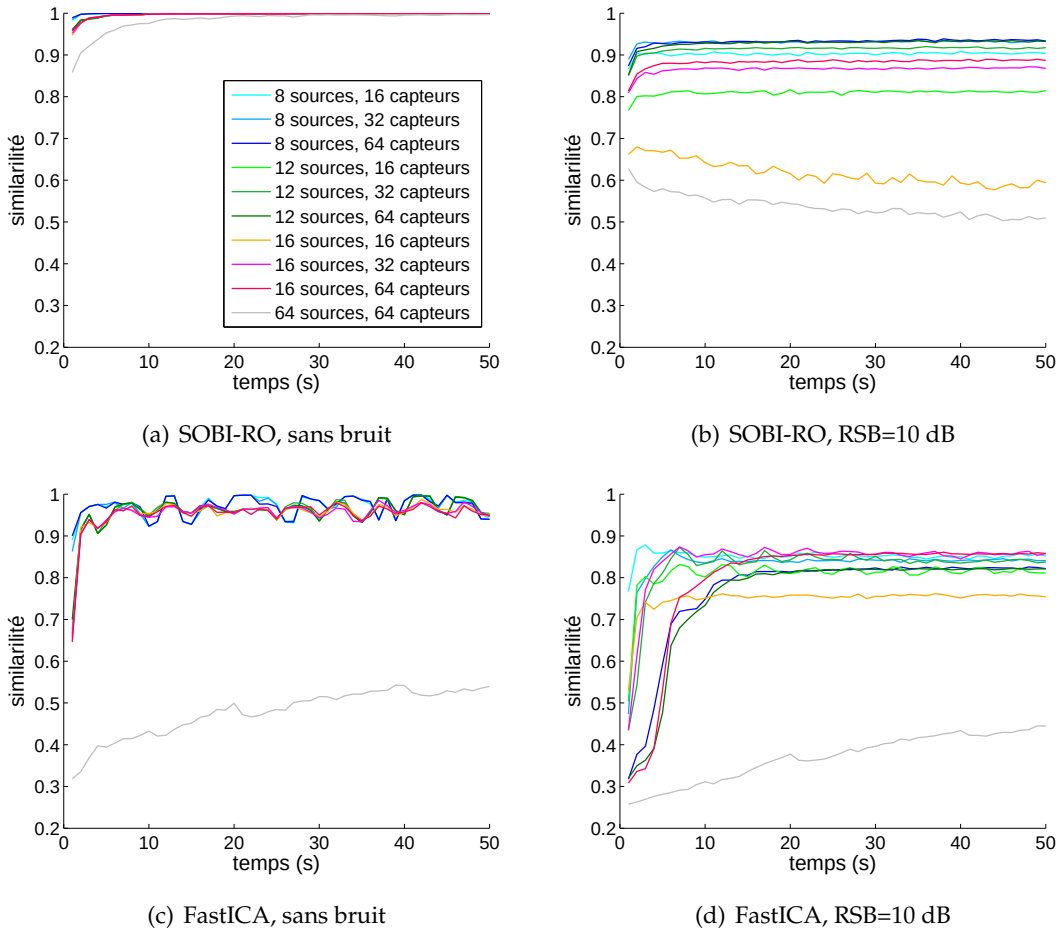
(b) SOBI-RO, RSB=10 dB

(c) FastICA, sans bruit

(d) FastICA, RSB=10 dB

FIGURE 3.7. *Mesures de séparabilités obtenues en fonction du nombre de capteurs et du nombre de sources simulées, selon les méthodes de séparations SOBI-RO et FastICA, avec et sans bruit*

Les figures 3.7 et 3.8 présentent l'ensemble des valeurs obtenues pour les indices de séparabilité et de similarité, selon les différentes configurations considérées, en fonction de la fenêtre temporelle exploitée. De manière générale, l'ensemble des courbes convergent rapidement vers une asymptote, à l'exception du cas 64 sources et 64 capteurs avec la méthode FastICA pour lequel les indices de séparabilité et de similarité semblent nécessiter une fenêtre temporelle plus importante pour converger. Les indices de similarité des deux cas déterminés *64 sources, 64 capteurs* et *16 sources, 16 capteurs*, avec la méthode SOBI-RO et en présence de bruit, se démarquent également des autres courbes en convergeant vers des valeurs plus faibles (respectivement de l'ordre de 0.5 et 0.6), ce qui s'explique par le fait que les sources sont plus difficilement estimées dans



(a) SOBI-RO, sans bruit

(b) SOBI-RO, RSB=10 dB

(c) FastICA, sans bruit

(d) FastICA, RSB=10 dB

FIGURE 3.8. *Mesures de similarités obtenues en fonction du nombre de capteurs et du nombre de sources simulées, selon les méthodes de séparations SOBI-RO et FastICA, avec et sans bruit*

les cas déterminés que dans les cas surdéterminés, bien que les indices de séparabilité correspondants demeurent bons. Dans l'ensemble, les valeurs des différents indices sont meilleures avec la méthode SOBI-RO qu'avec FastICA.

Un test de Page-Hinkley [Page, 1954; Hinkley, 1971] permet d'estimer la durée nécessaire pour approcher la valeur de l'asymptote. Quelle que soit la méthode de séparation exploitée, l'indice de séparabilité se stabilise assez rapidement en fonction de la durée de signal considérée (2 secondes de signal en moyenne pour SOBI-RO sans bruit, 3.7 secondes avec du bruit, 4 secondes pour FastICA sans bruit, et 4.6 secondes avec du bruit), et il en est de même pour l'indice de similarité (2.2 secondes de signal en moyenne pour SOBI-RO sans bruit, 2.1 secondes avec du bruit, 4.6 secondes pour FastICA sans bruit, et 7.2 secondes avec du bruit), à l'exception des deux cas déterminés avec la méthode FastICA évoqués précédemment.

Les durées d'atteinte de l'asymptote obtenues par les tests de Page-Hinkley étant majorées par 5 secondes avec SOBI-RO et par 7 secondes avec FastICA pour l'indice de séparabilité, par 8 secondes avec SOBI-RO et par 15 secondes avec FastICA pour l'indice de similarité, il est finalement raisonnable d'estimer qu'une fenêtre de 20 secondes doit être suffisante pour réaliser une séparation de sources sur des données EEG-HR réelles, car, les sources simulées exploitées étant très structurées par rapport à des sources réelles, ces dernières doivent requérir une fenêtre temporelle plus importante pour pouvoir être estimées. Par ailleurs, selon [Mocks et Gasser, 1984], une fenêtre de 20 secondes de signaux EEG peut être considérée relativement stationnaire d'un point de vue physiologique.

3.3.3 Localisation de sources sur des signaux EEG prétraités

La séparation aveugle de sources consiste à décomposer linéairement le signal EEG-HR multivoie en différentes sources, issues de phénomènes physiques distincts. Le prétraitement consiste alors à reconstruire le signal EEG en éliminant les sources d'artéfacts, c'est-à-dire en annulant les sources perturbatrices dans l'équation(3.12). Une étape primordiale est donc l'identification de ces sources d'artéfacts.

3.3.3.1 Classification automatique des sources d'artéfacts

Une identification des sources par inspection visuelle a initialement été proposée [Vigario, 1997; Jung *et al.*, 2000], ce qui constitue une procédure relativement subjective et fastidieuse. Ainsi, nous préférons mettre en œuvre une méthodologie de classification automatique des sources d'artéfacts, en se basant sur les travaux de Romo-Vázquez

[Romo Vázquez, 2010] pour prétraiter des signaux EEG sur 24 voies (échantillonnés à 256 Hz), dans le but d'en améliorer l'interprétation clinique.

Des caractéristiques fréquentielles et spatiales ont été extraites afin de tenter de quantifier les critères subjectifs exploités mentalement par les neurophysiologistes lors de l'analyse visuelle des signaux. L'énergie des cinq bandes de fréquences électrophysiologiques (δ, θ, α, β, et γ) et la fréquence principale (définie à partir de la valeur maximale de la densité spectrale de puissance) constituent les caractéristiques fréquentielles. En ce qui concerne les caractéristiques spatiales, celles-ci sont calculées à partir de la matrice de mélange estimée par l'algorithme de séparation de sources. En particulier, ces caractéristiques spatiales permettent de détecter les artéfacts oculaires : les signaux EEG-HR que nous exploitons étant acquis avec l'électrode de référence en FPz (à proximité des yeux), les artéfacts oculaires se propagent sur l'ensemble des mesures. La séparation de sources conduisant à des sources normalisées, la présence d'une source d'amplitude très supérieure à toutes les autres se traduit par des coefficients de valeurs importantes (en valeur absolue) correspondant à cette source dans la matrice de mélange. Ainsi, une source d'artéfact oculaire devrait correspondre à une colonne de la matrice de mélange constituée de valeurs significativement plus élevées et relativement constantes, les artéfacts oculaires étant distribués sur les différentes voies par l'électrode de référence. Les caractéristiques spatiales exploitées sont alors la moyenne des valeurs absolues des coefficients de la colonne de la matrice de mélange estimée correspondant à chaque source, et l'écart-type (normalisé par la moyenne) de chaque colonne. Ces deux caractéristiques correspondent respectivement à l'évaluation de la contribution de chaque source au mélange, et à sa propagation sur les différentes voies.

Afin d'effectuer la classification, dans les travaux de Romo-Vàzquez [Romo Vázquez, 2010], les sources avaient été classées après séparation des signaux EEG (24 voies) en trois classes par les experts neurologues : artéfacts oculaires, artéfacts musculaires (haute fréquence) et sources cérébrales (sources non artéfactées). Seules les sources pour lesquelles il n'y avait aucune ambiguïté d'appréciation ont été classées comme artéfacts, dans le but de perdre le minimum d'information potentiellement utile. Une base de données de 38 enregistrements EEG a été répartie en un ensemble d'apprentissage et un ensemble de test, constitués chacun de 19 enregistrements EEG. Une analyse discriminante a alors été mise en œuvre en utilisant la distance de Mahalanobis. Une évaluation qualitative a finalement permis de valider cette méthodologie de classification automatique des sources

d'artéfacts à partir de signaux EEG sur 24 voies, échantillonnés à 256 Hz [Romo Vázquez, 2010].

Nous avons donc adapté cette méthodologie dans le but de classer les sources obtenues sur des signaux EEG-HR, c'est-à-dire sur 64 voies et échantillonnés à 1024 Hz. Les mêmes caractéristiques ont été utilisées, celles-ci ne dépendant pas de la fréquence d'échantillonnage ou du nombre de voies, les énergies des bandes de fréquences étant normalisées par l'énergie totale. Les caractéristiques, qui avaient été calculées sur les signaux EEG de 24 voies, ont été exploitées afin d'éviter de réitérer le fastidieux travail d'apprentissage et donc de classification des sources par les experts neurologues. La figure 3.9 représente un exemple de quelques sources classées automatiquement à partir de l'EEG-HR de la figure 3.10(a) qui est bruité par plusieurs artéfacts oculaires.

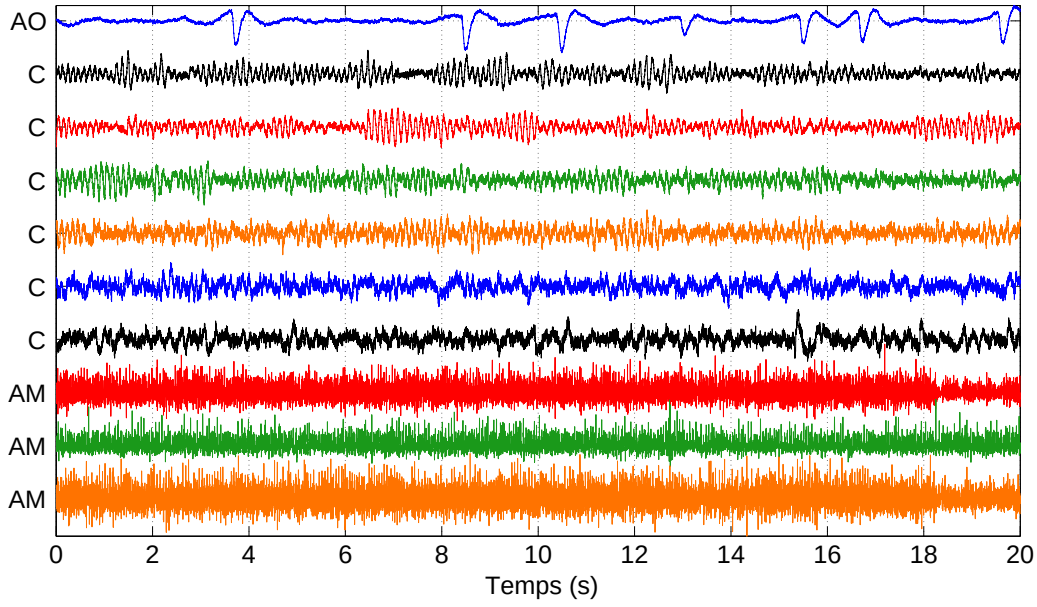
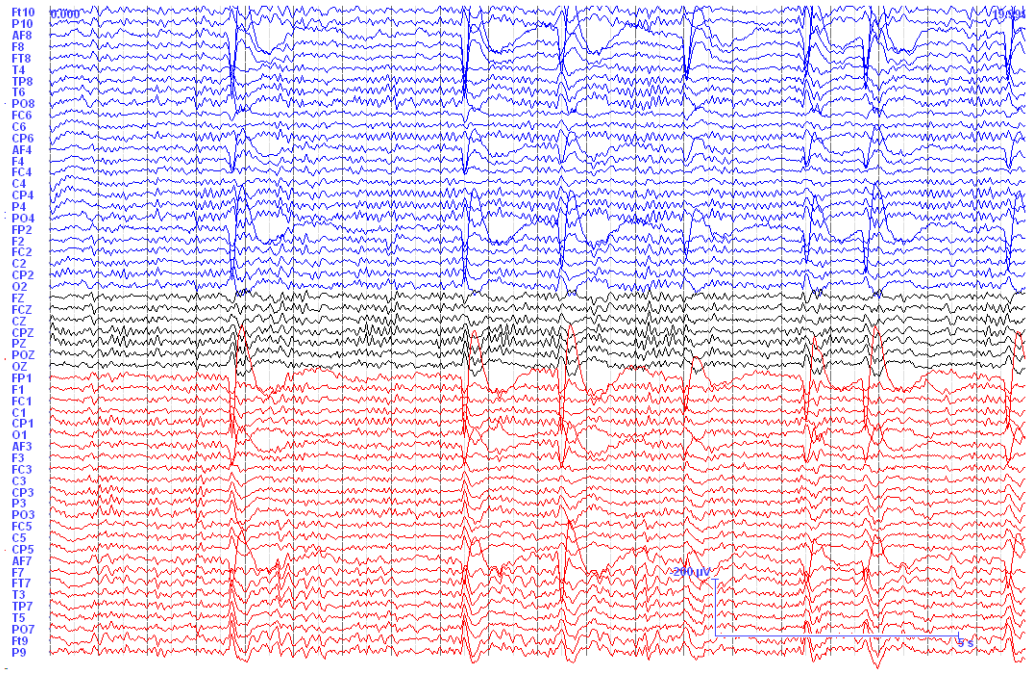
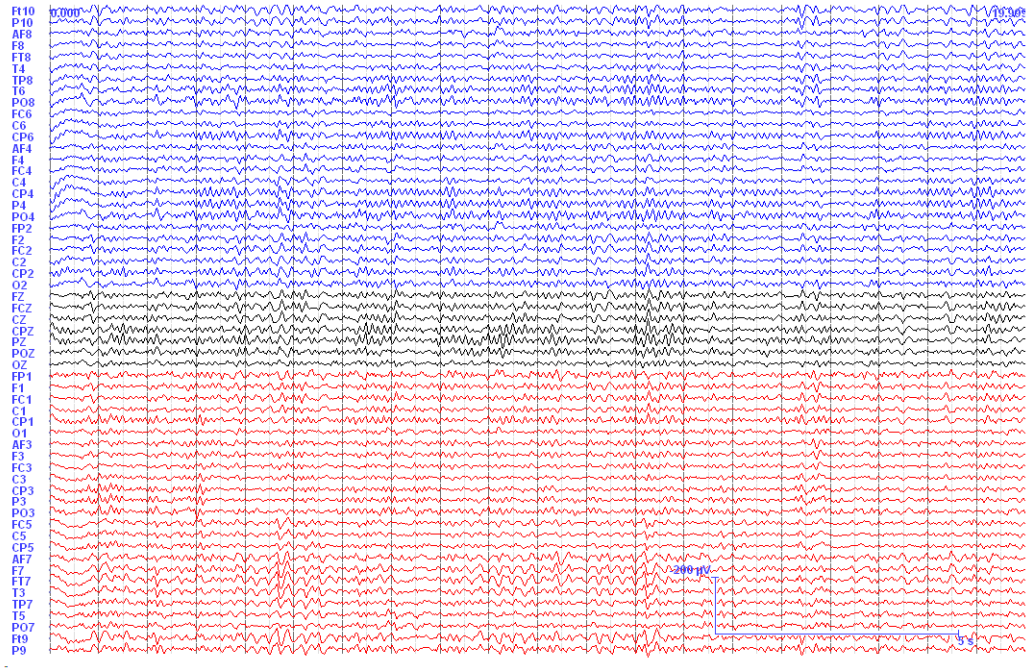


FIGURE 3.9. *Exemples de sources classées automatiquement après séparation de sources par l'algorithme SOBI-RO (sources correspondant aux signaux EEG de la figure 3.10) : AO = source d'artéfacts oculaires, C = sources cérébrales, AM = sources d'artéfacts musculaires*



(a)



(b)

FIGURE 3.10. *Exemple d'EEG-HR brut bruité par des artéfacts oculaires (a) et EEG prétraité par SOBI-RO avec élimination automatique des sources d'artéfacts (b)*

3.3.3.2 Résultats de la localisation de sources électriques

Des tracés EEG-HR de 20 secondes ont été exploités (toujours chez les 7 mêmes sujets) afin d'effectuer la localisation de sources sur des signaux, après avoir mis en œuvre différents prétraitements :

- aucun prétraitement ;
- séparation de sources par la méthode SOBI-RO avec élimination automatique des sources d'artéfacts (comme décrit en 3.3.3.1) ;
- séparation de sources par la méthode FastICA avec élimination automatique des sources d'artéfacts (comme décrit en 3.3.3.1) ;
- séparation de sources par la méthode SOBI-RO avec perte minimale d'informations (sélection par un expert neurologue des sources d'artéfacts dont il est certain qu'elles ne contiennent aucune information utile et qui sont donc à éliminer du signal) ;
- séparation de sources par la méthode SOBI-RO avec conservation minimale (sélection par un expert neurologue des sources les plus informatives).

En ce qui concerne les deux derniers prétraitements, le nombre de sources éliminées pour une perte minimale était compris entre 3 et 10 (sur 64 sources), et le nombre de sources conservées pour une conservation minimale était compris entre 1 et 5.

Au total, 18 fenêtres de 20 secondes de signaux EEG ont été étudiées, comportant chacune plusieurs événements de types pointe ou onde lente (une dizaine de pointes et une trentaine d'ondes lentes ont été exploitées, notre objectif étant d'améliorer plus particulièrement la localisation des ondes lentes dont le rapport signal sur bruit est plus faible).

Afin de s'appuyer sur un critère quantitatif de comparaison, les localisations de sources ont été réalisées par les méthodes *Rotating Dipole* et *Moving Dipole* qui expriment les résultats en terme de *Goodness Of Fit* (cf. 3.1.2.1). La figure 3.11 rassemble les valeurs moyennes de *Goodness Of Fit* en considérant soit l'ensemble des événements (ondes lentes et pointes) de tous les sujets, soit l'ensemble des ondes lentes, soit l'ensemble des pointes.

Ces résultats montrent, en premier lieu, que les différents prétraitements ne dégradent pas les valeurs de *Goodness Of Fit* (à l'exception de la méthode FastICA avec classification automatique des sources d'artéfacts, lorsqu'elle est appliquée à des pointes). D'autre part, si les performances des différentes méthodes sont assez proches, la méthode SOBI-RO avec conservation minimale d'information appliquée aux ondes lentes est celle

qui produit les meilleurs résultats, améliorant de manière significative la valeur moyenne du *Goodness Of Fit* (passant de 85.5 sans prétraitement à 91.9 pour *Rotating Dipole*, et de 86.4 à 92.1 pour *Moving Dipole*). Par ailleurs, nous pouvons remarquer que les performances des deux méthodes de localisation *Rotating Dipole* et *Moving Dipole* fournissent des valeurs relativement concordantes de *Goodness Of Fit*.

Si les performances du prétraitement avec élimination automatique des sources d'artéfacts ne sont pas significativement meilleures pour l'ensemble des événements traités, cela peut s'expliquer par le fait que les portions de signaux choisies n'étaient pas par-

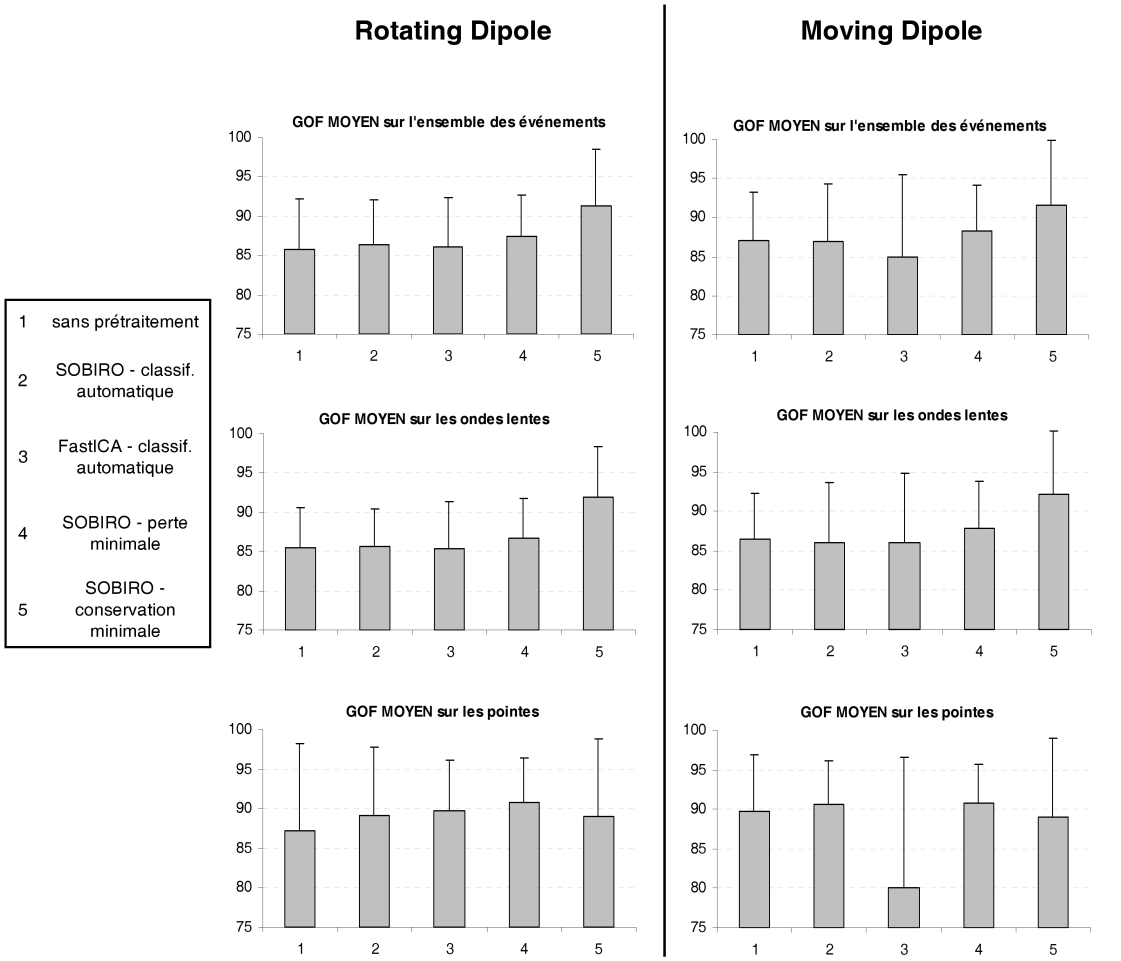


FIGURE 3.11. *Valeurs moyennes de Goodness of Fit (exprimées en pourcentage) obtenues pour les localisations de sources par les méthodes Rotating Dipole et Moving Dipole sur des pointes et des ondes lentes, en fonction du prétraitement appliqué*

ticulièrement artéfactées, puisque l'objectif était de tenter d'améliorer la localisation de sources sur des ondes lentes, de faible rapport signal sur bruit. Cependant, en appliquant la méthode de prétraitement à un exemple de signaux très artéfactés (signaux de la figure 3.10(a) qui présentent plusieurs artéfacts oculaires), le gain en terme de *Goodness Of Fit* devient conséquent, comme en atteste la table 3.8. En effet, quelle que soit la méthode de localisation de sources employée, les meilleurs résultats sont toujours obtenus par le prétraitement par SOBI-RO avec classification automatique des sources d'artéfacts, les valeurs de *Goodness Of Fit* étant améliorées de manière significative (gain d'environ 10 points dans chaque cas). Les deux autres méthodes nécessitant une sélection manuelle des sources (qui ne sont pas présentées dans la table 3.8) conduisent à des résultats intermédiaires par rapport aux deux prétraitements automatisés. Il est donc préférable d'employer l'algorithme SOBI-RO plutôt que FastICA pour le prétraitement de signaux EEG-HR sur 64 voies.

TABLE 3.8. *Valeurs de Goodness of Fit obtenues, selon le prétraitement, à partir de deux ondes lentes d'un EEG-HR artéfacté (artéfacts oculaires de la figure 3.10)*

	Rotating Dipole			**Moving Dipole**		
	sans prétraiter	SOBI-RO (classif. auto)	FastICA (classif. auto)	sans prétraiter	SOBI-RO (classif. auto)	FastICA (classif. auto)
1	84.7%	95.6%	93.1%	83.9%	96.4%	93.9%
2	71.4%	80.6%	74.5%	76%	85.6%	58.3%

3.4 Conclusion

Dans ce chapitre, cinq algorithmes de localisation de sources les plus usités par la communauté en imagerie de sources électriques ont été appliqués sur des signaux EEG-HR (64 voies) en exploitant deux types d'événements traduisant une activité épileptique : des pointes et des ondes lentes, ces dernières étant supposées liées aux zones hypométaboliques observées en TEP, comme nous l'étudierons dans le chapitre 4. Les localisations obtenues chez sept patients atteints d'épilepsies temporales ont été validées à l'aide des données cliniques apportées par l'expertise en SEEG. Il en résulte que les modèles dipolaires apportent des solutions plus pertinentes que les modèles de sources distribuées, quel que soit le type de pattern exploité. Ce résultat est concordant avec ceux obtenus

uniquement à partir de pointes critiques [Koessler *et al.*, 2010]. Les modèles dipolaires sont donc à privilégier dans les pré-études d'implantation des électrodes SEEG.

Les signaux EEG-HR de surface pouvant être perturbés par diverses sources extra-cérébrales, une méthodologie de prétraitement par séparation de sources a été mise en œuvre dans le but d'améliorer la localisation de sources électriques, en particulier pour les ondes lentes dont le rapport signal sur bruit est nettement inférieur à celui des pointes. Deux méthodes de classification ont été testées, l'une basée sur une expertise clinique, et la seconde s'appuyant sur une méthode de classification automatique. Les performances du prétraitement en matière de localisation de sources ont été évaluées par un critère quantitatif, le *Goodness Of Fit*, qui est une mesure de l'adéquation entre le modèle de propagation électrique et les signaux EEG mesurés en surface. Ainsi, la méthode de prétraitement par SOBI-RO avec sélection par un expert neurologue des sources les plus informatives (conservation minimale) s'avère la plus performante pour la localisation de sources d'ondes lentes. Par ailleurs, afin de passer outre la sélection des sources à conserver dans le signal, une classification automatique des sources, qui avait été précédemment développée pour de l'EEG sur 24 voies, a été appliquée à des signaux EEG-HR sur 64 voies, dans le but d'éliminer du signal les sources d'artéfacts. Si l'apport de cette méthode demeure limité pour le prétraitement de signaux peu artéfactés, elle est particulièrement efficace pour prétraiter des signaux fortement bruités, offrant des gains notables en terme de *Goodness Of Fit* pour les méthodes dipolaires.

4

Étude multimodale TEP - EEG-HR

La TEP au FDG apparaît comme une méthode d'imagerie particulièrement sensible à la localisation du foyer épileptogène en dehors des crises. Différentes études montrent des anomalies du métabolisme glucidique cérébral au moyen de la TEP au FDG [Merlet *et al.*, 1996], et ont montré une diminution intercritique de la consommation cérébrale de glucose dans 60 à 80% des épilepsies partielles [Spencer, 1994; Mauguière et Ryvlin, 1996; Duncan, 1997]. Ces pourcentages fluctuent toutefois selon l'existence ou non d'anomalies sur l'IRM, selon le type d'épilepsie et selon le type d'analyse (visuelle ou quantitative). La TEP apparaît donc, après l'EEG, comme l'une des méthodes les plus sensibles dans l'exploration des épilepsies du lobe temporal. Cependant, les anomalies hypométaboliques observées sur les images de TEP au FDG sont dans la majorité des cas très étendues et couvrent une partie importante du lobe temporal, incluant aussi bien les structures internes (gyrus parahippocampique, hippocampe et amygdale) que le néocortex externe. Dans les épilepsies temporales internes, selon la valeur du seuillage appliqué, la zone d'hypométabolisme dépasse souvent la zone lésionnelle. Par conséquent, si l'hypométabolisme glucidique semble contenir le foyer épileptique, il n'a pas une valeur localisatrice très précise (voir chapitre 2). D'où l'intérêt d'une approche multimodale avec l'utilisation conjointe des informations de localisation apportées par l'EEG-HR.

Les signaux électrophysiologiques EEG, qui sont mesurés sur la surface du scalp, résultent de la propagation physique de signaux générés par des populations de neurones cérébraux. Les signaux de différents générateurs se mélangent et sont atténués en fonction de la distance et de la résistivité des milieux traversés. Il en résulte que la localisation sur une ou plusieurs électrodes d'un événement électrique d'intérêt (comme une pointe

intercritique ou une décharge critique) n'indique pas directement la localisation des populations de neurones cérébraux qui l'ont généré. Il est donc nécessaire de résoudre le problème inverse pour en déduire la position et l'orientation des générateurs dans le volume de tête en fonction des potentiels mesurés à la surface, comme cela a été vu dans le chapitre 3. Ces méthodes de localisation de sources ont été d'abord appliquées aux évènements intercritiques de grande amplitude et de courte durée (une centaine de millisecondes) car ils présentent de bons rapports signal sur bruit. La précision et les limites de ces méthodes ont été évaluées et validées dans l'étude de la zone irritative (c'est-à-dire de la zone cérébrale qui génère les pointes intercritiques) ayant une origine frontale et temporale [Bartolomei *et al.*, 2004; Gavaret *et al.*, 2006]. En ce qui concerne les épilepsies du lobe temporal, la présence de pointes intercritiques en surface reflète toujours l'implication d'une large surface corticale [Cosandier-Rimele *et al.*, 2007]. Ainsi en cas de distribution médio-latérale ou latérale des pointes, l'EEG-HR permet la localisation du contingent latéral des pointes et la définition de leurs extensions [Gavaret *et al.*, 2006]. Toutefois l'étendue de la zone irritative délimitée par l'EEG-HR peut être sous-estimée lorsque la zone irritative définie *a posteriori* par la SEEG est complexe et distribuée entre la face médiale et la face latérale du lobe frontal.

L'objectif de ce chapitre est donc de disposer dans le même repère anatomique de l'IRM les résultats de la détection des anomalies métaboliques, et plus particulièrement de l'hypométabolisme, avec les localisations obtenues en résolutions de problèmes inverses à partir de pointes ou d'ondes lentes en EEG-HR. Notre hypothèse est que les informations données par ces deux techniques sont très complémentaires [Person *et al.*, 2010a], du fait de leur nature très différente. Dans un premier temps, la méthodologie de cette représentation des résultats dans le référentiel de l'IRM est présentée. Dans un second temps, une comparaison quantitative des résultats issus des deux modalités TEP et EEG-HR (c'est-à-dire les zones hypométaboliques d'une part, et les résultats de la localisation de sources à partir des signaux EEG-HR d'autre part) est développée.

4.1 Recalage multimodal

Les résultats de la localisation de sources en EEG-HR sont obtenus dans un référentiel défini à partir de l'IRM du patient, alors que les zones hypométaboliques sont détectées dans son image TEP. Un recalage est donc nécessaire pour mettre en correspondance ces données multimodales.

4.1.1 Stratégie de recalage

Dans le cadre d'un bilan préchirurgical, il est nécessaire d'identifier le volume pathologique par rapport à l'anatomie individuelle de chaque patient, plutôt que de se limiter à une représentation dans un espace cérébral standardisé. L'IRM est une technique d'imagerie indispensable pour l'identification anatomique précise de la localisation et de l'étendue du volume pathologique. C'est donc l'IRM de chaque patient que nous choisissons comme référentiel pour la représentation multimodale des données de TEP et d'EEG-HR.

Par rapport aux images anatomiques d'IRM, les images de TEP ont une résolution spatiale plus faible et les données sont intrinsèquement plus bruitées. De plus, les images TEP étudiées provenant de sujets pathologiques, la présence de singularités risque de compliquer le recalage entre TEP et IRM, la fonction d'optimisation n'étant pas convexe [Wells *et al.*, 1996].

Or, les images TEP étudiées sont acquises au moyen d'une caméra hybride TEP-CT (le CT servant en pratique à établir une carte d'atténuation pour la reconstruction des images TEP), les images de tomodensitométrie peuvent être exploitées pour effectuer le recalage avec l'IRM, la TEP et le CT étant de fait recalés à l'acquisition. Les deux modalités IRM et CT produisent toutes deux des images anatomiques : elles ont des structures homologues qui permettent le recalage, alors que les images fonctionnelles de TEP sont affectées par la présence de régions hypométaboliques chez les patients épileptiques. En outre, une comparaison de plusieurs techniques de recalages effectuée par West [West *et al.*, 1997] montre que la précision du recalage impliquant le CT est meilleure que celle du recalage impliquant la TEP.

La procédure de traitement des données (figure 4.1, déjà présentée dans le chapitre 1 : figure 1.10) consiste donc à mener en parallèle les études des modalités EEG-HR et TEP, qui aboutissent respectivement à des résultats dans les référentiels de l'IRM et de la TEP de chaque patient. Ceci nécessite notamment d'appliquer les transformations inverses de la normalisation spatiale à la carte statistique des voxels hypométaboliques détectés dans la TEP normalisée, afin d'obtenir les voxels hypométaboliques dans l'espace de la TEP individuelle (non normalisée) du patient. Finalement, les transformations de recalage du CT vers l'IRM sont appliquées à l'image 3D des voxels hypométaboliques de la TEP, ce qui amène cette dernière dans le référentiel de l'IRM, puisque TEP et CT étaient déjà recalés (à l'acquisition). La procédure conduit ainsi à une représentation multimodale des données TEP et EEG-HR dans le repère de l'IRM.

Dans cette procédure, seul le recalage CT - IRM est à définir. Cette transformation consiste à effectuer un recalage rigide, constitué uniquement de rotations et de translations. Cette procédure est fondamentale pour l'alignement des images multimodales intra-patient. En particulier, elle est appropriée pour des objets rigides, la tête humaine en est un exemple typique du fait de la structure osseuse du crâne.

Pour les recalages intra-modalités, il existe des méthodes qui exploitent la différence d'intensité des voxels appartenant à une région d'intérêt, en émettant l'hypothèse selon laquelle les intensités des images à recaler sont linéairement corrélées. Cette condition ne peut pas réellement être satisfaite dans le cas d'un recalage inter-modalité étant données les différentes natures des images à recaler. Ainsi, un critère provenant de la théorie de l'information, l'information mutuelle (ou entropie relative), a été mis en œuvre pour le recalage inter-modalité, afin de n'avoir aucune hypothèse à émettre quant à la relation pouvant exister entre les contenus des images issues de différentes modalités. L'information mutuelle est un critère de similarité flexible et robuste par rapport aux différents critères exploités dans les autres méthodes iconiques, tels que le coefficient de corrélation par exemple [Wells *et al.*, 1996; Viola et Wells, 1997; Studholme *et al.*, 1997; Hutton et Braun, 2003]. L'information mutuelle mesure la dépendance statistique entre

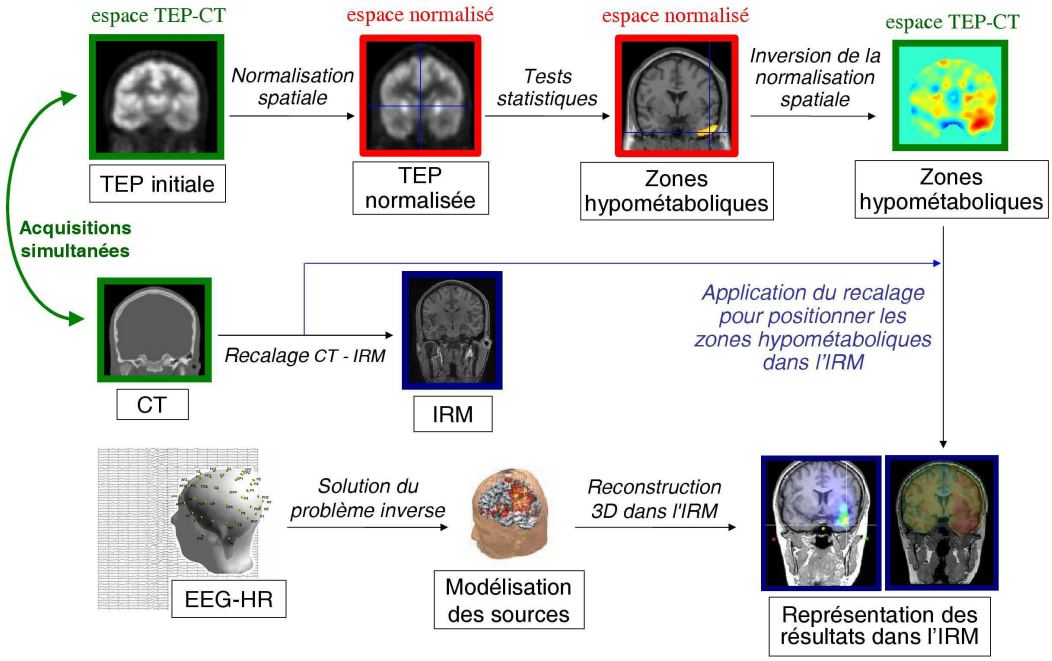


FIGURE 4.1. *Procédure de traitement multimodal des données TEP et EEG-HR*

deux variables aléatoires, ou autrement dit la quantité d'informations qu'une variable contient à propos de l'autre. Ainsi, l'information mutuelle des valeurs d'intensités des images est maximale si celles-ci sont géométriquement alignées. Parce qu'aucune hypothèse n'est émise concernant la nature de la relation entre les intensités des images des deux modalités, ce critère est très général et robuste, et peut donc être appliqué de manière automatique, dans diverses applications. Dans notre contexte de recalage CT - IRM, nous avons donc exploité une méthode utilisant comme critère l'information mutuelle [Collignon *et al.*, 1995].

4.1.2 L'information mutuelle

Le principe de l'information mutuelle exploite le fait que la dépendance entre deux variables aléatoires A et B, de distributions marginales $p_A(a)$ et $p_B(b)$, et de distribution conjointe $p_{AB}(a,b)$, est maximale si celles-ci sont liées par une transformation T telle que :

$$p_A(a) = p_B(T(a)) = p_{AB}(a, T(a)) \tag{4.1}$$

($p_A(a)$ est la probabilité qu'un voxel particulier de l'image A ait la valeur a, et $p_{AB}(a,b)$ est la probabilité qu'un voxel particulier ait la valeur a dans l'image A et b dans l'image B).

L'information mutuelle $I(A,B)$ mesure le degré de dépendance entre A et B en calculant la distance entre la distribution conjointe $p_{AB}(a,b)$ et la distribution associée au cas de totale indépendance $p_A(a) \cdot p_B(B)$, au moyen de la divergence de Kullback-Leibler [Maes *et al.*, 1997] :

$$I(A,B) = \sum_{a,b} p_{AB}(a,b) \cdot log\left(\frac{p_{AB}(a,b)}{p_A(a) \cdot p_B(B)}\right) \tag{4.2}$$

L'entropie $H(A)$ est définie par :

$$H(A) = -\sum_{a \in A} p_A(a) \cdot log\left(p_A(a)\right) \tag{4.3}$$

L'information mutuelle est donc liée à l'entropie par la relation :

$$I(A,B) = H(A) + H(B) - H(A,B) = H(A) - H(A|B) = H(B) - H(B|A) \tag{4.4}$$

L'entropie $H(A)$ est une mesure de la quantité d'incertitude sur la variable aléatoire A, alors que $H(A|B)$ est la quantité d'incertitude demeurant dans A sachant B. Par conséquent, $I(A,B)$ est la réduction de l'incertitude de la variable aléatoire A par

la connaissance d'une autre variable aléatoire B, ou de manière équivalente, la quantité d'informations que B contient à propos de A.

Les images sont ainsi géométriquement alignées par la transformation $\hat{T}$ pour laquelle $I(A, T(B))$ est maximale :

$$\hat{T} = \arg\max_{T} I(A, T(B)) \tag{4.5}$$

En pratique, l'information mutuelle est calculée à partir de l'histogramme conjoint, qui est un outil permettant de mesurer la dispersion entre les images. L'histogramme conjoint $h(a, b)$ représente le nombre de voxels d'intensité a de l'image A dont les coordonnées x correspondent à un voxel d'intensité b dans l'image B :

$$h(a, b) = Card\{x \mid A(x) = a \wedge B(x) = b\} \tag{4.6}$$

L'information mutuelle est obtenue à partir de l'équation (4.2) et des relations suivantes :

$$p_{AB}(a, b) = \frac{h(a, b)}{\sum_{x,y} h(x, y)} \tag{4.7}$$

$$p_A(a) = \sum_{y} p_{AB}(a, y) \tag{4.8}$$

$$p_B(b) = \sum_{x} p_{AB}(x, b) \tag{4.9}$$

Le recalage rigide CT - IRM permet ainsi de positionner dans le référentiel de l'IRM de chaque patient les zones hypométaboliques détectées en TEP : les figures 4.2 à 4.8 représentent les zones hypométaboliques, recalées par rapport à leur IRM, des 7 patients étudiés dans le chapitre 3. Ces zones avaient été obtenues après une normalisation spatiale Block-Matching des images TEP, puis une comparaison effectuée par une ANCOVA (avec l'âge comme covariable) par rapport au groupe de 57 sujets normaux [4], et enfin une inversion de la normalisation spatiale appliquée aux zones hypométaboliques détectées.

4. Afin de ne pas trop restreindre le nombre de sujets de la population normale, tous les sujets ont été exploités quel que soit leur âge, bien qu'il ait été montré que celui-ci avait une influence notable sur les images de TEP. En effet, les patients épileptiques étudiés étaient relativement jeunes alors que la population de la base de données normale était plus âgée : nous avons donc privilégié le fait de conserver un grand nombre de sujets normaux plutôt que de n'en exploiter qu'un faible nombre appartenant à une même tranche d'âge.

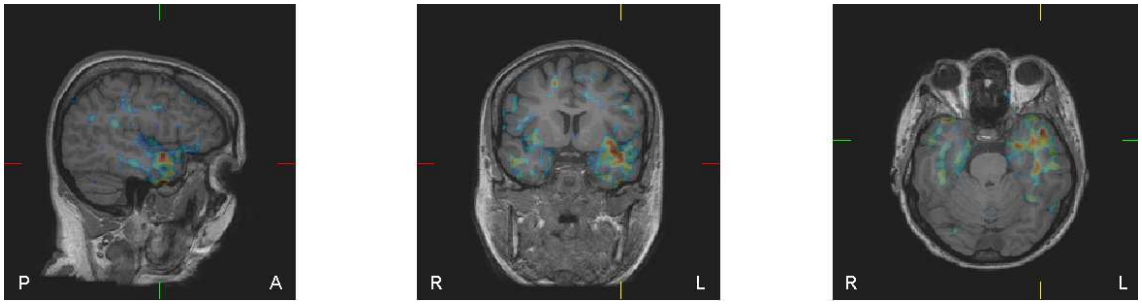


FIGURE 4.2. *Zones hypométaboliques détectées en TEP (T-scores obtenus par comparaison à la base de données de 57 sujets normaux) pour le patient 1 (épilepsie temporale gauche) affichées par rapport à l'IRM, après application du recalage CT-IRM*

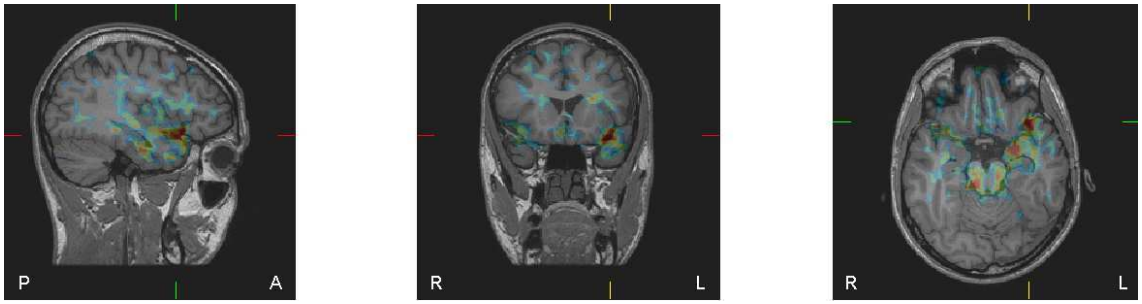


FIGURE 4.3. *Zones hypométaboliques détectées en TEP (T-scores obtenus par comparaison à la base de données de 57 sujets normaux) pour le patient 2 (épilepsie temporale gauche) affichées par rapport à l'IRM, après application du recalage CT-IRM*

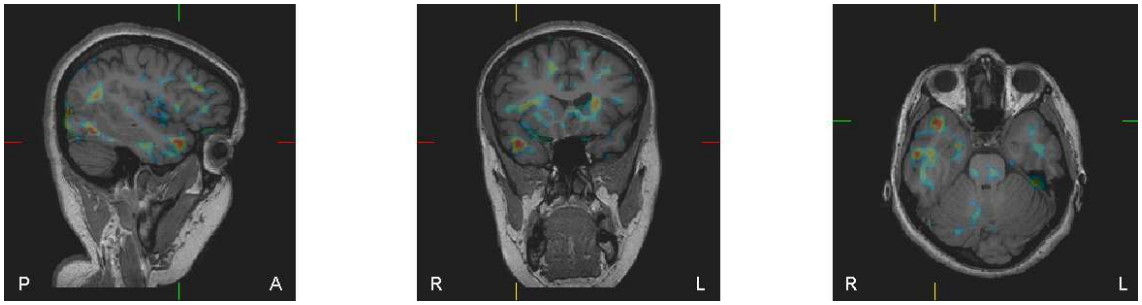


FIGURE 4.4. *Zones hypométaboliques détectées en TEP (T-scores obtenus par comparaison à la base de données de 57 sujets normaux) pour le patient 3 (épilepsie temporale droite) affichées par rapport à l'IRM, après application du recalage CT-IRM*

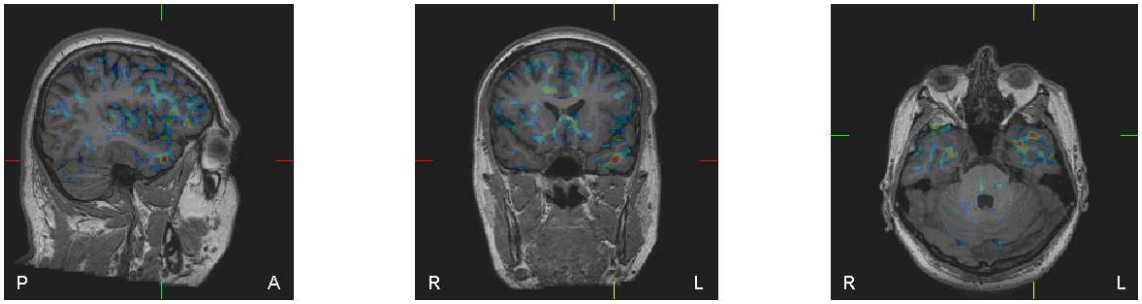


FIGURE 4.5. *Zones hypométaboliques détectées en TEP (T-scores obtenus par comparaison à la base de données de 57 sujets normaux) pour le patient 4 (épilepsie temporale gauche) affichées par rapport à l'IRM, après application du recalage CT-IRM*

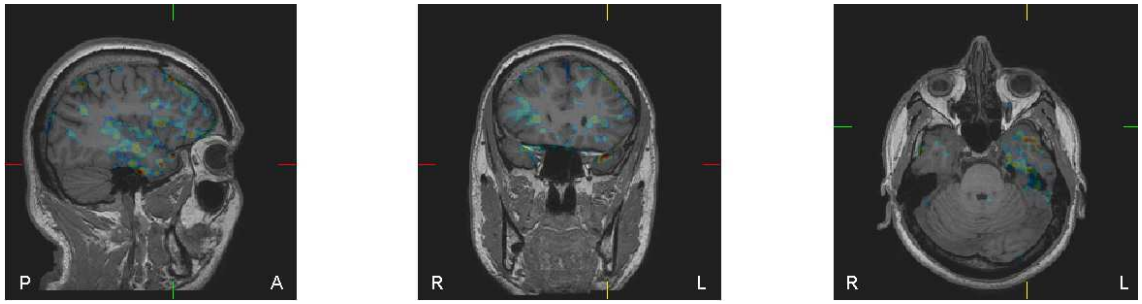


FIGURE 4.6. *Zones hypométaboliques détectées en TEP (T-scores obtenus par comparaison à la base de données de 57 sujets normaux) pour le patient 5 (épilepsie temporale gauche) affichées par rapport à l'IRM, après application du recalage CT-IRM*

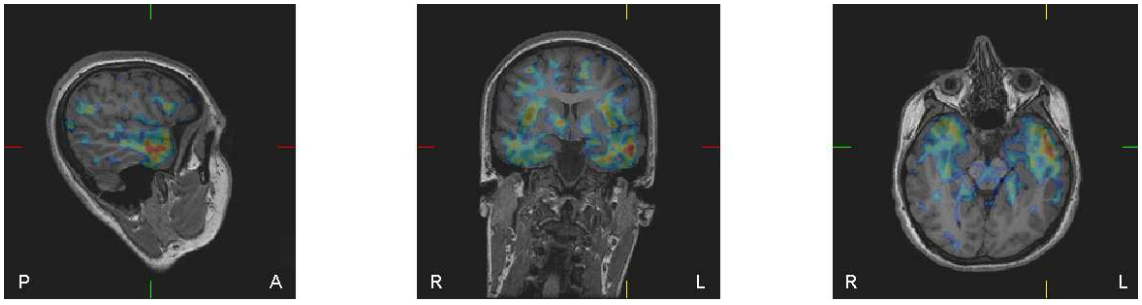


FIGURE 4.7. *Zones hypométaboliques détectées en TEP (T-scores obtenus par comparaison à la base de données de 57 sujets normaux) pour le patient 6 (épilepsie temporale bilatérale) affichées par rapport à l'IRM, après application du recalage CT-IRM*

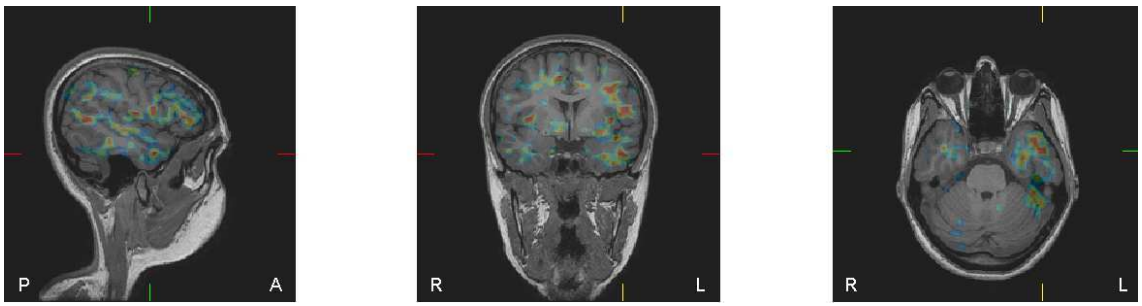


FIGURE 4.8. *Zones hypométaboliques détectées en TEP (T-scores obtenus par comparaison à la base de données de 57 sujets normaux) pour le patient 7 (épilepsie temporale bilatérale) affichées par rapport à l'IRM, après application du recalage CT-IRM*

4.2 Hypométabolisme en TEP et localisation de sources en EEG-HR

Les cartes d'hypométabolismes et les résultats de localisations de sources obtenus chez les 7 sujets étudiés dans le chapitre 3 se trouvent finalement dans le même référentiel défini par l'IRM propre à chaque individu, il est alors possible de comparer les informations apportées par les deux modalités TEP et EEG-HR.

4.2.1 Modèles de sources dipolaires

Les modèles de sources dipolaires exploités dans le chapitre 3 ont conduit, pour chaque événement étudié, à la localisation d'un dipôle électrique, dont la position peut être comparée à l'hypométabolisme détecté en TEP. Pour cela, des clusters d'hypométabolisme d'intérêt (supposés liés aux zones épileptogènes) ont tout d'abord été sélectionnés par une analyse visuelle effectuée par un expert neurologue, en utilisant deux valeurs de seuils statistiques couramment usités en pratique clinique ($p \leq 0.05$ et $p \leq 0.01$), ce qui a permis de déterminer entre 1 à 5 clusters selon le patient et le seuil considérés. Des mesures de distances ont ensuite été réalisées entre le barycentre de chacun de ces clusters et chaque dipôle électrique dont la localisation avait été validée par la SEEG (cf. **Annexe**). Le choix d'effectuer la mesure de distance par rapport au barycentre s'explique par le fait que la position de celui-ci est supposée demeurer relativement stable quel que soit le seuil statistique utilisé, alors que, la taille d'un cluster étant dépendante de ce choix de seuil, la distance par rapport au plus proche voxel du cluster ne serait alors pas pertinente,

car trop variable en fonction du seuil. Les tables 4.1 à 4.7 présentent les distances minimales (distances aux barycentres des clusters les plus proches) obtenues pour chaque événement (pointe ou onde lente) et pour chaque patient (en indiquant dans chaque cas le cluster le plus proche), ainsi que le nombre de dipôles électriques localisés à l'intérieur des clusters d'hypométabolisme.

Pour le patient 1 (épilepsie temporale gauche), 1 cluster d'hypométabolisme a été sélectionné par l'expert neurologue pour $p \leq 0.05$, et 4 clusters pour $p \leq 0.01$ (tous les clusters se trouvant dans le lobe temporal gauche). Aucune des sources électriques localisées par une méthode dipolaire, que ce soit sur des pointes ou sur des ondes lentes, n'appartient à l'un de ces clusters. Les sources électriques obtenues par les différentes méthodes dipolaires à partir d'ondes lentes sont, en moyenne, plus proches des barycentres des clusters d'hypométabolisme que celles obtenues à partir de pointes.

Pour le patient 2 (épilepsie temporale gauche), 1 cluster d'hypométabolisme a été retenu par l'expert pour $p \leq 0.05$, et 1 cluster pour $p \leq 0.01$ (tous les clusters se trouvant dans le lobe temporal gauche). La méthode *Rotating Dipole* localise une seule source électrique à l'intérieur d'un cluster (sur une pointe pour $p \leq 0.05$), *Moving Dipole* localise 2 sources à l'intérieur des clusters pour $p \leq 0.05$ et 1 pour $p \leq 0.01$ (toujours sur des pointes), et aucune des sources localisées par la méthode MUSIC n'appartient à l'un de ces clusters. Les sources électriques obtenues par les différentes méthodes dipolaires à partir de pointes sont, en moyenne, plus proches des barycentres des clusters d'hypométabolisme que celles obtenues à partir d'ondes lentes.

Pour le patient 3 (épilepsie temporale droite), 4 clusters d'hypométabolisme ont été retenus pour $p \leq 0.05$, et 5 clusters pour $p \leq 0.01$ (tous les clusters se trouvant dans le lobe temporal droit). La méthode MUSIC localise les sources de deux ondes lentes à l'intérieur de ces clusters pour $p \leq 0.05$, aucune autre source n'est localisée à l'intérieur d'un cluster d'hypométabolisme par les différentes méthodes de localisation. Les sources électriques obtenues par les différentes méthodes dipolaires à partir d'ondes lentes sont, dans l'ensemble, plus proches des barycentres des clusters d'hypométabolisme que celles obtenues à partir de pointes, même si ces dernières sont également très proches.

Pour le patient 4 (épilepsie temporale gauche), 1 cluster d'hypométabolisme a été retenu pour $p \leq 0.05$, et 2 clusters pour $p \leq 0.01$ (tous les clusters se trouvant dans le lobe temporal gauche). La méthode *Rotating Dipole* localise une seule source électrique à l'intérieur d'un cluster (sur une pointe pour $p \leq 0.05$), aucune autre source n'est localisée à l'intérieur d'un cluster d'hypométabolisme par les différentes méthodes de localisation.

Que ce soit à partir d'ondes lentes ou de pointes, les sources électriques obtenues par les différentes méthodes dipolaires sont en moyenne relativement proches des barycentres des clusters d'hypométabolisme.

Pour le patient 5 (épilepsie temporale gauche), 1 cluster d'hypométabolisme a été retenu pour $p \leq 0.05$, et 1 cluster pour $p \leq 0.01$ (tous les clusters se trouvant dans le lobe temporal gauche). Aucune des sources électriques localisées par une méthode dipolaire, que ce soit sur des pointes ou sur des ondes lentes, n'appartient à l'un de ces clusters. Avec les méthodes *Moving Dipole* et *MUSIC*, les sources électriques obtenues à partir d'ondes lentes sont en moyenne plus proches des barycentres des clusters d'hypométabolisme que celles obtenues à partir de pointes, et sont quasiment aussi proches, que ce soit à partir de pointes ou d'ondes lentes, avec la méthode *Rotating Dipole*.

Pour le patient 6 (épilepsie temporale bilatérale), 1 cluster d'hypométabolisme (relativement volumineux, s'étendant du lobe temporal droit au lobe temporal gauche) a été sélectionné par l'expert neurologue pour $p \leq 0.05$, et 2 clusters (1 dans le lobe temporal gauche et 1 dans le lobe temporal droit) pour $p \leq 0.01$. Parmi les sources de pointes droites, deux sont localisées dans un cluster par les méthodes *Rotating Dipole* et *MUSIC* (pour $p \leq 0.05$ et pour $p \leq 0.01$), et une seule par la méthode *Moving Dipole* pour $p \leq 0.05$. Aucune des sources de pointes gauches n'est localisée à l'intérieur de l'un des clusters d'hypométabolisme. En ce qui concerne les ondes lentes (gauches), seule la méthode *Moving Dipole* localise une source électrique à l'intérieur d'un cluster (pour $p \leq 0.05$ et pour $p \leq 0.01$). Cependant, la comparaison par rapport au cluster obtenu pour $p \leq 0.05$ présente un intérêt limité étant donné l'importance de son volume (116 cm^3) et sa localisation (à la fois temporale droite et gauche) : la position de son barycentre n'est pas informative. Pour $p \leq 0.01$, les sources obtenues à partir des ondes lentes (générées exclusivement dans le lobe temporal gauche) sont globalement plus proches du cluster hypométabolique retenu dans le lobe temporal gauche, en comparaison avec les sources de pointes gauches. Les sources électriques de pointes droites sont quant à elles très proches du cluster retenu dans le lobe temporal droit.

Pour le patient 7 (épilepsie temporale bilatérale), 3 clusters d'hypométabolisme (1 dans le lobe temporal gauche et 2 dans le lobe temporal droit) ont été retenus pour le seuil $p \leq 0.05$. Aucun cluster ne résiste au seuillage correspondant à $p \leq 0.01$, et aucune des sources électriques localisées par une méthode dipolaire, que ce soit sur des pointes ou sur des ondes lentes, n'appartient à l'un des clusters pour $p \leq 0.05$. Les pointes exploitées chez ce patient étant générées dans le lobe temporal droit alors que les ondes lentes proviennent du lobe temporal gauche, chacun de ces deux types d'événements est lié à

un cluster d'hypométabolisme différent.

Au final, très peu de sources sont localisées à l'intérieur d'un cluster hypométabolique d'intérêt, mais elles sont situées relativement proches de ces clusters, car même si les distances obtenues peuvent parfois sembler importantes, il ne faut pas oublier qu'elles ont été calculées par rapport aux barycentres des clusters, ce qui n'est pas toujours représentatif de l'éloignement réel par rapport aux zones pathologiques recherchées. Par exemple, pour le patient 2, la source de la pointe n°5, localisée par la méthode *Moving Dipole* à 25 mm du barycentre du cluster pour $p \leq 0.05$, et à 13.7 mm pour $p \leq 0.01$, appartient au cluster dans les deux cas. Quels que soient les patients de 1 à 5, les distances calculées entre barycentres et clusters sont relativement :

- stables au regard des écarts-types calculés,
- significatives car aucune valeur obtenue n'est aberrante,
- cohérentes en fonction du seuillage de la cartographie issue de l'imagerie TEP et des méthodes de localisation de sources électriques.

Les deux derniers patients sont bitemporaux, les remarques précédentes sont également valables, toutefois il est à souligner que si les pointes peuvent être générées par des sources localisées des deux côtés, les ondes lentes sont toutes générées du même côté. Nous avons choisi deux seuils sur les valeurs des tests en TEP comme le fait l'expert. De fait, pour le seuil le plus haut ($p \leq 0.05$), les localisations de sources sont toujours les plus proches d'un cluster unique pour chaque patient, ce qui n'est pas le cas pour un seuil de ($p \leq 0.01$). Ces résultats étaient attendus : en effet, étant donnée la structure non régulière au sens large des fonctions tests pour $p \leq 0.01$ (figure 4.9(a)), les localisations se rapprochent alors des clusters contenant les maxima locaux qui sont des sous-ensembles des clusters pour $p \leq 0.05$. Le fait de mesurer le positionnement vis-à-vis du barycentre des clusters ne fait pas apparaître de rapprochement des localisations en passant d'un seuil $p \leq 0.05$ à un seuil $p \leq 0.01$, toutefois les localisations sont plus souvent incluses dans les clusters TEP pour $p \leq 0.05$. Il est difficile de conclure sur les méthodes de localisation, car, après validation de l'expert, elles sont toutes assez proches l'une de l'autre et des barycentres de clusters significatifs.

Après un certain nombre de précautions prises telles que les différentes validations d'experts, l'exploitation des résultats produits par l'imagerie de sources distribuées doit ainsi permettre d'apporter des informations complémentaires concernant les relations existantes entre les volumes d'hypométabolisme détectés en TEP et la localisation des sources électriques génératrices d'activités épileptiques.

TABLE 4.1. *Distances entre les sources dipolaires estimées (validées par la SEEG) et les barycentres des clusters hypométaboliques détectés les plus proches pour le patient 1 (épilepsie temporale gauche)*

POINTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° pointe	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1	27.3 mm	25.2 mm	27.3 mm	26.6 mm	25.5 mm	12.7 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
ONDES LENTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° onde lente	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1	30.8 mm	31.4 mm	30.1 mm	29.4 mm	29.3 mm	31.0 mm
2	32.9 mm	25.4 mm	28.8 mm	25.5 mm	24.8 mm	13.2 mm
3	29.2 mm	17.2 mm	26.1 mm	16.5 mm	25.5 mm	19.2 mm
4	26.2 mm	17.3 mm	28.0 mm	17.9 mm	25.5 mm	12.7 mm
5	40.9 mm	41.3 mm	48.0 mm	42.9 mm	**x**	**x**
6	29.9 mm	28.0 mm	31.1 mm	32.6 mm	25.6 mm	24.7 mm
MOYENNE	31.6 mm	26.8 mm	32.0 mm	27.5 mm	26.1 mm	20.2 mm
ÉCART-TYPE	5.0 mm	9.1 mm	8.0 mm	9.8 mm	1.8 mm	7.8 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/6	0/6	0/6	0/6	0/5	0/5

cluster 1 ($p \leq 0.05$) : 11.575 cm^3

cluster 1 ($p \leq 0.01$) : 1.509 cm^3
cluster 2 ($p \leq 0.01$) : 0.077 cm^3
cluster 3 ($p \leq 0.01$) : 0.019 cm^3

x : localisation de source non validée par la SEEG

TABLE 4.2. *Distances entre les sources dipolaires estimées (validées par la SEEG) et les barycentres des clusters hypométaboliques détectés les plus proches pour le patient 2 (épilepsie temporale gauche)*

POINTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° pointe	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1	9.9 mm	24.5 mm	33.8 mm	29.7 mm	19.1 mm	21.9 mm
2	31.1 mm	34.7 mm	39.4 mm	26.6 mm	34.6 mm	29.5 mm
3	**x**	**x**	**x**	**x**	33.2 mm	24.4 mm
4	37.0 mm	21.7 mm	22.6 mm	7.7 mm	27.6 mm	20.7 mm
5	23.8 mm	11.2 mm	25.0 mm	13.7 mm	33.2 mm	24.4 mm
MOYENNE	25.5 mm	23.0 mm	30.2 mm	19.4 mm	29.6 mm	24.2 mm
ÉCART-TYPE	11.7 mm	9.6 mm	7.8 mm	10.4 mm	6.4 mm	3.4 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	1/4	0/4	2/4	1/4	0/5	0/5
ONDES LENTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° onde lente	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1	25.8 mm	31.2 mm	31.4 mm	29.5 mm	30.5 mm	26.1 mm
2	33.5 mm	34.4 mm	36.2 mm	39.7 mm	**x**	**x**
3	42.9 mm	53.0 mm	46.7 mm	59.2 mm	43.5 mm	54.5 mm
4	34.0 mm	33.0 mm	39.5 mm	28.9 mm	41.4 mm	32.6 mm
5	32.6 mm	8.9 mm	45.1 mm	21.6 mm	29.6 mm	37.0 mm
6	39.3 mm	24.3 mm	**x**	**x**	36.0 mm	21.5 mm
MOYENNE	34.7 mm	30.8 mm	39.8 mm	35.8 mm	36.2 mm	34.3 mm
ÉCART-TYPE	5.9 mm	14.4 mm	6.3 mm	14.6 mm	6.3 mm	12.8 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/6	0/6	0/5	0/5	0/5	0/5

cluster 1 ($p \leq 0.05$) : 62.963 cm^3 cluster 1 ($p \leq 0.01$) : 11.392 cm^3

x : localisation de source non validée par la SEEG

TABLE 4.3. *Distances entre les sources dipolaires estimées (validées par la SEEG) et les barycentres des clusters hypométaboliques détectés les plus proches pour le patient 3 (épilepsie temporale droite)*

POINTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° pointe	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1	**x**	**x**	**x**	**x**	29.3 mm	21.0 mm
2	**x**	**x**	**x**	**x**	16.7 mm	12.2 mm
4	23.3 mm	19.0 mm	20.1 mm	17.1 mm	19.2 mm	15.8 mm
5	18.6 mm	18.1 mm	**x**	**x**	**x**	**x**
MOYENNE	20.9 mm	18.5 mm	20.1 mm	17.1 mm	19.2 mm	15.8 mm
ÉCART-TYPE	3.3 mm	0.6 mm	x	x	6.7 mm	4.4 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/2	0/2	0/1	0/1	0/3	0/3

ONDES LENTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° onde lente	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1	14.3 mm	14.1 mm	17.2 mm	17.0 mm	16.1 mm	16.0 mm
2	15.0 mm	14.7 mm	18.6 mm	10.5 mm	10.8 mm	12.3 mm
3	10.5 mm	12.3 mm	14.8 mm	8.8 mm	9.4 mm	15.4 mm
4	27.3 mm	16.6 mm	41.8 mm	32.8 mm	32.4 mm	21.7 mm
5	25.8 mm	10.1 mm	18.6 mm	10.5 mm	6.9 mm	7.1 mm
6	12.4 mm	12.5 mm	17.1 mm	17.0 mm	9.9 mm	9.3 mm
7	**x**	**x**	21.1 mm	23.6 mm	**x**	**x**
8	10.4 mm	12.7 mm	17.3 mm	20.3 mm	14.8 mm	12.0 mm
MOYENNE	16.5 mm	13.3 mm	20.8 mm	17.6 mm	14.3 mm	13.4 mm
ÉCART-TYPE	7.1 mm	2.1 mm	8.7 mm	8.0 mm	8.6 mm	4.8 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/7	0/7	0/8	0/8	2/7	0/7

cluster 1 ($p \leq 0.05$) : 2.340 cm^3
cluster 2 ($p \leq 0.05$) : 10.581 cm^3
cluster 3 ($p \leq 0.05$) : 2.301 cm^3
cluster 4 ($p \leq 0.05$) : 4.688 cm^3

cluster 1 ($p \leq 0.01$) : 0.516 cm^3
cluster 2 ($p \leq 0.01$) : 0.493 cm^3
cluster 3 ($p \leq 0.01$) : 0.030 cm^3

x : localisation de source non validée par la SEEG

TABLE 4.4. *Distances entre les sources dipolaires estimées (validées par la SEEG) et les barycentres des clusters hypométaboliques détectés les plus proches pour le patient 4 (épilepsie temporale gauche)*

POINTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° pointe	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1	33.8 mm	30.9 mm	**x**	**x**	**x**	**x**
2	30.4 mm	22.6 mm	29.1 mm	19.6 mm	**x**	**x**
3	9.0 mm	15.3 mm	12.2 mm	16.8 mm	**x**	**x**
4	14.6 mm	6.0 mm	23.8 mm	15.1 mm	8.9 mm	9.5 mm
5	30.2 mm	22.1 mm	**x**	**x**	35.2 mm	32.7 mm
6	1.2 mm	10.8 mm	23.2 mm	14.4 mm	8.9 mm	9.5 mm
MOYENNE	19.9 mm	17.9 mm	22.1 mm	16.5 mm	17.6 mm	17.2 mm
ÉCART-TYPE	13.5 mm	9.0 mm	7.1 mm	2.3 mm	15.2 mm	13.4 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	1/6	0/6	0/4	0/4	0/3	0/3
ONDES LENTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° onde lente	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1	21.7 mm	11.4 mm	27.9 mm	18.0 mm	18.7 mm	11.9 mm
2	9.0 mm	12.1 mm	4.5 mm	8.4 mm	15.7 mm	17.4 mm
3	32.6 mm	24.9 mm	36.0 mm	27.5 mm	32.2 mm	24.0 mm
4	37.9 mm	27.4 mm	**x**	**x**	**x**	**x**
6	19.3 mm	9.4 mm	27.9 mm	18.0 mm	18.7 mm	11.9 mm
7	16.9 mm	18.9 mm	15.2 mm	20.1 mm	22.4 mm	20.4 mm
MOYENNE	22.9 mm	17.3 mm	22.3 mm	18.4 mm	21.5 mm	11.9 mm
ÉCART-TYPE	10.6 mm	7.6 mm	12.4 mm	6.8 mm	6.4 mm	5.3 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/6	0/6	0/5	0/5	0/5	0/5

cluster 1 ($p \leq 0.05$) : 4.924 cm^3

cluster 1 ($p \leq 0.01$) : 0.389 cm^3

cluster 2 ($p \leq 0.01$) : 0.742 cm^3

x : localisation de source non validée par la SEEG

TABLE 4.5. *Distances entre les sources dipolaires estimées (validées par la SEEG) et les barycentres des clusters hypométaboliques détectés les plus proches pour le patient 5 (épilepsie temporale gauche)*

POINTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° pointe	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1	33.2 mm	35.0 mm	27.3 mm	30.0 mm	30.0 mm	32.9 mm
3	30.8 mm	34.0 mm	32.8 mm	35.9 mm	30.0 mm	32.9 mm
4	28.9 mm	32.0 mm	40.2 mm	42.8 mm	38.7 mm	41.8 mm
MOYENNE	31.0 mm	33.6 mm	33.4 mm	36.3 mm	32.9 mm	35.9 mm
ÉCART-TYPE	2.2 mm	1.5 mm	6.5 mm	6.4 mm	5.0 mm	5.1 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
ONDES LENTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° onde lente	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1	28.4 mm	31.7 mm	36.3 mm	38.2 mm	42.1 mm	44.5 mm
2	**x**	**x**	**x**	**x**	16.8 mm	16.1 mm
4	28.4 mm	31.7 mm	**x**	**x**	**x**	**x**
5	37.7 mm	39.9 mm	22.6 mm	24.5 mm	33.3 mm	36.0 mm
6	34.6 mm	35.2 mm	**x**	**x**	**x**	**x**
7	30.1 mm	33.4 mm	**x**	**x**	**x**	**x**
MOYENNE	31.8 mm	34.4 mm	29.5 mm	31.3 mm	30.7 mm	32.2 mm
ÉCART-TYPE	4.1 mm	3.4 mm	9.7 mm	9.7 mm	12.8 mm	14.6 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/5	0/5	0/2	0/2	0/3	0/3

cluster 1 ($p \leq 0.05$) : 4.241 cm^3 cluster 1 ($p \leq 0.01$) : 1.277 cm^3

x : localisation de source non validée par la SEEG

TABLE 4.6. *Distances entre les sources dipolaires estimées (validées par la SEEG) et les barycentres des clusters hypométaboliques détectés les plus proches pour le patient 6 (épilepsie bilatérale)*

POINTES DROITES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° pointe	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1 (droite)	34.0 mm	18.3 mm	35.3 mm	18.5 mm	33.4 mm	15.1 mm
2 (droite)	35.0 mm	12.3 mm	38.0 mm	19.7 mm	50.4 mm	16.7 mm
3 (droite)	37.2 mm	8.2 mm	38.9 mm	6.5 mm	45.4 mm	7.7 mm
MOYENNE	35.4 mm	12.9 mm	37.4 mm	14.9 mm	43.0 mm	13.2 mm
ÉCART-TYPE	1.6 mm	5.1 mm	1.9 mm	7.3 mm	8.7 mm	4.8 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	2/3	2/3	1/3	0/3	2/3	2/3
POINTES GAUCHES						
4 (gauche)	35.3 mm	31.2 mm	36.2 mm	32.0 mm	23.7 mm	23.0 mm
5 (gauche)	37.7 mm	30.5 mm	37.8 mm	31.9 mm	31.9 mm	29.0 mm
6 (gauche)	40.0 mm	24.8 mm	**x**	**x**	36.8 mm	35.1 mm
MOYENNE	37.7 mm	28.8 mm	37.0 mm	31.9 mm	30.8 mm	29.1 mm
ÉCART-TYPE	2.3 mm	3.5 mm	1.1 mm	0.1 mm	6.6 mm	6.0 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/3	0/3	0/2	0/2	0/3	0/3
ONDES LENTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° onde lente	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1 (gauche)	32.3 mm	29.5 mm	42.6 mm	24.4 mm	32.6 mm	33.8 mm
2 (gauche)	19.0 mm	29.8 mm	**x**	**x**	**x**	**x**
3 (gauche)	29.9 mm	24.8 mm	**x**	**x**	22.2 mm	29.6 mm
4 (gauche)	28.4 mm	30.9 mm	**x**	**x**	32.6 mm	33.8 mm
MOYENNE	27.4 mm	28.7 mm	42.6 mm	24.4 mm	29.1 mm	32.4 mm
ÉCART-TYPE	5.8 mm	2.7 mm	x	x	6.0 mm	2.4 mm
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/4	0/4	1/1	1/1	0/3	0/3

cluster 1 ($p \leq 0.05$) : 115.744 cm^3

cluster 1 ($p \leq 0.01$) : 16.933 cm^3

cluster 2 ($p \leq 0.01$) : 5.916 cm^3

TABLE 4.7. *Distances entre les sources dipolaires estimées (validées par la SEEG) et les barycentres des clusters hypométaboliques détectés les plus proches pour le patient 7 (épilepsie bilatérale)*

POINTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° pointe	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1 (droite)	26.3 mm	/	26.9 mm	/	42.7 mm	/
2 (droite)	**x**	/	31.3 mm	/	29.5 mm	/
3 (droite)	18.4 mm	/	19.7 mm	/	17.4 mm	/
4 (droite)	42.3 mm	/	41.0 mm	/	**x**	/
5 (droite)	19.1 mm	/	17.0 mm	/	24.7 mm	/
6 (droite)	20.2 mm	/	27.5 mm	/	26.3 mm	/
MOYENNE	25.3 mm	/	27.2 mm	/	28.1 mm	/
ÉCART-TYPE	10.0 mm	/	8.6 mm	/	9.3 mm	/
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/5	/	0/6	/	0/5	/
ONDES LENTES						
	Rotating Dipole		Moving Dipole		MUSIC	
n° onde lente	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
1 (gauche)	16.6 mm	/	20.4 mm	/	28.8 mm	/
2 (gauche)	42.2 mm	/	48.8 mm	/	42.5 mm	/
4 (gauche)	35.3 mm	/	**x**	/	**x**	/
5 (gauche)	18.9 mm	/	**x**	/	30.7 mm	/
6 (gauche)	41.0 mm	/	48.5 mm	/	42.5 mm	/
7 (gauche)	**x**	/	27.7 mm	/	**x**	/
MOYENNE	30.8 mm	/	36.3 mm	/	36.1 mm	/
ÉCART-TYPE	12.2 mm	/	14.5 mm	/	7.4 mm	/
Sources incluses dans un cluster hypométabolique	0/5	/	0/4	/	0/4	/

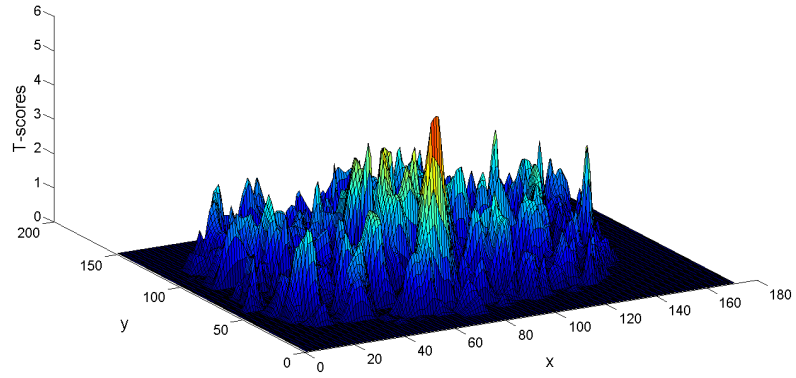
cluster 1 ($p \leq 0.05$) : 0.144 cm^3 / : aucun cluster pour $p \leq 0.01$

cluster 2 ($p \leq 0.05$) : 0.042 cm^3

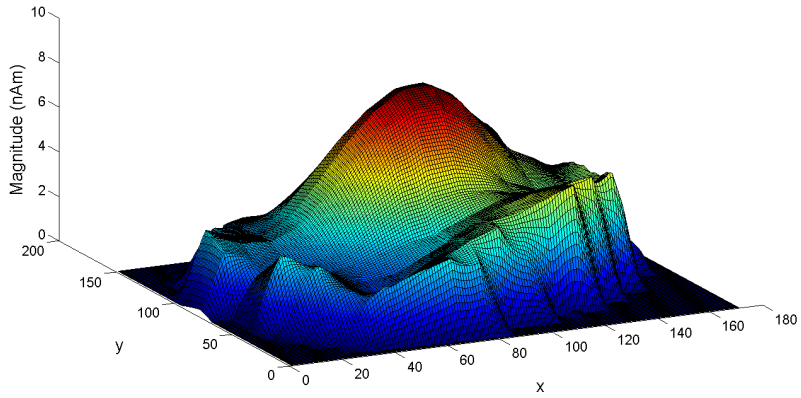
x : localisation de source non validée par la SEEG

4.2.2 Modèles de sources distribuées

Les modèles de sources distribuées LORETA et sLORETA produisent des solutions très lisses spatialement [Pascual-Marqui *et al.*, 1994], en comparaison avec les cartes de T-scores obtenues à partir des images TEP qui contiennent de multiples extrema locaux, comme cela est visible sur la figure 4.9 qui propose une représentation 3D d'une coupe



(a) T-scores



(b) sLORETA

FIGURE 4.9. *Représentations 3D de la coupe axiale de la carte de T-scores contenant le score maximal (a), et de la coupe correspondante obtenue par une localisation de sources par la méthode sLORETA (b), pour le patient 4*

de T-scores et de la coupe de sources électriques correspondante obtenue par la méthode sLORETA. Ainsi, la définition d'un volume précis à partir de la cartographie de sources électriques requiert un seuillage strict, afin de se restreindre aux sources qui contribuent le plus aux signaux EEG de surface. Nous avons choisi de seuiller les images de sources distribuées pour ne conserver que les valeurs supérieures à 90% du maximum global de chaque image 3D, afin de considérer des volumes relativement réduits et localisés. Par ailleurs, nous nous restreignons ici exclusivement à l'exploitation des solutions produites par sLORETA, les résultats issus de LORETA étant clairement inférieurs.

Les seuillages sur les cartes de T-scores permettent quant à eux de définir des clusters d'hypométabolisme dont la localisation est à comparer aux sources électriques d'intérêt. Les cartes de T-scores ont été seuillées par des valeurs correspondant à $p \leq 0.05$ et à $p \leq 0.01$, comme cela était le cas en 4.2.1, afin de pouvoir étudier les mêmes clusters sélectionnés par l'expert neurologue. Chaque image de sources électriques, dont la localisation a été validée par la SEEG en 3.2.2 (chapitre 3), a ainsi été comparée aux cartes de T-scores obtenues en TEP, après seuillages. Pour cela, des mesures de distances ont été réalisées, afin de déterminer les clusters hypométaboliques les plus proches du volume des sources électriques : pour chaque cluster, la distance de son barycentre par rapport au maximum global de sLORETA ainsi que le volume du cluster appartenant aux sources distribuées seuillées ont été calculés pour chaque patient et chaque type d'événement (pointe ou onde lente). Les résultats des valeurs moyennes obtenues à partir des différentes localisations sur les pointes et sur les ondes lentes (validées par la SEEG, cf. **Annexe**) sont présentés dans les tables 4.8 à 4.14.

Le choix du maximum global comme critère localisateur des sources distribuées est certes critiquable, puisque l'intérêt des modèles de sources distribuées est en particulier de proposer une représentation volumique des sources électriques, mais, en pratique clinique, c'est la position du maximum qui est généralement retenue par les experts neurologues. Par ailleurs, les images de sources distribuées peuvent parfois présenter plusieurs maxima locaux dont seulement un apparaît pertinent aux experts, mais ce cas n'est pas considéré ici afin d'éviter de multiplier les configurations possibles, ce qui compliquerait la comparaison entre les résultats des deux modalités TEP et EEG-HR (de multiples clusters seraient à comparer à plusieurs maxima locaux de sLORETA).

En ce qui concerne le patient 1, les distances entre les clusters d'hypométabolisme et les sources électriques d'intérêt sont plus faibles pour les ondes lentes que pour les pointes, comme cela était le cas avec les modèles dipolaires. De plus, les sources distri-

buées seuillées d'ondes lentes s'intersectent avec le cluster d'hypométabolisme le plus volumineux (aussi bien pour $p \leq 0.05$ que pour $p \leq 0.01$), alors que l'intersection avec les sources de pointes est quasiment nulle. L'hypométabolisme apparaît donc, chez ce sujet, plus fortement corrélé aux régions génératrices d'ondes lentes qu'à celles génératrices de pointes.

Pour le patient 2, les sources électriques de pointes sont légèrement plus proches des clusters d'hypométabolisme que les sources d'ondes lentes, mais l'intersection des sources distribuées seuillées avec les clusters d'hypométabolisme est plus importante pour ces dernières que pour les pointes. Chez ce sujet, l'hypométabolisme apparaît donc également plus fortement corrélé aux régions génératrices d'ondes lentes qu'à celles génératrices de pointes.

Pour le patient 3, les sources électriques d'ondes lentes sont toutes plus proches des clusters d'hypométabolisme que les sources de pointes, comme cela était le cas avec les modèles de sources dipolaires. Les intersections entre les clusters d'hypométabolisme et les sources distribuées seuillées sont variables selon qu'il s'agisse de sources de pointes ou d'ondes lentes, et selon le cluster considéré. Il est donc difficile, pour ce cas, de définir si l'hypométabolisme est plus fortement lié aux régions génératrices d'ondes lentes qu'à celles de pointes.

Pour le patient 4, aucune des localisations effectuées sur des pointes par la méthode sLORETA n'a été validée par la SEEG. Seules les localisations sur des ondes lentes ont ainsi été exploitées, les barycentres des clusters se situant à une distance comprise entre 17 et 27 mm, et les volumes d'intersection entre les sources distribuées seuillées et les clusters d'hypométabolisme étant significatifs quel que soit le cluster considéré (en particulier, près de la moitié du cluster retenu pour $p \leq 0.05$ est inclus dans les sources distribuées seuillées).

Pour le patient 5, une seule localisation, à prédominance préfrontale gauche, a été validée par la SEEG à partir d'ondes lentes, alors que quatre localisations temporales ont été obtenues à partir de pointes. Ceci explique la non-concordance des résultats issus de l'exploitation d'ondes lentes avec la localisation des clusters d'hypométabolisme, contrairement au cas des pointes. L'absence de voxels communs entre les clusters hypométaboliques et les sources distribuées seuillées génératrices des ondes lentes confirme le fait que la localisation de sources électriques obtenue dans ce cas particulier apparaît marginale, et ne peut donc pas être comparée de manière significative aux résultats provenant des pointes.

Pour le patient 6, qui présente une épilepsie bilatérale, les ondes lentes n'ont pu être correctement localisées par la méthode sLORETA, seules les localisations des pointes ont été validées. Le cas d'un seuillage de l'hypométabolisme correspondant à $p \leq 0.05$ ne peut pas être précisément comparé aux sources électriques, puisque cet hypométabolisme correspond à un seul cluster de 116 cm^3 s'étendant sur les deux lobes temporaux. Ceci explique l'existence d'une intersection de ce cluster avec à la fois les sources distribuées seuillées génératrices de pointes droites et de pointes gauches. Dans le cas d'un seuillage correspondant à $p \leq 0.01$, un cluster se situe dans le lobe temporal gauche, et un dans le lobe temporal droit. Ainsi, chacun de ces clusters est proche des sources génératrices de pointes (gauches ou droites selon le cas), dont le volume seuillé présente une intersection significative avec l'hypométabolisme (intersection de 2.3 cm^3 ou 2.7 cm^3 selon la latéralisation).

Pour le patient 7, qui présente également une épilepsie bilatérale, les ondes lentes sont générées dans le lobe temporal gauche, alors que les pointes sont générées dans le lobe temporal droit. Ainsi, les sources électriques génératrices d'ondes lentes sont localisées à proximité du cluster d'hypométabolisme situé dans le lobe temporal gauche (cluster 1 dans la table 4.14), et les sources de pointes sont proches de l'un des deux clusters situés dans le lobe temporal droit (cluster 2 dans la table 4.14). Dans chacun des cas, l'intersection entre clusters hypométaboliques et sources distribuées seuillées est très faible.

Finalement, l'hypométabolisme apparaît plus corrélé aux régions génératrices d'ondes lentes qu'à celles génératrices de pointes chez les patients 1 à 3. Pour les quatre autres patients, il est plus difficile d'apporter une telle conclusion, soit à cause de l'impossibilité de localiser l'un des deux types d'événements pour les patients 4 et 5, soit à cause de la complexité des réseaux de propagation impliqués dans les épilepsies bilatérales des patients 6 et 7.

Par ailleurs, étant données la résolution spatiale limitée des images exploitées ainsi que les imprécisions dues au modèle de propagation électrique et aux algorithmes de résolution du problème inverse, il nous est impossible de préciser davantage la nature de l'intersection (disjonction totale, intersection partielle ou totale) entre les volumes hypométaboliques et les régions génératrices d'ondes lentes d'une part, et de pointes d'autre part. En toute rigueur, seuls les clusters hypométaboliques de plus de 125 mm^3 sont à considérer ici comme étant significatifs, les limites de résolution spatiale en TEP étant de l'ordre de 5 mm (dans chaque dimension).

TABLE 4.8. *Comparaisons entre les sources distribuées estimées par sLORETA (validées par la SEEG) et les clusters hypométaboliques détectés pour le patient 1 (épilepsie temporale gauche)*

			POINTES (1.378 cm^3 en moyenne)	ONDES LENTES (58.763 cm^3 en moyenne)
$p \leq 0.05$	cluster 1 (11.575 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.013 cm^3	1.962 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	51.3 mm	32.3 mm
$p \leq 0.01$	cluster 1 (1.509 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0 cm^3	0.086 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	49.5 mm	36.3 mm
	cluster 2 (0.077 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.006 cm^3	0 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	72.4 mm	37.9 mm
	cluster 3 (0.019 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0 cm^3	0.008 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	47.3 mm	29.3 mm
	cluster 4 (0.273 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0 cm^3	0.001 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	53.6 mm	36.6 mm

TABLE 4.9. *Comparaisons entre les sources distribuées estimées par sLORETA (validées par la SEEG) et les clusters hypométaboliques détectés pour le patient 2 (épilepsie temporale gauche)*

			POINTES (14.843 cm^3 en moyenne)	ONDES LENTES (35.060 cm^3 en moyenne)
$p \leq 0.05$	cluster 1 (62.963 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	3.681 cm^3	8.674 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	33.9 mm	34.8 mm
$p \leq 0.01$	cluster 1 (11.392 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	1.793 cm^3	3.533 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	21.8 mm	24.4 mm

TABLE 4.10. *Comparaisons entre les sources distribuées estimées par sLORETA (validées par la SEEG) et les clusters hypométaboliques détectés pour le patient 3 (épilepsie temporale droite)*

			POINTES (27.250 cm^3 en moyenne)	ONDES LENTES (22.880 cm^3 en moyenne)
$p \leq 0.05$	cluster 1 (2.340 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.142 cm^3	0.089 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	40.5 mm	39.3 mm
	cluster 2 (10.581 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.002 cm^3	0.182 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	65.8 mm	50.4 mm
	cluster 3 (2.301 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.553 cm^3	0.508 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	29.6 mm	23.7 mm
	cluster 4 (4.688 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.113 cm^3	0.336 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	42.2 mm	41.1 mm
$p \leq 0.01$	cluster 1 (0.516 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.008 cm^3	0.005 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	40.5 mm	40.1 mm
	cluster 2 (0.493 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.126 cm^3	0.055 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	29.0 mm	27.7 mm
	cluster 3 (0.030 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.014 cm^3	0.023 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	35.8 mm	21.3 mm
	cluster 4 (0.491 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0 cm^3	0.001 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	59.5 mm	45.1 mm
	cluster 5 (0.147 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0 cm^3	0.033 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	50.7 mm	32.5 mm

TABLE 4.11. *Comparaisons entre les sources distribuées estimées par sLORETA (validées par la SEEG) et les clusters hypométaboliques détectés pour le patient 4 (épilepsie temporale gauche)*

			ONDES LENTES (41.551 cm^3 en moyenne)
$p \leq 0.05$	cluster 1 (4.924 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	2.149 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	24.6 mm
$p \leq 0.01$	cluster 1 (0.389 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.169 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	26.5 mm
	cluster 2 (0.742 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.543 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	17.2 mm

TABLE 4.12. *Comparaisons entre les sources distribuées estimées par sLORETA (validées par la SEEG) et les clusters hypométaboliques détectés pour le patient 5 (épilepsie temporale gauche)*

			POINTES (2.873 cm^3 en moyenne)	ONDES LENTES (8.755 cm^3 en moyenne)
$p \leq 0.05$	cluster 1 (4.241 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.052 cm^3	0 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	32.0 mm	56.1 mm
$p \leq 0.01$	cluster 1 (1.277 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.002 cm^3	0 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	33.8 mm	57.5 mm

TABLE 4.13. *Comparaisons entre les sources distribuées estimées par sLORETA (validées par la SEEG) et les clusters hypométaboliques détectés pour le patient 6 (épilepsie bilatérale)*

			POINTES DROITES (36.606 cm^3 en moyenne)	POINTES GAUCHES (21.862 cm^3 en moyenne)
$p \leq 0.05$	cluster 1 (115.744 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	9.057 cm^3	4.701 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	36.4 mm	36.6 mm
$p \leq 0.01$	cluster 1 (16.933 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0 cm^3	2.288 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	60.1 mm	26.4 mm
	cluster 2 (5.916 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	2.654 cm^3	0 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	19.9 mm	58.8 mm

TABLE 4.14. *Comparaisons entre les sources distribuées estimées par sLORETA (validées par la SEEG) et les clusters hypométaboliques détectés pour le patient 7 (épilepsie bilatérale)*

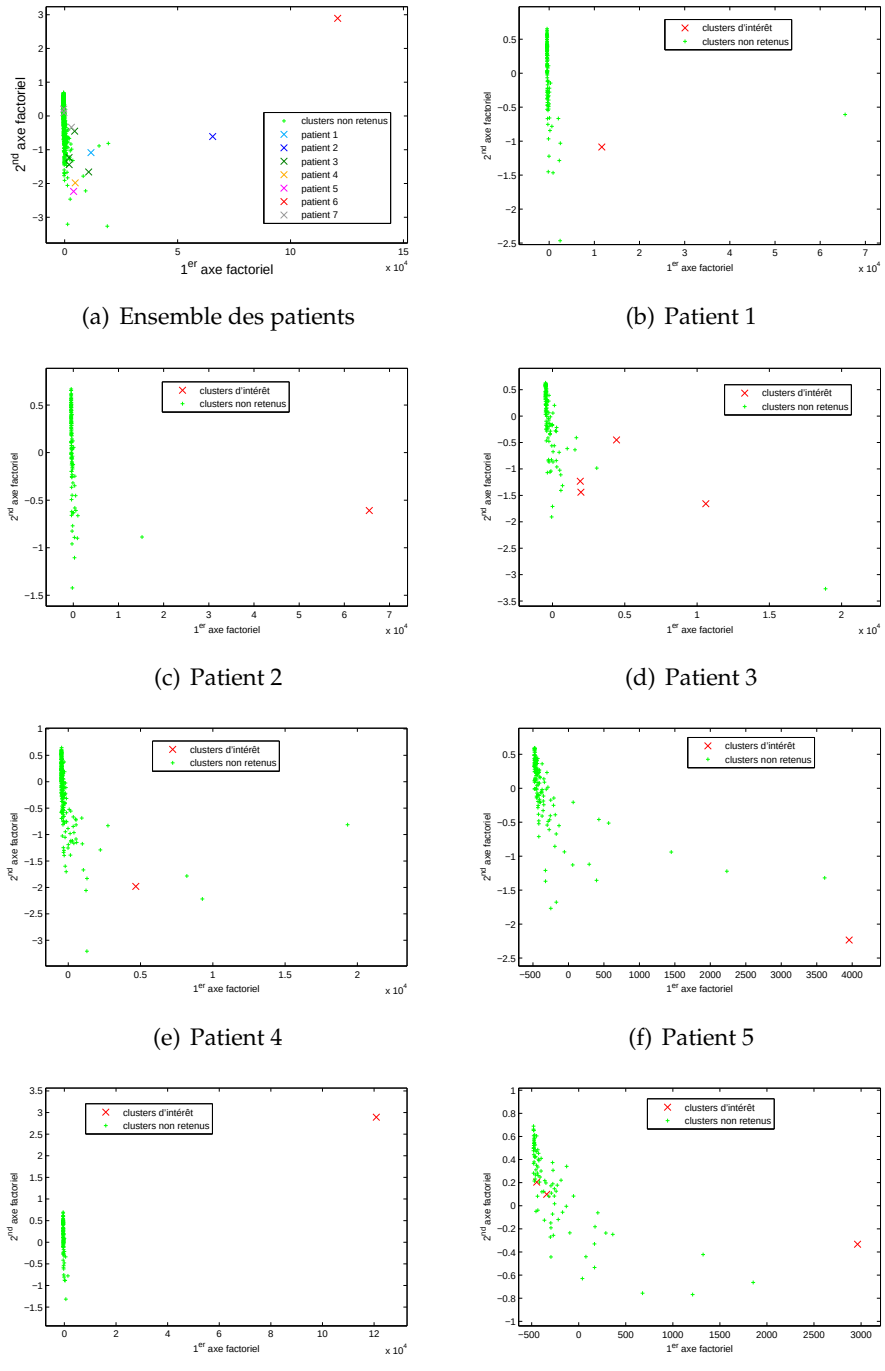
			POINTES (17.932 cm^3 en moyenne)	ONDES LENTES (24.461 cm^3 en moyenne)
$p \leq 0.05$	cluster 1 (0.144 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0 cm^3	0.070 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	65.2 mm	26.9 mm
	cluster 2 (0.042 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.009 cm^3	0 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	25.7 mm	57.4 mm
	cluster 3 (3.293 cm^3)	Volume ∩ sLORETA	0.023 cm^3	0 cm^3
		Distance à max(sLORETA)	53.3 mm	56.3 mm

4.2.3 Classification des clusters d'hypométabolisme

Les clusters d'hypométabolisme d'intérêt sélectionnés par une analyse visuelle par l'expert neurologue ont été choisis en connaissance des résultats de la localisation de sources électriques en EEG-HR, ainsi que des résultats de la SEEG. Afin de savoir s'il est possible de discriminer ces clusters d'intérêt par la seule connaissance de la modalité TEP, nous avons effectué une Analyse en Composantes Principales sur l'ensemble des clusters détectés chez les sept patients en exploitant plusieurs caractéristiques obtenues à partir des cartes de T-scores : le volume de chaque cluster, sa valeur maximale, sa moyenne, sa variance et sa médiane.

Les figures 4.10 et 4.11 représentent, pour $p \leq 0.05$ et $p \leq 0.01$, les projections des clusters de l'ensemble des patients sur les deux premiers axes factoriels, le premier axe étant fortement corrélé aux volumes des clusters, et le second axe étant principalement corrélé à leur maximum. Sur les deux figures, la totalité des clusters détectés chez les sept patients est représentée en (a), en faisant ressortir en différentes couleurs les clusters d'intérêt de chacun des sujets. Chaque patient est également représenté séparément de (b) à (h) afin de mieux visualiser la possibilité de discriminer les clusters d'intérêt.

Dans l'ensemble, les clusters d'intérêt se distinguent du reste de la population lorsque chaque patient est considéré séparément (figures (b) à (h)), ce qui implique qu'une classification doit pouvoir être mise en œuvre. En particulier, c'est le premier axe factoriel (donc le volume des clusters principalement) qui est le plus discriminant. Cependant, il apparaît plus difficile de déterminer les clusters d'intérêt si tous les patients sont pris en compte simultanément (figures (a)). D'autre part, étant donné le nombre relativement réduit de sujets dont nous disposons ici (puisque nous nous intéressons en particulier à des sujets atteints d'épilepsies temporales, ayant eu à la fois un EEG-HR et une SEEG, afin de pouvoir valider les localisations de sources, ce qui restreint *a fortiori* la population étudiée), il apparaît peu réaliste de réaliser cette classification en se basant seulement sur sept patients. Cette étude serait ainsi à développer sur une population plus importante pour pouvoir apporter des résultats résolument significatifs.



(a) Ensemble des patients

(b) Patient 1

(c) Patient 2

(d) Patient 3

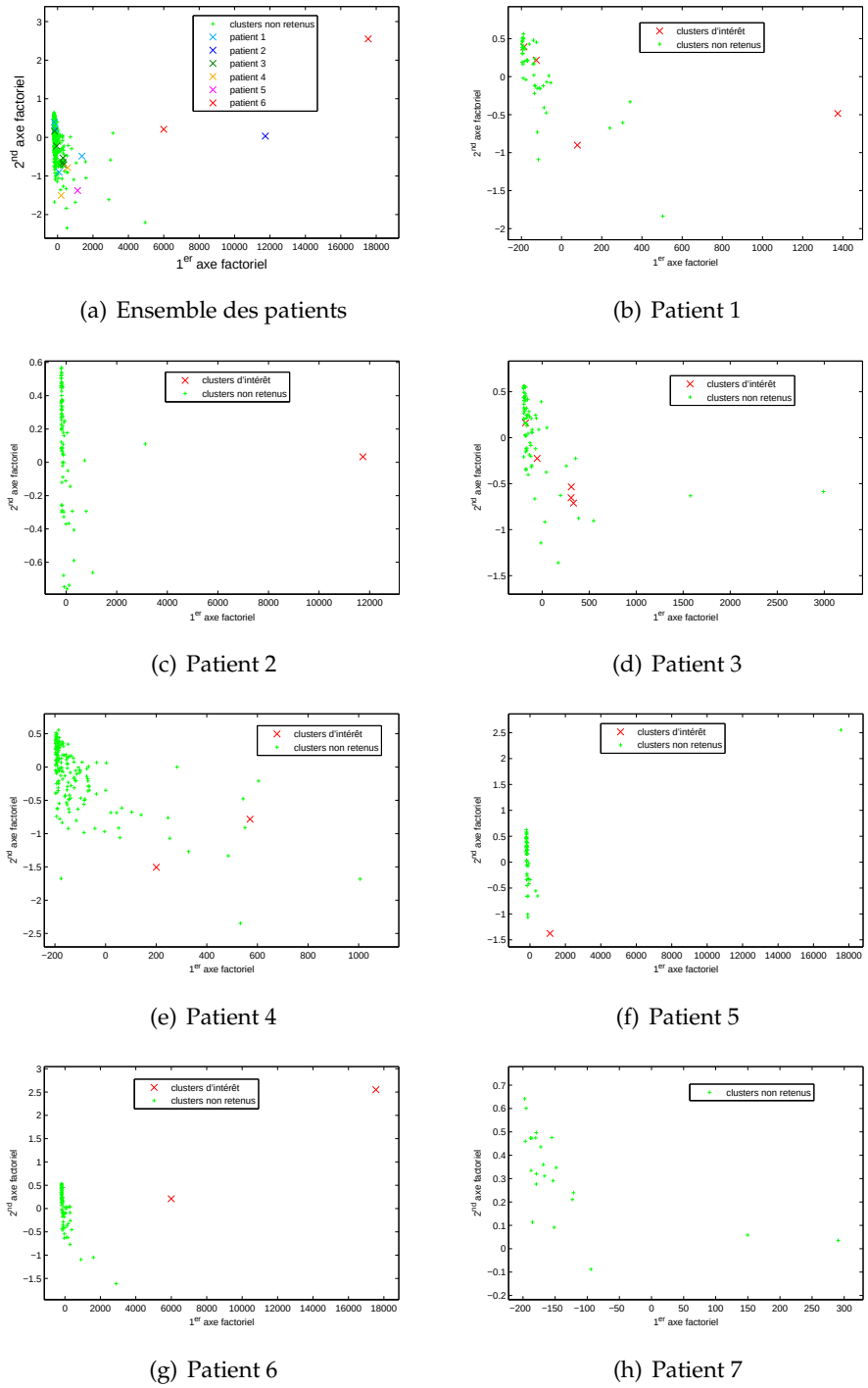
(e) Patient 4

(f) Patient 5

(g) Patient 6

(h) Patient 7

FIGURE 4.10. *ACP sur les clusters hypométaboliques d'intérêt ($p \leq 0.05$) retenus par l'expert neurologue*



(a) Ensemble des patients

(b) Patient 1

(c) Patient 2

(d) Patient 3

(e) Patient 4

(f) Patient 5

(g) Patient 6

(h) Patient 7

FIGURE 4.11. *ACP sur les clusters hypométaboliques d'intérêt ($p \leq 0.01$) retenus par l'expert neurologue*

4.3 Discussion et conclusion

Les résultats de précédentes études ont montré une bonne corrélation entre la latéralisation de l'hypométabolisme en TEP et les sources électriques obtenues à partir de l'EEG [Engel Jr. *et al.*, 1982a; Merlet *et al.*, 1996; Chassoux *et al.*, 2004].

Dans [Merlet *et al.*, 1996], les modalités EEG (19 électrodes) et TEP avaient été comparées chez huit sujets atteints d'épilepsie du lobe temporal. Des sources dipolaires étaient recherchées, sur des pointes intercritiques exclusivement, en exploitant un modèle de propagation sphérique constitué de 3 couches, avant d'être mises en correspondance avec l'hypométabolisme obtenu en TEP par une méthode semi-quantitative basée sur la définition (manuelle) de régions d'intérêt et sur le calcul d'index d'asymétrie entre régions anatomiques homologues. La localisation de sources électriques et de l'hypométabolisme étaient ipsilatérales pour six patients sur huit. En ce qui concerne les sept patients de notre étude, des zones hypométaboliques ont été détectées dans les lobes incriminés pour chacun des sujets étudiés.

Toutefois, il est important d'étudier également les ondes lentes, plutôt que de se limiter au cas des pointes intercritiques, étant donnée la forte corrélation qui existe entre l'hypométabolisme observable en TEP et les activités lentes intercritiques enregistrées par l'EEG [Koutroumanidis *et al.*, 1998; Erbayat Altay *et al.*, 2005]. En effet, bien que les activités lentes ne sont généralement pas considérées comme étant spécifiques à la présence d'anomalies fonctionnelles, les ondes lentes intercritiques peuvent être vues comme un phénomène électrique distinct, qui est directement lié aux dysfonctionnements épileptiques [Koutroumanidis *et al.*, 1998]. L'hypométabolisme peut ainsi traduire la présence de régions cérébrales comportant des anomalies fonctionnelles liées à la zone épileptogène.

D'après nos résultats obtenus par comparaison des modalités TEP et EEG-HR, les régions génératrices d'ondes lentes ne coïncident pas exactement avec les volumes hypométaboliques détectés, mais sont généralement proches de celles-ci. Il en est de même pour ce qui est des régions génératrices de pointes intercritiques, du moins en ce qui concerne les sept sujets étudiés ici. Bien que les topologies soient différentes selon les patients et ne sont donc pas réellement comparables, il est tout de même possible d'évaluer la reproductibilité de la méthode en calculant les moyennes des distances obtenues entre les sources électriques et les clusters d'hypométabolisme pour chaque type de méthode de résolution du problème inverse (modèles dipolaires, c'est-à-dire à la fois *Rotating Dipole*, *Moving Dipole* et *MUSIC*, et modèles de sources distribuées : sLORETA),

pour chaque type d'événement (pointes ou ondes lentes), sur l'ensemble des sept patients étudiés (table 4.15). Il apparaît tout d'abord que les modèles dipolaires conduisent à des sources électriques plus proches des clusters d'hypométabolisme que les modèles de sources distribuées. Par ailleurs, les sources électriques sont toujours plus proches des clusters correspondant à un seuil $p \leq 0.01$ que ceux correspondant à un $p \leq 0.05$: le fait de se restreindre uniquement aux valeurs les plus significatives de l'hypométabolisme détecté conduit à une localisation de son barycentre plus proche des sources électriques.

TABLE 4.15. *Distances moyennes entre les localisations de sources électriques et les clusters d'hypométabolisme les plus proches, sur l'ensemble des événements et sur l'ensemble des sept patients étudiés*

Sources électriques	Modèles dipolaires		Modèles distribués	
Hypométabolisme	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$	$p \leq 0.05$	$p \leq 0.01$
POINTES	28.4 ± 9.5 mm	22.7 ± 9.5 mm	41.4 ± 14.0 mm	29.6 ± 10.0 mm
ONDES LENTES	27.8 ± 10.5 mm	24.0 ± 11.1 mm	33.6 ± 11.1 mm	33.2 ± 16.6 mm

Il est donc difficile de conclure à propos du lien précis existant entre zones épileptogènes, irritatives et lésionnelles. En effet, il est compliqué de préciser l'étendue des volumes hypométaboliques par rapport aux zones irritatives et épileptogènes, si ce n'est en exploitant les données apportées par la SEEG, dont les résolutions spatiale et temporelle sont très bonnes, bien que limitées aux régions proches des zones d'implantations des électrodes. De plus, des erreurs dans l'estimation des localisations des sources électriques sont introduites par les approximations concédées lors du calcul du modèle de propagation électrique (obtenu par segmentation de l'IRM) et par les hypothèses concernant les différentes valeurs de conductivité, ce qui rend également difficile l'estimation du volume des différentes zones (épileptogènes, irritatives et lésionnelles) sans avoir recours à la SEEG.

D'autre part, ces zones ne sont pas forcément figées, mais sont susceptibles d'évoluer au cours du temps, comme cela est suggéré par Bartolomei [Bartolomei *et al.*, 2008] qui en propose une organisation dynamique et en réseaux distincts : un réseau de la zone épileptogène qui serait constitué de structures très épileptogènes génératrices d'une activité épileptique, un réseau de propagation impliqué secondairement se synchronisant généralement sur des rythmes lents (bande thêta), et un troisième groupe de structures non impliqué au cours des crises. La topographie a tout le temps d'évoluer entre les acquisi-

tions TEP et EEG-HR, puisque le délai moyen entre ces examens pour les sept patients étudiés était de 13 mois. Il serait donc intéressant d'étudier les données issues de l'acquisition simultanée d'images TEP et de signaux EEG-HR.

Les modalités TEP et EEG-HR apportent des données complémentaires permettant de mieux comprendre l'organisation des réseaux de propagation de l'épilepsie. La représentation dans un même référentiel des données métaboliques, anatomiques et de l'imagerie de sources électriques se montre donc utile pour recouper les informations multimodales apportées par les différentes méthodes non invasives d'investigation des épilepsies du lobe temporal, mais ne permet pas encore de se substituer à la méthode de référence qu'est la SEEG.

Conclusion générale et perspectives

L'EEG de surface est la principale modalité non invasive exploitée par les neurologues pour le diagnostic de l'épilepsie. Il permet de mettre en évidence la présence d'activités épileptiques avec une très bonne résolution temporelle. Dans les cas d'épilepsies partielles pharmaco-résistantes, le bilan préchirurgical fait appel à plusieurs modalités complémentaires (l'EEG-HR, l'IRM, la TEP, ou encore la SEEG) dans le but de renforcer la robustesse du diagnostic et donc de définir plus précisément la localisation du foyer épileptogène incriminé. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux deux modalités TEP et EEG-HR (EEG échantillonné à 1024 Hz sur 64 voies), qui sont respectivement le reflet de l'activité métabolique et de l'activité électrique cérébrale régionale, à défaut d'être très locale : l'objectif a été de déterminer de façon quantitative le lien qui existe entre localisation de sources obtenue par résolution de problème inverse et hypométabolisme.

Une procédure quantitative entièrement automatisée de traitement des images TEP a été établie, aboutissant à la définition de zones hypométaboliques par des comparaisons à une base de données de sujets normaux, dont la constitution a été spécialement initiée au cours de cette étude. La méthodologie consiste à normaliser spatialement l'ensemble des images de TEP à analyser, et à tester les valeurs de chaque voxel par une analyse de covariance (ANCOVA). Les cartes de T-scores ainsi obtenues peuvent finalement être représentées dans l'espace initial de la TEP individuelle du patient étudié en appliquant la transformation inverse de la normalisation spatiale. Un intérêt particulier a été porté à l'étape de normalisation spatiale, en appliquant un algorithme Block-Matching plutôt que l'algorithme SPM communément utilisé par la communauté scientifique. L'exploitation d'un tel algorithme dans le cadre de cette application est originale. La robustesse de l'algorithme Block-Matching et la meilleure spécificité qu'il amène ont été démontrées à

partir de données simulées, puis sur des données réelles. Cependant, il a également été démontré que si le traitement des images TEP permet de montrer l'existence d'un lien entre l'hypométabolisme et l'épilepsie en permettant de latéraliser l'hémisphère incriminé dans des cas d'épilepsies temporales, cette modalité ne suffit pas à elle seule pour apporter la précision nécessaire au diagnostic préchirurgical de localisation de la zone épileptogène des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Cette analyse est la conséquence de la définition quantitative que l'on peut donner à l'hypométabolisme. En effet, la détection dépend d'un seuil statistique difficile à quantifier de façon absolue pour une population pathologique.

Différents algorithmes de localisation de sources ont ainsi été appliqués aux signaux EEG-HR acquis chez sept patients atteints d'épilepsies temporales, en exploitant des modèles de propagation électrique réalistes, adaptés à chaque patient car obtenus par segmentation de leur IRM anatomique. Cette procédure a permis de localiser, dans le référentiel défini par l'IRM de chaque patient, les sources électriques d'activités épileptiques à partir de fenêtres temporelles de signaux EEG-HR présentant des morphologies différentes : des pointes intercritiques et des ondes lentes. Les méthodes dipolaires ont conduit à des résultats plus proches des localisations de sources d'activités épileptiques validées par la SEEG, par comparaison aux modèles de sources distribuées. Nous avons montré que la méthode *Rotating Dipole* était à privilégier car elle a conduit aux meilleurs résultats. Afin d'améliorer la précision de la localisation de sources, un prétraitement basé sur la séparation aveugle de sources a été appliqué aux signaux EEG-HR, dans l'objectif d'améliorer le rapport signal sur bruit pour l'ensemble des données, avec un bénéfice le plus attendu sur les patterns d'ondes lentes. D'une part, les sources à conserver dans les signaux ont été sélectionnées par l'expert neurologue, et d'autre part, une classification automatique des sources d'artéfacts a été mise en œuvre en adaptant au cas 64 voies les travaux de Romo-Vázquez sur des signaux EEG échantillonnés à 256 Hz sur 24 voies [Romo Vázquez, 2010]. Le prétraitement par séparation de sources par la méthode SOBI-RO avec conservation minimale d'informations (sélection par l'expert des sources les plus informatives) est celui qui a conduit aux meilleures performances en terme de *Goodness Of Fit* sur des pointes intercritiques et des ondes lentes provenant de signaux peu artéfactés. Dans le cas de signaux très bruités, la classification automatique des sources s'est montrée particulièrement efficace pour supprimer les sources d'artéfacts des signaux, permettant d'en faciliter l'interprétation visuelle, et apportant un gain notable de *Goodness Of Fit* : la première méthode d'évaluation est subjective, la seconde est *a contrario* objective. Cependant, ces résultats seraient à confirmer par l'exploitation

d'une population plus importante de sujets épileptiques, le nombre de patients de notre étude étant restreint du fait de la sélection exclusive de patients ayant subi à la fois un EEG-HR, une TEP et une SEEG afin de garantir la localisation des foyers épileptogènes.

Finalement, un recalage entre les images de CT et d'IRM a été effectué, permettant de placer les données issues de la TEP dans l'espace anatomique défini par l'IRM de chaque patient, en exploitant le fait que CT et TEP étaient initialement recalés, du fait de leur acquisition par une caméra hybride TEP-CT. Les données provenant des deux modalités TEP et EEG-HR (c'est-à-dire l'hypométabolisme en TEP et la localisation de sources en EEG-HR) appartenant à un même référentiel, les localisations des différentes zones d'intérêt ont ainsi pu être comparées. Dans l'ensemble, les sources électriques obtenues par les diverses méthodes de résolution du problème inverse se trouvaient à proximité de clusters hypométaboliques, même si, dans la majorité des cas, les localisations des sources dipolaires n'étaient pas incluses dans ces clusters. Par ailleurs, les sources distribuées présentaient, de manière générale, une intersection non nulle avec ceux-ci, ce qui traduit l'existence d'un lien entre ces différentes zones. Cependant, des limitations ont été concédées du fait des approximations réalisées lors du calcul du modèle de propagation électrique par segmentation de l'IRM, et au cours de la résolution du problème inverse. De plus, le choix du seuillage pour les valeurs de T-scores obtenues en TEP reste un problème, étant donné son influence sur le nombre de clusters détectés et sur leur volume, mais en ce qui concerne les sept patients étudiés, le fait d'exploiter la localisation du barycentre des clusters permet d'obtenir des distances assez reproductibles en fonction du seuillage. Par ailleurs, si les zones épileptogènes, irritatives et lésionnelles apparaissent proches, il ne faut pas oublier que, théoriquement, le cas où ces trois régions seraient entièrement disjointes ne peut pas être exclu. Ainsi, s'il est difficile de conclure quant à la nature de ces différentes zones en exploitant uniquement les modalités TEP et EEG, l'existence de liens entre elles apparaît légitime. Si le faible nombre de patients étudiés ici rend difficile toute généralisation, la topologie des réseaux épileptiques étant propre à chaque patient, chaque cas est à considérer de manière distincte au cours du diagnostic, en exploitant les différentes modalités qui apportent chacune des informations complémentaires.

Les principales contributions de la thèse, dans les domaines du traitement du signal et de l'image, sont :

– l'application de l'algorithme Block-Matching à la normalisation spatiale d'images cé-

rébrales en TEP, qui se montre plus robuste que l'algorithme SPM [Person *et al.*, 2012] ;

– le prétraitement des signaux EEG-HR par séparation de sources, avec classification (automatique ou supervisée) des sources d'artéfacts ;

– la mise en œuvre d'une procédure automatique de recalage des résultats multimodaux issus des données TEP et EEG-HR.

En ce qui concerne le domaine de l'épilepsie, les apports de la thèse concernent :

– en imagerie TEP, la définition d'une procédure automatique de détection des zones d'hypométabolisme en lien avec les zones épileptogènes, grâce à la mise en place d'une base de données d'images cérébrales normales. Il a été montré que l'âge des sujets étudiés était un paramètre important en TEP qui devait être pris en compte lors de comparaisons interindividuelles ;

– la comparaison de cinq techniques de localisation de sources en EEG-HR, à la fois sur des pointes intercritiques et sur des ondes lentes, qui a mis en évidence la supériorité des méthodes dipolaires par rapport aux modèles de sources distribuées ;

– l'étude de sept patients épileptiques au moyen des deux modalités TEP et EEG-HR qui ont conduit à des localisations relativement proches entre les volumes hypométaboliques détectés et les sources électriques d'activités épileptiques.

Les travaux présentés dans ce manuscrit ouvrent de multiples perspectives visant à améliorer et à compléter la procédure de traitement des données issues de différentes modalités. Un premier axe de recherche concerne la normalisation spatiale des images TEP, qui doit pouvoir encore être optimisée. En effet, les images de TEP exploitées pour l'étude de sujets épileptiques présentent des anomalies fonctionnelles ayant une influence sur l'étape de normalisation spatiale, qui doit pouvoir être corrigée par l'exploitation de données anatomiques pour le calcul des transformations à appliquer aux TEP. Ainsi, une normalisation spatiale basée sur le traitement simultané des images de TEP et de CT serait une voie à explorer, l'idée étant, pour calculer les transformations à appliquer aux images, de privilégier la modalité CT dans le voisinage des os du crâne et la modalité TEP dans les régions intra-cérébrales. L'algorithme *Block-Matching* pourrait être adapté en mettant en œuvre une mesure de similarité calculée à la fois à partir des images TEP et CT, selon des règles de pondérations dépendant de la localisation des blocs.

Un autre point concerne la modélisation du problème direct. D'une part, il serait intéressant de calculer de manière complètement automatisée le modèle de tête, par seg-

mentation automatique de l'IRM. D'autre part, la mise en œuvre de la méthode des éléments finis (FEM) pourrait apporter plus de précision dans la modélisation de la propagation électrique intra-cérébrale, puisque les hypothèses de conductivités homogènes et isotropes imposées par la méthode des éléments frontières (BEM) sont en pratique peu réalistes. Notamment, les valeurs réelles de conductivité en chaque point du maillage étant difficiles à estimer, des protocoles expérimentaux sont encore à développer pour en améliorer la connaissance, en faisant appel à des stimulations électriques en SEEG.

L'enrichissement de la base de données de sujets normaux en TEP est un autre objectif important, pour permettre de n'exploiter que des sujets d'âges proches comme population de référence pour les comparaisons interindividuelles.

L'acquisition avec un délai très court entre les examens TEP et EEG-HR, voire une acquisition simultanée, serait un autre point intéressant à étudier pour pouvoir réellement mettre en correspondance les informations fournies par ces deux modalités. Enfin, d'autres modalités, telles que la SEEG, ou encore la TEMP, peuvent être ajoutées afin d'enrichir la représentation de données multimodales. La cartographie et l'analyse des informations fournies par de multiples modalités doit permettre d'apporter aux neurologues une réelle aide quantitative pour le diagnostic, en accumulant des arguments convergents vers une même localisation du volume pathologique.

Annexe

Validation des localisations de sources électriques

Liste des abréviations :

BAD : basal antérieur droit
FCAG : fissure collatérale antérieure gauche
GAG : gyrus antérieur gauche
GPAG : gyrus parahippocampique antérieur gauche
GTAG : gyrus temporal antérieur gauche
GTIAG : gyrus temporal inférieur antérieur gauche
GTIPG : gyrus temporal inférieur postérieur gauche
GTLG : gyrus temporal latéral gauche
GTSAG : gyrus temporal supérieur antérieur gauche
GTSG : gyrus temporal supérieur gauche
HG : hippocampe gauche
IAD : insulaire antérieur droit
IAG : insulaire antérieur gauche
IPG : insulaire postérieur gauche
OccIG : occipital interne gauche
OIAG : operculo-insulaire antérieur gauche
OIG : operculo-insulaire gauche
PFG : préfrontal gauche
TBAD : temporo-basal antérieur droit
TBAG : temporo-basal antérieur gauche

TBPD : temporo-basal postérieur droit
TBPG : temporo-basal postérieur gauche
TIABG : temporal interne antérieur basal gauche
TIAD : temporal interne antérieur droit
TIAG : temporal interne antérieur gauche
TID : temporal interne droit
TIPD : temporal interne postérieur droit
TIPG : temporal interne postérieur gauche
TLAD : temporal latéral antérieur droit
TLAG : temporal latéral antérieur gauche
TLG : temporal latéral gauche
TLPG : temporal latéral postérieur gauche
TMAD : temporal médial antérieur droit
TMAG : temporal médial antérieur gauche
TMG : temporal médial gauche
TOBD : temporo-occipital basal droit
TPG : temporal postérieur gauche
NC : non concordant avec la SEEG (C : cervelet ; CL : controlatéral ; EC : extra-cérébral ; F : frontal ; GTSAG : gyrus temporal supérieur antérieur gauche ; I : interhémisphérique ; IO : insulo-operculaire ; IP : insulaire postérieur ; O : occipital ; OF : orbito-frontal ; SB : substance blanche ; STS : sillon temporal supérieur ; TC : tronc cérébral ; TV : troisième ventricule)

TABLE 1. *Validation des résultats de localisations de sources sur des ondes lentes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 1 (épilepsie temporale gauche)*

événement	**Rotating Dipole**	**Moving Dipole**	**MUSIC**	**LORETA**	**sLORETA**
1	TIPG	TIPG	TIPG	TLG	TIPG
2	TIPG	TIPG	TBPG	GTLG	TBPG
3	TIAG	TIAG	TIAG	NC (F)	NC (F)
4	TIAG	TIAG	TIABG	IAG	TIAG
5	TIPG	TIPG	NC (C)	TIPG	TIPG
6	TIAG	TIAG	TIAG	NC (F)	TIAG

TABLE 2. *Validation des résultats de localisations de sources sur des pointes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 1 (épilepsie temporale gauche)*

événement	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC	LORETA	sLORETA
1	TMAG	TMAG	TMAG	NC (F)	NC (F)
2	NC (IP)	NC (C)	NC (IP)	NC (OF)	TLPG
3	NC (C)	NC (C)	NC (C)	NC (C)	NC (C)
4	NC (I)	NC (EC)	NC (O)	NC (F)	NC (EC)

TABLE 3. *Validation des résultats de localisations de sources sur des ondes lentes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 2 (épilepsie temporale gauche)*

événement	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC	LORETA	sLORETA
1	TIAG	TIAG	TIAG	TIAG	TIAG
2	TLPG	TLPG	NC (C)	TLPG	TBPG
3	TIPG	TIPG	TIPG	TIPG	TIPG
4	TBPG	TBPG	TBPG	TIPG	TBAG
5	TLAG	TLAG	TIPG	IPG	TLAG
6	TBAG	NC (I)	TBAG	IPG	TBAG

TABLE 4. *Validation des résultats de localisations de sources sur des pointes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 2 (épilepsie temporale gauche)*

événement	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC	LORETA	sLORETA
1	HG	GAG	HG	GTSG	GTAG
2	GTIPG	GTIPG	GTIPG	NC (STS)	GTIAG
3	NC (I)	NC (I)	TMAG	GTSAG	TMAG
4	GTIAG	TMAG	TMAG	NC (STS)	TIAG
5	TMAG	TMAG	TMAG	NC (GTSAG)	TMAG

TABLE 5. *Validation des résultats de localisations de sources sur des ondes lentes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 3 (épilepsie temporale droite)*

événement	**Rotating Dipole**	**Moving Dipole**	**MUSIC**	**LORETA**	**sLORETA**
1	TLAD	TLAD	TLAD	IAD	TIAD
2	IAD	TLAD	IAD	IAD	TBAD
3	TLAD	TIAD	TBAD	NC (F)	TIAD
4	TIAD	TIPD	TIPD	NC (SB)	TLAD
5	TIAD	TLAD	IAD	NC (IP)	TIPD
6	TLAD	TLAD	IAD	NC (SB)	TIAD
7	NC (F)	TIAD	NC (I)	NC (SB)	NC (CL)
8	BAD	TBAD	TBAD	NC (F)	TIAD

TABLE 6. *Validation des résultats de localisations de sources sur des pointes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 3 (épilepsie temporale droite)*

événement	**Rotating Dipole**	**Moving Dipole**	**MUSIC**	**LORETA**	**sLORETA**
1	NC (EC)	NC (CL)	TID	NC (F)	NC (OF)
2	NC (OF)	NC (OF)	TMAD	NC (OF)	TIAD
3	NC (OF)	NC (OF)	NC (OF)	NC (OF)	TIAD
4	TIAD	TIAD	TIAD	NC (OF)	TIAD
5	TIAD	NC (OF)	NC (OF)	NC (OF)	TIAD

TABLE 7. *Validation des résultats de localisations de sources sur des ondes lentes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 4 (épilepsie temporale gauche)*

événement	**Rotating Dipole**	**Moving Dipole**	**MUSIC**	**LORETA**	**sLORETA**
1	TIAG	TIAG	TIAG	NC (SB)	TIAG
2	TIAG	TIAG	OIAG	NC (SB)	TIAG
3	TIAG	TIAG	TIAG	NC (SB)	TIAG
4	TIAG	NC (TC)	NC (I)	TIAG	TIAG
5	NC (SB)	NC (SB)	NC (SB)	NC (SB)	TIAG
6	TIAG	TIAG	TIAG	NC (SB)	TIAG
7	OIAG	OIAG	OIG	NC (SB)	TIAG

TABLE 8. *Validation des résultats de localisations de sources sur des pointes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 4 (épilepsie temporale gauche)*

événement	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC	LORETA	sLORETA
1	TMAG	NC (I)	NC (I)	NC (F)	NC (F)
2	TMAG	TMAG	NC (I)	NC (F)	NC (CL)
3	TLG	TLG	NC (STS)	NC (STS)	NC (F)
4	TIAG	TIAG	TIAG	NC (F)	NC (F)
5	TMAG	NC (I)	TMAG	NC (O)	NC (O)
6	TLAG	TMAG	TMG	NC (O)	NC (O)

TABLE 9. *Validation des résultats de localisations de sources sur des ondes lentes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 5 (épilepsie temporale gauche)*

événement	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC	LORETA	sLORETA
1	TLAG	TIAG	TLAG	NC (SB)	NC (EC)
2	NC (EC)	NC (OF)	TIAG	NC (SB)	NC (SB)
3	NC (EC)	NC (OF)	NC (EC)	NC (SB)	PFG
4	TLAG	NC (OF)	NC (OF)	NC (SB)	NC (OF)
5	TIAG	OIAG	TIAG	NC (F)	NC (EC)
6	IAG	NC (OF)	NC (OF)	NC (F)	NC (CL)
7	TLAG	NC (OF)	NC (OF)	NC (F)	NC (OF)

TABLE 10. *Validation des résultats de localisations de sources sur des pointes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 5 (épilepsie temporale gauche)*

événement	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC	LORETA	sLORETA
1	TLAG	GTIAG	TLAG	TIAG	TIAG
2	NC (OF)	NC (OF)	NC (OF)	TIAG	TMG
3	TLAG	TLAG	TLAG	TIAG	TIAG
4	TLAG	TLAG	TLAG	TLAG	TLAG

TABLE 11. *Validation des résultats de localisations de sources sur des ondes lentes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 6 (épilepsie bilatérale)*

événement	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC	LORETA	sLORETA
1	TIAG	TLAG	TIAG	NC (IO)	NC (I)
2	TIAG	NC (EC)	NC (TV)	NC (SB)	NC (O)
3	TIAG	NC (I)	TIAG	NC (SB)	NC (O)
4	TIAG	NC (I)	TIAG	NC (SB)	NC (I)

TABLE 12. *Validation des résultats de localisations de sources sur des pointes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 6 (épilepsie bilatérale)*

événement	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC	LORETA	sLORETA
1	TIAD	TIAD	TIAD	TIAD	TIAD
2	TLAD	TMAD	TMAD	NC (IO)	TIAD
3	TLAD	TLAD	TIAD	NC (IO)	TIAD
4	TIAG	TIAG	TIAG	NC (IO)	TMAG
5	TIAG	TIAG	TIAG	NC (IO)	TIAG
6	FCAG	NC (EC)	GPAG	NC (IO)	TIAG

TABLE 13. *Validation des résultats de localisations de sources sur des ondes lentes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 7 (épilepsie bilatérale)*

événement	Rotating Dipole	Moving Dipole	MUSIC	LORETA	sLORETA
1	TIAG	TIAG	TIAG	NC (SB)	TIAG
2	TIPG	TIPG	TIPG	NC (SB)	NC (TC)
3	NC (C)	NC (C)	NC (C)	OccIG	NC (TC)
4	TIAG	NC (EC)	NC (I)	NC (IP)	NC (I)
5	TIAG	NC (SB)	TIAG	NC (SB)	TIAG
6	TIPG	TIPG	TPG	NC (SB)	NC (TC)
7	NC (I)	TIAG	NC (I)	NC (SB)	NC (CL)

TABLE 14. *Validation des résultats de localisations de sources sur des pointes en EEG-HR par rapport à la SEEG pour le patient 7 (épilepsie bilatérale)*

événement	**Rotating Dipole**	**Moving Dipole**	**MUSIC**	**LORETA**	**sLORETA**
1	TMAD	TMAD	TMAD	TMAD	TMAD
2	NC (SB)	TOBD	TBPD	TOBD	TMAD
3	TMAD	TMAD	TMAD	TLAD	TMAD
4	TOBD	TOBD	NC (C)	NC (O)	NC (C)
5	TOBD	TOBD	TMAD	TIAD	NC (EC)
6	TMAD	TMAD	TMAD	TLAD	TMAD

Bibliographie

[Albera *et al.*, 2008] ALBERA, L., FERRÉOL, A., COSANDIER-RIMÉLÉ, D., MERLET, I. et WENDLING, F. (2008). Brain source localization using a fourth-order deflation scheme. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 55(2):490–501.

[Ans *et al.*, 1985] ANS, B., HÉRAULT, J. et JUTTEN, C. (1985). Adaptive neural architectures : detection of primitives. *In Proc. of COGNITIVA'85*, pages 593–597.

[Ansari-Asl, 2005] ANSARI-ASL, K. (2005). *Mesure de couplage statistique entre signaux EEG : application a l'évaluation quantitative des relations fonctionnelles entre structures cérébrales en épilepsie*. Thèse de doctorat, Traitement du Signal et Télécommunications, Université de Rennes I.

[Ashburner et Friston, 1999] ASHBURNER, J. et FRISTON, K. J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping*, 7(4):254–266.

[Backus et Gilbert, 1968] BACKUS, G. et GILBERT, F. (1968). The resolving power of gross earth data. *Geophysical Journal of the Royal Astronomical Society*, 16(2):169–205.

[Baillet et Garnero, 1997] BAILLET, S. et GARNERO, L. (1997). A bayesian approach to introducing anatomo-functional priors in the EEG/MEG inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(5):374–385.

[Bajcsy *et al.*, 1983] BAJCSY, R., LIEBERSON, R. et REIVICH, M. (1983). A computerized system for the elastic matching of deformed radiographic images to idealized atlas images. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 7(4):618–625.

[Bancaud, 1959] BANCAUD, J. (1959). Techniques et méthodes de l'exploration fonctionnelle stéréotaxique des structures encéphaliques chez l'homme (cortex, sous–cortex, noyaux gris centraux). *Rev. Neurol.*, 101:220–227.

[Bartolomei *et al.*, 2008] BARTOLOMEI, F., WENDLING, F. et CHAUVEL, P. (2008). Le concept de réseau épileptogène dans les épilepsies partielles humaines. *Neurochirurgie*, 54(3):174 – 184.

[Bartolomei *et al.*, 2004] BARTOLOMEI, F., WENDLING, F., RÉGIS, J., GAVARET, M., GUYE, M. et CHAUVEL, P. (2004). Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 61:89–104.

[Baumgartner *et al.*, 1998] BAUMGARTNER, C., SERIES, W., LEUTMEZER, F., PATARAIA, E., AULL, S., CZECH, T., PIETRZYK, U., RELIC, A. et PODREKA, I. (1998). Preictal SPECT in temporal lobe epilepsy : Regional cerebral blood flow is increased prior to electroencephalography-seizure onset. *Journal of Nuclear Medicine*, 39(6):978–982.

[Bell et Sejnowski, 1995] BELL, A. J. et SEJNOWSKI, T. J. (1995). An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation*, 7:1129–1159.

[Belouchrani *et al.*, 1993] BELOUCHRANI, A., ABED-MERAIM, K., CARDOSO, J. et MOULINES, E. (1993). Second-order blind separation of temporally correlated sources. *In Proc. Int. Conf. Digital Signal Processing*, pages 346–351.

[Belouchrani *et al.*, 1997] BELOUCHRANI, A., ABED-MERAIM, K., CARDOSO, J. et MOULINES, E. (1997). A blind source separation technique using second-order statistics. *IEEE Transactions on signal processing*, 45(2):434–444.

[Belouchrani et Cichocki, 2000] BELOUCHRANI, A. et CICHOCKI, A. (2000). Robust whitening procedure in blind source separation context. *Electronics Letters*, 36(24):2050–2053.

[Berger, 1929] BERGER, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1):527–570.

[Betrouni, 2009] BETROUNI, N. (2009). Le recalage en imagerie médicale : de la conception à la validation. *IRBM*, 30(2):60–71.

[Birot *et al.*, 2011] BIROT, G., ALBERA, L., WENDLING, F. et MERLET, I. (2011). Localization of extended brain sources from EEG/MEG : The ExSo-MUSIC approach. *NeuroImage*, 56(1):102 – 113.

[Bouilleret *et al.*, 2009] BOUILLERET, V., O'BRIEN, T. J. et CHIRON, C. (2009). La tomographie d'émission de positons (TEP) dans les malformations corticales de développement. *Epilepsies*, 21(1):5–9.

[Brebbia et Dominguez, 1977] BREBBIA, C. A. et DOMINGUEZ, J. (1977). Boundary element methods for potential problems. *Applied Mathematical Modelling*, 1(7):372–378.

[Brett *et al.*, 2001] BRETT, M., LEFF, A. P., RORDEN, C. et ASHBURNER, J. (2001). Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *NeuroImage*, 14(2):486–500.

[Bro-Nielsen et Cotin, 1996] BRO-NIELSEN, M. et COTIN, S. (1996). Real-time volumetric deformable models for surgery simulation using finite elements and condensation. *Computer Graphics Forum*, 15(3):57–66.

[Brodbeck *et al.*, 2009] BRODBECK, V., LASCANO, A. M., SPINELLI, L., SEECK, M. et MICHEL, C. M. (2009). Accuracy of EEG source imaging of epileptic spikes in patients with large brain lesions. *Clinical Neurophysiology*, 120(4):679 – 685.

[Brown, 1992] BROWN, L. G. (1992). A survey of image registration techniques. *ACM Comput. Surv.*, 24(4):325–376.

[Cacioppo *et al.*, 2007] CACIOPPO, J. T., TASSINARY, L. G. et BERNTSON, G. G. (2007). *Handbook of psychophysiology*. Cambridge University Press, troisième édition.

[Cardoso et Souloumiac, 1993] CARDOSO, J. et SOULOUMIAC, A. (1993). Blind beamforming for non Gaussian signals. *IEE Proceedings-F*, 40(6):362–370.

[Cardoso, 1989] CARDOSO, J.-F. (1989). Source separation using higher order moments. *In ICASSP, IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing - Proceedings*, volume 4, pages 2109–2112.

[Carne *et al.*, 2004] CARNE, R. P., O´BRIEN, T. J., KILPATRICK, C. J., MACGREGOR, L. R., HICKS, R. J., MURPHY, M. A., BOWDEN, S. C., KAYE, A. H. et COOK, M. J. (2004). MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy : A distinct surgically remediable syndrome. *Brain*, 127(10):2276–2285.

[Chang *et al.*, 2008] CHANG, C.-P., YEN, D.-J., YU, S.-M., LIU, R.-S., CHANG, H.-F., HSIEH, H.-J., SHIH, Y.-H., CHU, L.-S. et WANG, S.-J. (2008). Unilateral thalamic hypometabolism in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of the Formosan Medical Association*, 107(7):567–571.

[Chassoux *et al.*, 2004] CHASSOUX, F., SEMAH, F., BOUILLERET, V., LANDRE, E., DEVAUX, B., TURAK, B., NATAF, F. et ROUX, F. (2004). Metabolic changes and electroclinical patterns in mesiotemporal lobe epilepsy : a correlative study. *Brain*, 127(1):164–174.

[Choi *et al.*, 2002] CHOI, S., CICHOCKI, A. et BELOUCHRANI, A. (2002). Second order nonstationary source separation. *Journal of VLSI Signal Processing*, 32:93–104.

[Christensen *et al.*, 1996] CHRISTENSEN, G. E., RABBITT, R. D. et MILLER, M. I. (1996). Deformable templates using large deformation kinematics. *IEEE Transactions on Image Processing*, 5(10):1435–1447.

[Cichocki et Amari, 2002] CICHOCKI, A. et AMARI, S. (2002). *Adaptive blind signal and image processing : learning algorithms and applications*. Wiley.

[Collignon *et al.*, 1995] COLLIGNON, A., MAES, F., DELAERE, D., VANDERMEULEN, D., SUETENS, P. et MARCHAL, G. (1995). Automated multi-modality image registration based on information theory. *In The Proceedings of Information Processing in Medical Imaging*, pages 263–274. Kluwer Academic.

[Collins et Evans, 1997] COLLINS, D. L. et EVANS, A. C. (1997). Animal : Validation and application of nonlinear registration-based segmentation. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence*, 11(8):1271–1294.

[Collins *et al.*, 1994] COLLINS, D. L., NEELIN, P., PETERS, T. M. et EVANS, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 18(2):192–205.

[Commowick, 2007] COMMOWICK, O. (2007). *Création et utilisation d'atlas anatomiques numériques pour la radiothérapie*. Thèse de doctorat, Informatique, Université de Nice - Sophia Antipolis.

[Comon, 1991] COMON, P. (1991). Independent component analysis. *In J.L. Lacoume, M. A. Lagunas and C. L. Nikias, editors*, pages 111–120, Chamrousse, France. International Workshop on High Order Statistics.

[Congedo *et al.*, 2008] CONGEDO, M., GOUYPAILLER, C. et JUTTEN, C. (2008). On the blind source separation of human electroencephalogram by approximate joint diagonalization of second order statistics. *Clinical Neurophysiology*, 119(12):2677–2686.

[Cosandier-Rimele *et al.*, 2007] COSANDIER-RIMELE, D., BADIER, J.-M., CHAUVEL, P. et WENDLING, F. (2007). A physiologically plausible spatio-temporal model for EEG signals recorded with intracerebral electrodes in human partial epilepsy. *IEEE TBME*, 54(3):380–388.

[Crivello *et al.*, 2002] CRIVELLO, F., SCHORMANN, T., TZOURIO-MAZOYER, N., ROLAND, P. E., ZILLES, K. et MAZOYER, B. M. (2002). Comparison of spatial normalization procedures and their impact on functional maps. *Human Brain Mapping*, 16(4):228–250.

[Dale *et al.*, 2000] DALE, A. M., LIU, A. K., FISCHL, B. R., BUCKNER, R. L., BELLIVEAU, J. W., LEWINE, J. D. et HALGREN, E. (2000). Dynamic statistical parametric mapping :

Combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron*, 26(1):55–67.

[Dale et Sereno, 1993] DALE, A. M. et SERENO, M. I. (1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction : A linear approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(2):162–176.

[Davatzikos, 1996] DAVATZIKOS, C. (1996). Spatial normalization of 3D brain images using deformable models. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 20(4):656–665.

[De Dreuille *et al.*, 2004] DE DREUILLE, O., MASZELIN, P., FOEHRENBACH, H., BONARDEL, G. et GAILLARD, J.-F. (2004). Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *EMC-Radiologie*, 1(1):2–35.

[De Santi *et al.*, 1995] DE SANTI, S., de LEON, M. J., CONVIT, A., TARSHISH, C., RUSINEK, H., TSUI, W. H., SINAIKO, E., WANG, G.-J., BARTLET, E. et VOLKOW, N. (1995). Age-related changes in brain : II. Positron emission tomography of frontal and temporal lobe glucose metabolism in normal subjects. *Psychiatric Quarterly*, 66(4):357–370.

[Declerck *et al.*, 1995] DECLERCK, J., SUBSOL, G., THIRION, J.-P. et AYACHE, N. (1995). Automatic retrieval of anatomical structures in 3D medical images. *In Proc. of the Conf. on Comp. Vis., Virtual Reality, and Rob. in Med (CVRMed'95)*, pages 153–162.

[Delorme et Makeig, 2004] DELORME, A. et MAKEIG, S. (2004). EEGLab : an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1):9–21.

[Delorme *et al.*, 2001] DELORME, A., MAKEIG, S. et SEJNOWSKI, T. (2001). Automatic artifact rejection for EEG data using high-order statistics and independent component analysis. *In International workshop on ICA (San Diego, CA)*.

[Diekmann *et al.*, 1998] DIEKMANN, V., DECKER, W., JÜRGENS, R., GRÖZINGER, B., KLEISER, B., RICHTER, H. P. et WOLLINSKYD, K. H. (1998). Localisation of epileptic foci with electric, magnetic and combined electromagnetic models. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(4):297–313.

[Downs *et al.*, 1994] DOWNS, J. H., LANCASTER, J. et FOX, P. T. (1994). 3-D surface based spatial normalization using a convex hull. *In* THATCHER, R., ZEFFINO, T. et HUERTA, M., éditeurs : *Advances in functional neuroimaging : Technical foundations*, pages 131–136. Academic Press.

[Doyon *et al.*, 2004] DOYON, D., CABANIS, E.-A., IBA-ZIZEN, M.-T., ROGER, B., FRIJA, J., PARIENTE, D. et IDY-PERETTI, I. (2004). *IRM*. Masson.

[Duncan, 1997] DUNCAN, J. S. (1997). Imaging and epilepsy. *Brain*, 120(2):339–377.

[Duncan *et al.*, 1993] DUNCAN, R., PATTERSON, J., ROBERTS, R., HADLEY, D. M. et BONE, I. (1993). Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localisation of complex partial seizures. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 56(2):141–148.

[Engel, 1996] ENGEL, J. (1996). Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 26(1):141–150.

[Engel Jr. *et al.*, 1982a] ENGEL JR., J., BROWN, W. J., KUHL, D. E., PHELPS, M. E., MAZZIOTTA, J. C. et CRANDALL, P. H. (1982a). Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. *Annals of Neurology*, 12(6):518–28.

[Engel Jr. *et al.*, 1982b] ENGEL JR., J., KUHL, D. E., PHELPS, M. E. et MAZZIOTTA, J. C. (1982b). Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Annals of Neurology*, 12(6):510–517.

[Erbayat Altay *et al.*, 2005] ERBAYAT ALTAY, E., FESSLER, A. J., GALLAGHER, M., ATTARIAN, H. P., DEHDASHTI, F., VAHLE, V. J., OJEMANN, J., DOWLING, J. L. et GILLIAM, F. G. (2005). Correlation of severity of FDG-PET hypometabolism and interictal regional delta slowing in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 46(4):573–576.

[Escudero *et al.*, 2010] ESCUDERO, J., HORNERO, R. et ABÁSOLO, D. (2010). Consistency of the blind source separation computed with five common algorithms for magnetoencephalogram background activity. *Medical Engineering and Physics*, 32(10):1137–1144.

[Evans *et al.*, 1991] EVANS, A. C., DAI, W., COLLINS, L., NEELIN, P. et MARRETT, S. (1991). Warping of a computerized 3-D atlas to match brain image volumes for quantitative neuroanatomical and functional analysis. *In Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, volume 1445, pages 236–246.

[Ferree, 2006] FERREE, T. C. (2006). Spherical splines and average referencing in scalp electroencephalography. *Brain Topography*, 19(1-2):43–52.

[Fox *et al.*, 1985] FOX, P. T., PERLMUTTER, J. S. et RAICHLE, M. E. (1985). A stereotactic method of anatomical localization for positron emission tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 9(1):141–153.

[Frackowiak *et al.*, 1997] FRACKOWIAK, R. S. J., FRISTON, K. J., FRITH, C., DOLAN, R. et MAZZIOTTA, J. C., éditeurs (1997). *Human Brain Function*. Academic Press USA.

[Frank *et al.*, 1997] FRANK, R. J., DAMASIO, H. et GRABOWSKI, T. J. (1997). Brainvox : An interactive, multimodal visualization and analysis system for neuroanatomical imaging. *NeuroImage*, 5(1):13–30.

[Friston *et al.*, 1995] FRISTON, K. J., ASHBURNER, J., FRITH, C. D., POLINE, J.-B., HEATHER, J. D. et FRACKOWIAK, R. S. J. (1995). Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 3(3):165–189.

[Friston *et al.*, 2006] FRISTON, K. J., ASHBURNER, J., KIEBEL, S. J., NICHOLS, T. E. et PENNY, W. D. (2006). *Statistical Parametric Mapping : The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press.

[Friston *et al.*, 1990] FRISTON, K. J., FRITH, C. D., LIDDLE, P. F., DOLAN, R. J., LAMMERTSMA, A. A. et FRACKOWIAK, R. S. J. (1990). The relationship between global and local changes in PET scans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 10(4):458–466.

[Friston *et al.*, 1994] FRISTON, K. J., HOLMES, A. P., WORSLEY, K. J., POLINE, J.-P., FRITH, C. D. et FRACKOWIAK, R. S. J. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging : A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2(4):189–210.

[Froger et Pélissier, 2006] FROGER, J. et PÉLISSIER, J. (2006). *Imagerie cérébrale fonctionnelle et rééducation*. Masson.

[Garcia *et al.*, 2010] GARCIA, V., COMMOWICK, O. et MALANDAIN, G. (2010). A robust and efficient block matching framework for non linear registration of thoracic CT images. *In Medical Image Analysis for the Clinic - A Grand Challenge (MICCAI'10)*, pages 137–146, Beijing, China.

[Gavaret *et al.*, 2006] GAVARET, M., BADIER, J.-M., MARQUIS, P., MCGONIGAL, A., BARTOLOMEI, F., REGIS, J. et CHAUVEL, P. (2006). Electric source imaging in frontal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 23(4):358–370.

[Gavaret *et al.*, 2009] GAVARET, M., TRÉBUCHON, A., BARTOLOMEI, F., MARQUIS, P., MCGONIGAL, A., WENDLING, F., REGIS, J., BADIER, J. M. et CHAUVEL, P. (2009). Source localization of scalp-eeg interictal spikes in posterior cortex epilepsies investigated by HR-EEG and SEEG. *Epilepsia*, 50(2):276–289.

[Gee *et al.*, 1993] GEE, J. C., REIVICH, M. et BAJCSY, R. (1993). Elastically deforming 3D atlas to match anatomical brain images. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 17(2): 225–236.

[Ghanbari, 1990] GHANBARI, M. (1990). The cross-search algorithm for motion estimation. *IEEE Transactions on Communications*, 38(7):950–953.

[Gispert *et al.*, 2003] GISPERT, J. D., PASCAU, J., REIG, S., MARTÍNEZ-LÁZARO, R., MOLINA, V., GARCÍA-BARRENO, P. et DESCO, M. (2003). Influence of the normalization

template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *NeuroImage*, 19(3):601–612.

[Gómez-Herrero *et al.*, 2005] GÓMEZ-HERRERO, G., HUUPPONEN, E., VANRUMSTE, B., VERGULT, A., DE CLERCQ, W., VÄRRI, A., EGIAZARIAN, K., VAN HUFFEL, S. et VAN PAESSCHEN, W. (2005). Independent component analysis of single trial evoked brain reponses : is it reliable ? *In Proc. IEEE/IEE Int. Conf. on Computational Intelligence in Medicine and Healthcare (Costa da Caparica, Portugal)*, pages 69–76.

[Gorodnitsky *et al.*, 1995] GORODNITSKY, I. F., GEORGE, J. S. et RAO, B. D. (1995). Neuromagnetic source imaging with FOCUSS : A recursive weighted minimum norm algorithm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(4):231–251.

[Grave de Peralta Menendez *et al.*, 2001] Grave de PERALTA MENENDEZ, R., GONZALEZ ANDINO, S., LANTZ, G., MICHEL, C. M. et LANDIS, T. (2001). Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. I. Method descriptions and simulations. *Brain Topography*, 14(2):131–137.

[Grave de Peralta Menendez *et al.*, 1997] Grave de PERALTA MENENDEZ, R., HAUK, O., GONZALEZ ANDINO, S., VOGT, H. et MICHEL, C. (1997). Linear inverse solutions with optimal resolution kernels applied to electromagnetic tomography. *Human Brain Mapping*, 5(6):454–467.

[Grech *et al.*, 2008] GRECH, R., CASSAR, T., MUSCAT, J., CAMILLERI, K. P., FABRI, S. G., ZERVAKIS, M., XANTHOPOULOS, P., SAKKALIS, V. et VANRUMSTE, B. (2008). Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5:25.

[Greco *et al.*, 2006] GRECO, A., MAMMONE, N., MORABITO, F. et VERSACI, M. (2006). Kurtosis, Renyi's entropy and independent component scalp maps for the automatic artifact rejection from EEG data. *International Journal of Signal Processing*, 2(4):240–244.

[Greenblatt, 1993] GREENBLATT, R. E. (1993). Probabilistic reconstruction of multiple sources in the bioelectromagnetic inverse problem. *Inverse Problems*, 9(2):271–284.

[Greitz *et al.*, 1991] GREITZ, T., BOHM, C., HOLTE, S. et ERIKSSON, L. (1991). A computerized brain atlas : Construction, anatomical content, and some applications. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 15(1):26–38.

[Groetsch, 1993] GROETSCH, C. W. (1993). *Inverse Problems in the Mathematical Sciences*. Vieweg.

[Grova *et al.*, 2006] GROVA, C., DAUNIZEAU, J., LINA, J.-M., BÉNAR, C. G., BENALI, H. et GOTMAN, J. (2006). Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. *NeuroImage*, 29(3):734–753.

[Guéziec et Ayache, 1994] GUÉZIEC, A. et AYACHE, N. (1994). Smoothing and matching of 3-D space curves. *International Journal of Computer Vision*, 12(1):79–104.

[Guimond *et al.*, 2000] GUIMOND, A., MEUNIER, J. et THIRION, J.-P. (2000). Average brain models : A convergence study. *Computer Vision and Image Understanding*, 77(2):192–210.

[Hajek *et al.*, 1993] HAJEK, M., ANTONINI, A., LEENDERS, K. L. et WIESER, H. G. (1993). Mesiobasal versus lateral temporal lobe epilepsy : Metabolic differences in the temporal lobe shown by interictal ^{18}F-FDG positron emission tomography. *Neurology*, 43(1):79–86.

[Hallez *et al.*, 2007] HALLEZ, H., VANRUMSTE, B., GRECH, R., MUSCAT, J., DE CLERCQ, W., VERGULT, A., D'ASSELER, Y., CAMILLERI, K. P., FABRI, S. G., VAN HUFFEL, S. et LEMAHIEU, I. (2007). Review on solving the forward problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 4.

[Hamalainen et Ilmoniemi, 1984] HAMALAINEN, M. S. et ILMONIEMI, R. J. (1984). Interpreting measured magnetic fields of the brain : estimates of current distributions. Rapport technique TKK-F-A55g, Helsinki University of Technology.

[Hamalainen et Ilmoniemi, 1994] HAMALAINEN, M. S. et ILMONIEMI, R. J. (1994). Interpreting magnetic fields of the brain : Minimum norm estimates. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 32(1):35–42.

[Hammers *et al.*, 2002] HAMMERS, A., KOEPP, M. J., HURLEMANN, R., THOM, M., RICHARDSON, M. P., BROOKS, D. J. et DUNCAN, J. S. (2002). Abnormalities of grey and white matter [^{11}C]flumazenil binding in temporal lobe epilepsy with normal MRI. *Brain*, 125(10):2257–2271.

[Hansen, 1998] HANSEN, P. C. (1998). *Rank-deficient and discrete ill-posed problems : numerical aspects of linear inversion*. SIAM.

[Hellier *et al.*, 2002] HELLIER, P., ASHBURNER, J., COROUGE, I., BARILLOT, C. et FRISTON, K. J. (2002). Inter-subject registration of functional and anatomical data using SPM. *In Proceedings of the 5th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-Part II*, volume 2489, pages 590–597.

[Hellier *et al.*, 2003] HELLIER, P., BARILLOT, C., COROUGE, I., GIBAUD, B., LE GOUALHER, G., COLLINS, D. L., EVANS, A., MALANDAIN, G., AYACHE, N., CHRISTENSEN,

G. E. et JOHNSON, H. J. (2003). Retrospective evaluation of intersubject brain registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22(9):1120–1130.

[Helmholtz, 1853] HELMHOLTZ, H. (1853). Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche. *Annalen der Physik*, 165(6):211–233.

[Henderson *et al.*, 1975] HENDERSON, C. J., BUTLER, S. R. et GLASS, A. (1975). The localization of equivalent dipoles of EEG sources by the application of electrical field theory. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39(2):117–130.

[Henry *et al.*, 1990] HENRY, T. R., MAZZIOTTA, J. C., ENGEL JR, J., CHRISTENSON, P. D., ZHANG, J. X., PHELPS, M. E. et KUHL, D. E. (1990). Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 10(5):748–757.

[Hérault et Ans, 1984] HÉRAULT, J. et ANS, B. (1984). Circuits neuronaux à synapses modifiables : décodage de messages sensoriels composites par apprentissage non supervisé et permanent. *C.R. de l'Académie des Sciences*, 299:525–528.

[Hill *et al.*, 1994] HILL, D. L., STUDHOLME, C. et HAWKES, D. J. (1994). Voxel similarity measures for automated image registration. *In Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers (SPIE) Conference*, volume 2359, pages 205–216.

[Hinkley, 1971] HINKLEY, D. V. (1971). Inference about the changepoint from cumulative sum tests. *Biometrika*, 58:509–523.

[Hutton et Braun, 2003] HUTTON, B. F. et BRAUN, M. (2003). Software for image registration : Algorithms, accuracy, efficacy. *Seminars in Nuclear Medicine*, 33(3):180–192.

[Hwang *et al.*, 2001] HWANG, S.-I., KIM, J. H., PARK, S. W., HAN, M. H., YU, I. K., LEE, S. H., LEE, D. S., LEE, S. K., CHUNG, C.-K. et CHANG, K.-H. (2001). Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*, 22(5):937–946.

[Hyvärinen et Oja, 1997] HYVÄRINEN, A. et OJA, E. (1997). A fast fixed-point algorithm for independent component analysis. *Neural Computation*, 9(7):1483–1492.

[Jain, 1981] JAIN, A. K. (1981). Image data compression : A review. *Proceedings of the IEEE*, 69(3):349–389.

[James et Gibson, 2003] JAMES, C. et GIBSON, O. (2003). Temporally constrained ICA :

an application to artifact rejection in electromagnetic brain signal analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 50(9):1108–1116.

[Jarchi *et al.*, 2009] JARCHI, D., BOOSTANI, R., TAHERI, M. et SANEI, S. (2009). Seizure source localization using a hybrid second order blind identification and extended rival penalized competitive learning algorithm. *Biomedical Signal Processing and Control*, 4(2): 108–117.

[Jasper, 1958] JASPER, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, (10):371–375.

[Jayakar *et al.*, 2008] JAYAKAR, P., DUNOYER, C., DEAN, P., RAGHEB, J., RESNICK, T., MORRISON, G., BHATIA, S. et DUCHOWNY, M. (2008). Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans : Integrative strategies offer long-term seizure relief. *Epilepsia*, 49(5):758–764.

[Joyce *et al.*, 2004] JOYCE, C., GORODNITSKY, I. et KUTAS, M. (2004). Automatic removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using blind component separation. *Psychophysiology*, 41(2):313–325.

[Jung *et al.*, 2000] JUNG, T., MAKEIG, S., WESTERFIELD, M., TOWNSEND, J., COURCHESNE, E. et SEJNOWSKI, T. (2000). Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clinical Neurophysiology*, 111(10):1745–1758.

[Kierkels *et al.*, 2006] KIERKELS, J., van BOXTEL, G. et VOGTEN, L. (2006). A model-based objective evaluation of eye movement correction in EEG recordings. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(2):246–253.

[Kilpatrick, 1996] KILPATRICK, C. (1996). Neuroimaging in epilepsy surgery : A review. *Journal of Clinical Neuroscience*, 3(4):305–309.

[Kim *et al.*, 2006] KIM, M. A., HEO, K., CHOO, M. K., CHO, J. H., PARK, S. C., LEE, J. D., YUN, M., PARK, H.-J. et LEE, B. I. (2006). Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy : Analysis of ^{18}F-FDG PET using SPM. *Seizure*, 15(1):56–63.

[Kim *et al.*, 2000] KIM, S. K., NA, D. G., BYUN, H. S., KIM, S. E., SUH, Y.-L., CHOI, J. Y., YOON, H.-K. et HAN, B. K. (2000). Focal cortical dysplasia : Comparison of MRI and FDG-PET. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 24(2):296–302.

[Kochunov *et al.*, 1999] KOCHUNOV, P. V., LANCASTER, J. L. et FOX, P. T. (1999). Accurate high-speed spatial normalization using an octree method. *NeuroImage*, 10(6):724–737.

[Koessler *et al.*, 2010] KOESSLER, L., BENAR, C., MAILLARD, L., BADIER, J.-M., VIGNAL, J. P., BARTOLOMEI, F., CHAUVEL, P. et GAVARET, M. (2010). Source localization of ictal epileptic activity investigated by high resolution EEG and validated by SEEG. *NeuroImage*, 51(2):642–653.

[Kops *et al.*, 2002] KOPS, E. R., STORB, S. H., HERZOG, H. R. et BAUER, A. (2002). Age dependency of cortex values before and after partial volume correction in PET data. *In IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, volume 2, pages 850–852.

[Korats *et al.*, 2012] KORATS, G., LE CAM, S. et RANTA, R. (2012). Impact of window length and decorrelation step on ICA algorithms for EEG Blind Source Separation. *In International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing - Biosignals 2012*.

[Korinthenberg *et al.*, 2004] KORINTHENBERG, R., BAUER-SCHEID, C., BURKART, P., MARTENS-LE BOUAR, H., KASSUBEK, J. et JUENGLING, F. D. (2004). ^{18}FDG-PET in epilepsies of infantile onset with pharmacoresistant generalised tonic-clonic seizures. *Epilepsy Research*, 60(1):53 – 61.

[Koutroumanidis *et al.*, 1998] KOUTROUMANIDIS, M., BINNIE, C., ELWES, R., POLKEY, C., SEED, P., ALARCON, G., COX, T., BARRINGTON, S., MARSDEN, P., MAISEY, M. et PANAYIOTOPOULOS, C. (1998). Interictal regional slow activity in temporal lobe epilepsy correlates with lateral temporal hypometabolism as imaged with ^{18}FDG PET : neurophysiological and metabolic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65(2):170–176.

[Koutroumanidis *et al.*, 2000] KOUTROUMANIDIS, M., HENNESSY, M. J., SEED, P. T., ELWES, R. D. C., JAROSZ, J., MORRIS, R. G., MAISEY, M. N., BINNIE, C. D. et POLKEY, C. E. (2000). Significance of interictal bilateral temporal hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 54(9):1811–1821.

[Krishnaveni *et al.*, 2006] KRISHNAVENI, V., JAYARAMAN, S., GUNASEKARAN, A. et RAMADOSS, K. (2006). Automatic Removal of Ocular Artifacts using JADE Algorithm and Neural Network. *International Journal of Intelligent Systems and Technologies*, 1(4):322–333.

[Kuhl *et al.*, 1982] KUHL, D. E., METTER, E. J., RIEGE, W. H. et PHELPS, M. E. (1982). Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the [18F]fluorodeoxyglucose method. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2(2):163–171.

[La Fougère *et al.*, 2009] LA FOUGÈRE, C., ROMINGER, A., FÖRSTER, S., GEISLER, J. et

BARTENSTEIN, P. (2009). PET and SPECT in epilepsy : A critical review. *Epilepsy and Behavior*, 15(1):50–55.

[Lancaster *et al.*, 1999] LANCASTER, J. L., FOX, P. T., DOWNS, H., NICKERSON, D. S., HANDER, T. A., EL MALLAH, M., KOCHUNOV, P. V. et ZAMARRIPA, F. (1999). Global spatial normalization of human brain using convex hulls. *Journal of Nuclear Medicine*, 40(6):942–955.

[Lancaster *et al.*, 1995] LANCASTER, J. L., GLASS, T. G., LANKIPALLI, B. R., DOWNS, H., MAYBERG, H. et FOX, P. T. (1995). A modality-independent approach to spatial normalization of tomographic images of the human brain. *Human Brain Mapping*, 3(3):209–223.

[Lemieux *et al.*, 1996] LEMIEUX, L., MCBRIDE, A. et HAND, J. W. (1996). Calculation of electrical potentials on the surface of a realistic head model by finite differences. *Physics in Medicine and Biology*, 41(7):1079–1091.

[Lester *et al.*, 1999] LESTER, H., ARRIDGE, S., JANSONS, K., LEMIEUX, L., HAJNAL, J. et OATRIDGE, A. (1999). Non-linear registration with the variable viscosity fluid algorithm. *In Information Processing in Medical Imaging*, volume 1613 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 238–251.

[Lester et Arridge, 1999] LESTER, H. et ARRIDGE, S. R. (1999). A survey of hierarchical non-linear medical image registration. *Pattern Recognition*, 32(1):129–149.

[LeVan *et al.*, 2006] LEVAN, P., URRESTARAZU, E. et GOTMAN, J. (2006). A system for automatic artifact removal in ictal scalp EEG based on independent component analysis and Bayesian classification. *Clinical Neurophysiology*, 117(4):912–927.

[Li *et al.*, 2006] LI, Y., MA, Z., LU, W. et LI, Y. (2006). Automatic removal of the eye blink artifact from EEG using an ICA-based template matching approach. *Physiological Measurement*, 27(4):425.

[Li *et al.*, 2002] LI, Z., MARTINS DA SILVA, A. et SILVA CUNHA, J. P. (2002). Movement quantification in epileptic seizures : A new approach to video-EEG analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49(6):565–573.

[Liu *et al.*, 2004] LIU, H., GAO, X., SCHIMPF, P. H., YANG, F. et GAO, S. (2004). A recursive algorithm for the three-dimensional imaging of brain electric activty : Shrinking LORETA-FOCUSS. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 51(10):1794–1802.

[Loessner *et al.*, 1995] LOESSNER, A., ALAVI, A., LEWANDROWSKI, K.-U., MOZLEY, D., SOUDER, E. et GUR, R. E. (1995). Regional cerebral function determined by FDG-PET in

healthy volunteers : Normal patterns and changes with age. *Journal of Nuclear Medicine*, 36(7):1141–1149.

[Maes *et al.*, 1997] MAES, F., COLLIGNON, A., VANDERMEULEN, D., MARCHAL, G. et SUETENS, P. (1997). Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 16(2):187–198.

[Maillard *et al.*, 2009] MAILLARD, L., KOESSLER, L., COLNAT-COULBOIS, S., VIGNAL, J.-P., LOUIS-DORR, V., MARIE, P.-Y. et VESPIGNANI, H. (2009). Combined SEEG and source localisation study of temporal lobe schizencephaly and polymicrogyria. *Clinical Neurophysiology*, 120(9):1628–1636.

[Maintz et Viergever, 1998] MAINTZ, J. B. A. et VIERGEVER, M. A. (1998). A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*, 2(1):1 – 36.

[Mauguière et Ryvlin, 1996] MAUGUIÈRE, F. et RYVLIN, P. (1996). Morphological and functional neuro-imaging of surgical partial epilepsies in adults. *Rev Neurol (Paris)*, 152(8-9):501–16.

[Mazzochi et Vignolo, 1978] MAZZOCHI, F. et VIGNOLO, L. A. (1978). Computer assisted tomography in neuropsychological research : A simple procedure for lesion mapping. *Cortex*, 14(1):136–144.

[Meijs *et al.*, 1987] MEIJS, J. W. H., BOSCH, F. G. C., PETERS, M. J. et LOPES DA SILVA, F. H. (1987). On the magnetic field distribution generated by a dipolar current source situated in a realistically shaped compartment model of the head. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66(3):286–298.

[Merlet *et al.*, 1996] MERLET, I., GARCIA-LARREA, L., GRÉGOIRE, M. C., LAVENNE, F. et MAUGUIÈRE, F. (1996). Source propagation of interictal spikes in temporal lobe epilepsy : Correlations between spike dipole modelling and [18F]fluorodeoxyglucose PET data. *Brain*, 119(2):377–392.

[Michel *et al.*, 2004] MICHEL, C. M., MURRAY, M. M., LANTZ, G., GONZALEZ, S., SPINELLI, L. et Grave de PERALTA, R. (2004). EEG source imaging. *Clinical Neurophysiology*, 115(10):2195 – 2222.

[Minoshima *et al.*, 1994] MINOSHIMA, S., KOEPPE, R. A., FREY, K. A. et KUHL, D. E. (1994). Anatomic standardization : Linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *Journal of Nuclear Medicine*, 35(9):1528–1537.

[Minoshima *et al.*, 1993] MINOSHIMA, S., KOEPPE, R. A., MINTUN, M. A., BERGER, K. L., TAYLOR, S. F., FREY, K. A. et KUHL, D. E. (1993). Automated detection of the intercom-

missural line for stereotactic localization of functional brain images. *Journal of Nuclear Medicine*, 34(2):322–329. cited By (since 1996) 172.

[Mocks et Gasser, 1984] MOCKS, J. et GASSER, T. (1984). How to select epochs of the EEG at rest for quantitative analysis. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 58(1):89–92.

[Mosher et Leahy, 1997] MOSHER, J. C. et LEAHY, R. M. (1997). EEG and MEG source localization using recursively applied (RAP) MUSIC. *In Conference Record of the Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers*, volume 2, pages 1201–1207.

[Mosher et Leahy, 1998] MOSHER, J. C. et LEAHY, R. M. (1998). Recursive MUSIC : A framework for EEG and MEG source localization. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 45(11):1342–1354.

[Mosher et Leahy, 1999] MOSHER, J. C. et LEAHY, R. M. (1999). Source localization using recursively applied and projected (RAP) music. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 47(2):332–340.

[Mosher *et al.*, 1992] MOSHER, J. C., LEWIS, P. S. et LEAHY, R. M. (1992). Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal meg data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(6):541–557.

[Nguyen-Thi et Jutten, 1995] NGUYEN-THI, H. et JUTTEN, C. (1995). Blind source separation for convolutive mixtures. *Signal Processing*, 45(2):209–229.

[Nikou *et al.*, 1999] NIKOU, C., HEITZ, F. et ARMSPACH, J.-P. (1999). Robust voxel similarity metrics for the registration of dissimilar single and multimodal images. *Pattern Recognition*, 32(8):1351–1368.

[Nunez et Srinivasan, 2006] NUNEZ, P. L. et SRINIVASAN, R. (2006). *Electric fields of the brain : the neurophysics of EEG*. Oxford University Press, USA.

[Onton et Makeig, 2006] ONTON, J. et MAKEIG, S. (2006). Information-based modeling of event-related brain dynamics. *Progress in Brain Research*, 159:99–120.

[Ourselin, 2002] OURSELIN, S. (2002). *Recalage d'images médicales par appariement de régions - Application à la construction d'atlas histologiques 3D*. Thèse de doctorat, Informatique, Université de Nice - Sophia Antipolis.

[Ourselin *et al.*, 2000] OURSELIN, S., ROCHE, A., PRIMA, S. et AYACHE, N. (2000). Block Matching : A General Framework to Improve Robustness of Rigid Registration of Medical Images. *In Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*, volume 1935 de *Lecture Notes in Computer Science*, pages 557–566.

[Ourselin *et al.*, 2001] OURSELIN, S., ROCHE, A., SUBSOL, G., PENNEC, X. et AYACHE, N. (2001). Reconstructing a 3d structure from serial histological sections. *Image and Vision Computing*, 19(1-2):25–31.

[Page, 1954] PAGE, E. S. (1954). Continuous inspection schemes. *Biometrika*, 41:100–115.

[Papathanassiou *et al.*, 2009] PAPATHANASSIOU, D., DOMANGE-TESTARD, A., THIRIAUX, A., BRUNA-MURAILLE, C., CUIF-JOB, A., MOTTE, J. et LIEHN, J.-C. (2009). Place de la TEP au FDG dans le bilan des épilepsies pharmacorésistantes. *Medecine Nucleaire*, 33(6):352–362.

[Pascual-Marqui, 2002] PASCUAL-MARQUI, R. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) : Technical details. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24(D):5–12.

[Pascual-Marqui, 1999] PASCUAL-MARQUI, R. D. (1999). Review of methods for solving the eeg inverse problem. *International Journal of Bioelectromagnetism*, (1):75–86.

[Pascual-Marqui *et al.*, 1994] PASCUAL-MARQUI, R. D., MICHEL, C. M. et LEHMANN, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography : A new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1):49–65.

[Pelizzari *et al.*, 1989] PELIZZARI, C. A., CHEN, G. T. Y., SPELBRING, D. R., WEICHSELBAUM, R. R. et CHEN, C.-T. (1989). Accurate three-dimensional registration of CT, PET, an/or MR images of the brain. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 13(1):20–26.

[Person *et al.*, 2010a] PERSON, C., KOESSLER, L., LOUIS-DORR, V., WOLF, D., MAILLARD, L. et MARIE, P. Y. (2010a). Analysis of the relationship between interictal electrical source imaging and PET hypometabolism. *In 32th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'2010*.

[Person *et al.*, 2010b] PERSON, C., KOESSLER, L., LOUIS-DORR, V., WOLF, D., MAILLARD, L. et MARIE, P. Y. (2010b). Etude de la normalisation spatiale en imagerie cérébrale de Tomographie par Emission de Positons. *In Sixième Conférence Internationale Francophone d'Automatique, CIFA 2010*.

[Person *et al.*, 2012] PERSON, C., LOUIS-DORR, V., POUSSIER, S., COMMOWICK, O., MALANDAIN, G., MAILLARD, L., WOLF, D., GILLET, N., ROCH, V., KARCHER, G. et MARIE, P. Y. (2012). Voxel-based quantitative analysis of brain images from ^{18}F-FDG PET with a block-matching algorithm for spatial normalization. *Clinical Nuclear Medicine*, 37(3):268–273.

[Plotkin *et al.*, 2003] PLOTKIN, M., AMTHAUER, H., MERSCHHEMKE, M., LÜDEMANN, L., HARTKOP, E., RUF, J., GUTBERLET, M., BERTRAM, H., MEENCKE, H.-J., FELIX, R. et VENZ, S. (2003). Use of statistical parametric mapping of ^{18}F-FDG-PET in frontal lobe epilepsy. *NuklearMedizin*, 42(5):190–196.

[Rankine *et al.*, 2007] RANKINE, L., STEVENSON, N., MESBAH, M. et BOASHASH, B. (2007). A nonstationary model of newborn EEG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 54(1):19–28.

[Rao et Mitra, 1973] RAO, C. R. et MITRA, S. K. (1973). Theory and application of constrained inverse of matrices. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 24(4):473–488.

[Reig *et al.*, 2007] REIG, S., PENEDO, M., GISPERT, J. D., PASCAU, J., SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, J., GARCÍA-BARRENO, P. et DESCO, M. (2007). Impact of ventricular enlargement on the measurement of metabolic activity in spatially normalized PET. *NeuroImage*, 35(2):748–758.

[Roche *et al.*, 2000] ROCHE, A., MALANDAIN, G. et AYACHE, N. (2000). Unifying maximum likelihood approaches in medical image registration. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 11(1):71–80.

[Roche *et al.*, 1998] ROCHE, A., MALANDAIN, G., PENNEC, X. et AYACHE, N. (1998). The correlation ratio as a new similarity measure for multimodal image registration. *In Proc. of First Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI'98)*, volume 1496 de *Lectures notes in Computer Science*, pages 1115–1124.

[Roland *et al.*, 1993] ROLAND, P. E., GRAUFELDS, C. J., WÅHLIN, J., INGELMAN, L., ANDERSSON, M., LEDBERG, A., PEDERSEN, J., ÅKERMAN, S., DABRINGHAUS, A. et ZILLES, K. (1993). Human brain atlas : For high-resolution functional and anatomical mapping. *Human Brain Mapping*, 1(3):173–184.

[Romero *et al.*, 2008] ROMERO, S., MAÑANAS, M. et BARBANOJ, M. (2008). A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables : A simulation case. *Computers in Biology and Medicine*, 38(3):348–360.

[Romo Vázquez, 2010] ROMO VÁZQUEZ, R. (2010). *Contribution à la détection et à l´analyse des signaux EEG épileptiques : débruitage et séparation de sources*. Thèse de doctorat, ATSI (Automatique, Traitement du Signal et des Images, Génie informatique), INPL (Institut National Polytechnique de Lorraine).

[Romo Vázquez *et al.*, 2007a] ROMO VÁZQUEZ, R., RANTA, R., LOUIS-DORR, V. et MAQUIN, D. (2007a). EEG ocular artefacts and noise removal. *In 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'07*.

[Romo Vázquez *et al.*, 2007b] ROMO VÁZQUEZ, R., RANTA, R., LOUIS-DORR, V. et MAQUIN, D. (2007b). Ocular artifacts removal in scalp EEG : combining ICA and wavelet denoising. *In 5th International Conference on Physics in Signal and Image Processing*.

[Romo Vázquez *et al.*, 2012] ROMO VÁZQUEZ, R., VÉLEZ-PÉREZ, H., RANTA, R., LOUIS DORR, V., MAQUIN, D. et MAILLARD, L. (2012). Blind source separation, wavelet denoising and discriminant analysis for EEG artefacts and noise cancelling. *Biomedical Signal Processing and Control*, 7(4):389–400.

[Rose *et al.*, 1987] ROSE, D. F., SATO, S. et SMITH, P. D. (1987). Localization of magnetic interictal discharges in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 22(3):348–354.

[Rush et Driscoll, 1968] RUSH, S. et DRISCOLL, D. A. (1968). Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesthesia and Analgesia*, 47(6):717–723.

[Ryvlin *et al.*, 1998] RYVLIN, P., BOUVARD, S., LE BARS, D., DE LAMÉRIE, G., GRÉGOIRE, M. C., KAHANE, P., FROMENT, J. C. et MAUGUIÈRE, F. (1998). Clinical utility of flumazenil-PET versus [^{18}F]fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy. A prospective study in 100 patients. *Brain*, 121(11):2067–2081.

[Salamon *et al.*, 2008] SALAMON, N., KUNG, J., SHAW, S. J., KOO, J., KOH, S., WU, J. Y., LERNER, J. T., SANKAR, R., SHIELDS, W. D., ENGEL, J., FRIED, I., MIYATA, H., YONG, W. H., VINTERS, H. V. et MATHERN, G. W. (2008). FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology*, 71(20):1594–1601.

[Sanei et Chambers, 2007] SANEI, S. et CHAMBERS, J. (2007). *EEG signal processing*. Wiley-Interscience.

[Särelä et Vigario, 2003] SÄRELÄ, J. et VIGARIO, R. (2003). Overlearning in marginal distribution-based ICA : analysis and solutions. *The Journal of Machine Learning Research*, 4:1447–1469.

[Scherg, 1990] SCHERG, M. (1990). Fundamentals of dipole source potential analysis. *In* GRANDORI, F., HOKE, M. et ROMANI, G. L., éditeurs : *Auditory Evoked Magnetic Fields and Electric Potentials (Advances in Audiology)*, volume 6, pages 40–69. Karger.

[Schmidt, 1986] SCHMIDT, R. O. (1986). Multiple emitter location and signal parameter estimation. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, AP-34(3):276–280.

[Schneider, 1972] SCHNEIDER, M. R. (1972). Multistage process for computing virtual dipolar sources of EEG discharges from surface information. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-19(1):1–12.

[Schormann et Zilles, 1998] SCHORMANN, T. et ZILLES, K. (1998). Three-dimensional linear and nonlinear transformations : An integration of light microscopical and MRI data. *Human Brain Mapping*, 6(5-6):339–347.

[Semah, 2007] SEMAH, F. (2007). La TEP et la TEMP pour l´étude des épilepsies. *Médecine Nucléaire*, 31(6):329–336.

[Senda *et al.*, 1998] SENDA, M., ISHII, K., ODA, K., SADATO, N., KAWASHIMA, R., SUGIURA, M., KANNO, I., ARDEKANI, B., MINOSHIMA, S. et TATSUMI, I. (1998). Influence of ANOVA design and anatomical standardization on statistical mapping for PET activation. *NeuroImage*, 8(3):283–301.

[Sepulveda *et al.*, 1983] SEPULVEDA, N. G., WALKER, C. F. et HEATH, R. G. (1983). Finite element analysis of current pathways with implanted electrodes. *Journal of Biomedical Engineering*, 5(1):41–48.

[Spencer, 1994] SPENCER, S. S. (1994). The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia*, 35 (Suppl 6):S72–89.

[Stok, 1987] STOK, C. J. (1987). Influence of model parameters on EEG/MEG single dipole source estimation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-34(4):289–296.

[Studholme *et al.*, 1997] STUDHOLME, C., HILL, D. L. G. et HAWKES, D. J. (1997). Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Medical Physics*, 24(1):25–35.

[Sugiura *et al.*, 1999] SUGIURA, M., KAWASHIMA, R., SADATO, N., SENDA, M., KANNO, I., ODA, K., SATO, K., YONEKURA, Y. et FUKUDA, H. (1999). Anatomic validation of spatial normalization methods for PET. *Journal of Nuclear Medicine*, 40(2):317–322.

[Talairach et Bancaud, 1958] TALAIRACH, J. et BANCAUD, J. (1958). *L'exploration chirurgicale stéréotaxique du lobe temporal dans l'épilepsie temporale.* Masson et Cie.

[Talairach et Bancaud, 1966] TALAIRACH, J. et BANCAUD, J. (1966). Lesion, "irritative" zone and epileptogenic focus. *Confinia neurologica*, 27(1):91–94.

[Talairach et Tournoux, 1988] TALAIRACH, J. et TOURNOUX, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme Medical Publishers.

[Taleb et Jutten, 1999] TALEB, A. et JUTTEN, C. (1999). Source separation in post non linear mixtures. *IEEE Trans. Signal Processing*, 47(10):2807–2820.

[Ting *et al.*, 2006] TING, K., FUNG, P., CHANG, C. et CHAN, F. (2006). Automatic correction of artifact from single-trial event-related potentials by blind source separation using second order statistics only. *Medical Engineering and Physics*, 28(8):780–794.

[Titterington, 1985] TITTERINGTON, D. M. (1985). Common structure of smoothing techniques in statistics. *International Statistical Review*, 53(2):141–170.

[Tong *et al.*, 1991] TONG, L., SOON, V., HUANG, Y. F. et LIU, R. (1991). Indeterminacy and identifiability of blind identification. *IEEE Trans. CAS*, 38:499–509.

[Uthman *et al.*, 1993] UTHMAN, B. M., WILDER, B. J., PENRY, J. K., DEAN, C., RAMSAY, R. E., REID, S. A., HAMMOND, E. J., TARVER, W. B. et WERNICKE, J. F. (1993). Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology*, 43(7):1338–1345.

[Valdes-Sosa *et al.*, 1996] VALDES-SOSA, P., RIEIRA, J. J. et CASANOVA, R. (1996). Variable resolution electric-magnetic tomography. *In Proceedings of the Tenth International Conference on Biomagnetism*, pages 373–376, Santa Fe, New Mexico, USA.

[Van den Elsen *et al.*, 1993] Van den ELSEN, P. A., POL, E. J. D. et VIERGEVER, M. A. (1993). Medical image matching - a review with classification. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 12(1):26–39.

[Vatta *et al.*, 2010] VATTA, F., MENEGHINI, F., ESPOSITO, F., MININEL, S. et DI SALLE, F. (2010). Realistic and spherical head modeling for EEG forward problem solution : A comparative cortex-based analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2010.

[Vigario, 1997] VIGARIO, R. (1997). Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103(3):395–404.

[Viola et Wells, 1997] VIOLA, P. et WELLS, W. M. (1997). Alignment by maximization of mutual information. *International Journal of Computer Vision*, 24(2):137–154.

[Wang, 1993] WANG, J.-Z. (1993). Minimum-norm least-squares estimation : Magnetic source images for a spherical model head. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 40(4):387–396.

[Wells *et al.*, 1996] WELLS, W. M., VIOLA, P., ATSUMI, H. et NAKAJIMA, S.and Kikinis, R. (1996). Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Medical Image Analysis*, 1(1):35–51.

[West *et al.*, 1997] WEST, J., FITZPATRICK, J. M., WANG, M. Y., DAWANT, B. M., MAURER, C. R., KESSLER, R. M., MACIUNAS, R. J., BARILLOT, C., LEMOINE, D., COLLIGNON, A., MAES, F., SUETENS, P., VANDERMEULEN, D., VAN DEN ELSEN, P. A., NAPEL, S., SUMANAWEERA, T. S., HARKNESS, B., HEMLER, P. F., HILL, D. L. G., HAWKES, D. J., STUDHOLME, C., MAINTZ, J. B. A., VIERGEVER, M. A., MALANDAIN, G., PENNEC, X., NOZ, M. E., MAGUIRE, G. Q., POLLACK, M., PELIZZARI, C. A., ROBB, R. A., HANSON, D. et WOODS, R. P. (1997). Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 21(4):554–566.

[Westen et Garitte, 2000] WESTEN, D. et GARITTE, C. (2000). *Psychologie : Pensée, cerveau et culture*. De Boeck Université.

[Woods *et al.*, 1992] WOODS, R. P., CHERRY, S. R. et MAZZIOTTA, J. C. (1992). Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 16(4):620–633.

[Woods *et al.*, 1998a] WOODS, R. P., GRAFTON, S. T., HOLMES, C. J., CHERRY, S. R. et MAZZIOTTA, J. C. (1998a). Automated image registration : I. general methods and intrasubject, intramodality validation. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22(1):139–152.

[Woods *et al.*, 1998b] WOODS, R. P., GRAFTON, S. T., WATSON, J. D. G., SICOTTE, N. L. et MAZZIOTTA, J. C. (1998b). Automated image registration : II. Intersubject validation of linear and nonlinear models. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22(1):153–165.

[Yan *et al.*, 1991] YAN, Y., NUNEZ, P. L. et HART, R. T. (1991). Finite-element model of the human head : Scalp potentials due to dipole sources. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 29(5):475–481.

[Yao et Dewald, 2005] YAO, J. et DEWALD, J. P. A. (2005). Evaluation of different cortical source localization methods using simulated and experimental eeg data. *NeuroImage*, 25(2):369–382.

[Ziehe et Müller, 1998] ZIEHE, A. et MÜLLER, K.-R. (1998). TDSEP - an efficient algorithm for blind separation using time structure. *In Proc. ICANN*, pages 675–680.

[Zubieta *et al.*, 1999] ZUBIETA, J.-K., DANNALS, R. F. et FROST, J. J. (1999). Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. *American Journal of Psychiatry*, 156(6):842–848.

Résumé

Un traitement possible de l'épilepsie partielle pharmaco-résistante consiste en l'exérèse de la région cérébrale responsable des crises. La difficulté est de localiser cette zone et d'en définir l'étendue. L'objectif de cette thèse est d'apporter des données permettant de préciser la localisation et le volume des régions pathologiques, en exploitant deux modalités : l'imagerie TEP (*Tomographie par Emission de Positons*) et l'EEG-HR (*EEG Haute Résolution* : signaux cérébraux recueillis sur le scalp avec un nombre important d'électrodes et une fréquence d'échantillonnage élevée).

En imagerie TEP, il s'agit de segmenter les zones d'hypométabolisme qui sont liées aux régions responsables des crises. Des méthodes de comparaisons statistiques à l'aide d'outils de type SPM (*Statistical Parametric Mapping*) entre les images TEP de sujets pathologiques et de sujets sains ont été appliquées, en effectuant des tests d'hypothèse voxel à voxel entre les différentes images. Pour pouvoir être comparées à une population de référence, les différentes images ont subi des transformations non linéaires afin que chaque voxel corresponde à la même région anatomique chez tous les sujets. Deux algorithmes ont été appliqués : une méthode SPM classique et une méthode *Block-Matching*. Les résultats sont comparés par analyse subjective clinique et également sur des données simulées.

En ce qui concerne l'EEG-HR, la localisation spatiale et temporelle de sources d'événements intercritiques (pointes et ondes lentes) a été réalisée par résolution du problème inverse. Ceci a permis de localiser les sources électriques intracérébrales d'intérêt qui sont à l'origine des signaux acquis sur le scalp.

Enfin, une représentation des données multimodales (images TEP et signaux EEG-HR) dans un même référentiel a permis d'accroître les connaissances sur les relations existant entre les activités électriques et métaboliques et ainsi de mieux définir les régions épileptogènes.

Mots-clés: TEP, EEG, épilepsie, SPM, hypométabolisme, localisation de sources, recalage

Abstract

A possible treatment for drug-resistant partial epilepsy involves the resection of the brain region which generates crisis. The difficulty is to locate this area and to determine its extent. The objective of this thesis is to provide data to specify the location and the volume of pathological regions, using two modalities : PET (*Positron Emission Tomography*) imaging and HR-EEG (*High-Resolution EEG* : brain signals collected on the scalp with a large number of electrodes and a high sampling rate).

In PET imaging, hypometabolic areas associated with regions generating seizures have to be segmented. Statistical comparisons methods using tools such as SPM (*Statistical Parametric Mapping*) between images of pathological and healthy subjects have been applied. Voxelwise statistical analyses between the different images were thus used to highlight the hypometabolic areas. For comparison with a reference population, nonlinear transformations were applied to the images so that each voxel corresponds to the same anatomical region in every subject. Two algorithms were applied : a conventional SPM method and a *Block-Matching* method. The results were compared by subjective clinical analysis and also on simulated data.

Regarding the HR-EEG, the spatial and temporal source localizations of interictal events (spikes and slow waveforms) were done by solving the inverse problem. This allowed to localize intracerebral electrical sources generating the signals acquired on the scalp.

Finally, a representation in the same space of multimodal data (PET images and HR-EEG) allowed to increase the knowledge on the relationship between electrical and metabolic activities and to better define the epileptogenic regions.

Keywords: PET, EEG, epilepsy, SPM, hypometabolism, sources localisation, registration