



HAL
open science

Détection automatique multi-échelle et de grande envergure d'oscillations intracérébrales pathologiques dans l'épilepsie par réseaux de neurones artificiels

Ludovic Gardy

► **To cite this version:**

Ludovic Gardy. Détection automatique multi-échelle et de grande envergure d'oscillations intracérébrales pathologiques dans l'épilepsie par réseaux de neurones artificiels. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2021. Français. NNT : 2021TOU30190 . tel-03664811

HAL Id: tel-03664811

<https://theses.hal.science/tel-03664811>

Submitted on 11 May 2022

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.



THÈSE

**En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par

Ludovic GARDY

Le 20 octobre 2021

**Détection automatique multiéchelle et de grande envergure
d'oscillations intracérébrales pathologiques dans l'épilepsie par
réseaux de neurones artificiels**

Ecole doctorale : **CLESCO - Comportement, Langage, Education, Socialisation,
Cognition**

Spécialité : **Neurosciences**

Unité de recherche :

CERCO - Centre de Recherche Cerveau et Cognition

Thèse dirigée par

Emmanuel BARBEAU et Christophe HURTER

Jury

Mme Isabelle Merlet, Rapporteur

Mme Anastasia Bezerianos, Rapporteur

Mme Agnès Trébuchon, Examinatrice

M. Arnaud Delorme, Examineur

M. Emmanuel Barbeau, Co-directeur de thèse

M. Christophe Hurter, Co-directeur de thèse

Table des matières

Liste des figures	8
Liste des tableaux	10
Résumé	12
Abstract	16
Remerciements	18
Curriculum Vitae	22
Abréviations	28
1 Introduction	30
1.1 Contexte général	30
1.2 Problématique de recherche	30
1.3 Organisation du manuscrit	32
1.4 Productions pendant cette thèse	33
2 Etat de l’art	35
2.1 Les épilepsies	35
2.1.1 Les crises épileptiques	36
2.1.2 L’électroencéphalographie	41
2.1.3 Biomarqueurs des épilepsies	43
2.2 Détection automatique d’anomalies : méthodes	51
2.2.1 Similarités de séries temporelles	52
2.2.2 Intelligence artificielle	53
2.3 Détection automatique d’anomalies : applications à l’épilepsie	69
2.3.1 Détection des pointes intercritiques	70
2.3.2 L’apport des analyses temps-fréquence	72
2.3.3 Détection des fast ripples	75
2.4 Conclusion	81

3	Objectifs	83
4	Création et organisation des bases de données	85
4.1	Protocole de collecte des données	86
4.1.1	Electrodes hybrides et tétrodes	86
4.1.2	Inclusion des patients	90
4.2	Organisation des données de SEEG	91
4.2.1	Données d'imagerie	92
4.2.2	Données EEG-macro	92
4.2.3	Données EEG-micro	93
4.3	Extraction des événements d'intérêt	94
4.3.1	JSON_Fast-Ripples	96
4.3.2	JSON_BG-Activity	97
4.3.3	JSON_Automatic-detection_results	98
4.4	Conclusion	98
5	Détection d'activités EEG pathologiques	101
5.1	Etude 1 : Détection automatique de pointes intercritiques	101
5.1.1	Estimer des densités	101
5.1.2	Visualisation et détection automatique des PEIs	105
5.1.3	Interface utilisateur	105
5.1.4	Performances de la détection automatique	107
5.1.5	Discussion	109
5.1.6	Limites et travaux futurs	110
5.1.7	Conclusion	111
5.2	Etude 2 : Détection automatique de Fast Ripples	113
5.2.1	Analyse de la tâche de l'épileptologue	113
5.2.2	Notre méthode	115
5.2.3	Notre outil : Ladybird	115
5.2.4	Détection automatique	115
5.2.5	Evaluation du détecteur : les données utilisées	121
5.2.6	Evaluation des performances	123

5.2.7	Résultats	123
5.2.8	Discussion	129
5.3	Conclusion	134
6	Etude 3 : Exploitation des résultats	137
6.1	Méthodes	137
6.1.1	Patients et enregistrements	137
6.1.2	Détection des FRs	139
6.1.3	Identification des réseaux épileptiques	139
6.1.4	Analyses quantitatives	140
6.1.5	Analyses qualitatives	141
6.2	Résultats	141
6.2.1	Analyses qualitatives	141
6.2.2	Analyses quantitatives	145
6.2.3	Caractérisation des FRs	146
6.3	Discussion	149
6.3.1	Etude préliminaire : relations avec le bilan post-chirurgical	153
6.4	Conclusion	153
7	Discussion générale	155
7.1	L'apport des enregistrements multiéchelles	156
7.2	Vers une redéfinition des FRs ?	158
7.3	Amélioration de la détection automatique des FRs	161
7.4	Résumé des contributions	163
7.4.1	Ladybird : méthodes, logiciel et application	163
7.4.2	Définition des FRs et pipeline	163
7.4.3	Méthode de détection basée pixels	164
7.4.4	Bases de données	164
7.5	Perspectives	164
7.5.1	Etude du signal neuronal	164
7.5.2	Pousser plus loin la notion de multiéchelle	165
7.5.3	Technologie et logistique	165

8	Conclusion générale	167
9	Annexes	169
9.1	Ladybird : Logiciel de visualisation et de détection	169
9.1.1	Présentation de l'outil	169
9.1.2	Détection automatique	170
9.1.3	Interaction avec les bases de données	172
9.1.4	Validation automatique des fast ripples	177
9.1.5	Résumés statistiques	179
9.1.6	Alignement des signaux EEG-macro et EEG-micro	179
9.1.7	Dépendances	182
9.2	Génération et normalisation des scalogrammes	183
9.3	Codes source	185
9.4	Architectures des réseaux de neurones	187
9.5	Articles de journaux	189
9.5.1	Article 1	189
9.5.2	Article 2	199
9.5.3	Article 3	231
	Références	254

Liste des figures

1	Définition des crises généralisées et focales	37
2	Exemple de pointes épileptiques	38
3	Modèle de l'organisation spatiotemporelle des crises partielles	39
4	Chronologie des bilans pré-chirurgicaux	40
5	Le signal cérébral	41
6	Méthodes d'enregistrement de l'activité cérébrale électrophysiologique	43
7	Micro-électrodes évasées	44
8	Exemple classique d'une visualisation de signaux SEEG en clinique	45
9	Représentations temps-fréquence	47
10	Mécanismes cellulaires et en réseaux des FRs	50
11	Distance Euclidienne contre Dynamic Time Warping	53
12	Champs historiques de l'IA	56
13	Couches cachées en apprentissage profond	58
14	Organisation d'un réseau de neurones	60
15	Les fonctions d'activation	62
16	Réseau de neurones récurrent	66
17	RNN. Problème d'effacement des gradients	67
18	LSTM. Réseaux récurrents à mémoires court et long terme	68
19	Pipeline d'un détecteur de PEIs EEG/IRMf	73
20	Exemples de scalogrammes	74
21	Zuo et al. Signaux d'entrées et CNN	79
22	L'ascension des GAFAM	86
23	Schéma des électrodes macro/micro (DIXI medical)	88
24	Exemples de fast ripples	89
25	Tétrodes : enregistrement d'un fast ripple	91
26	La structure BIDS	93
27	Processus de sélection des fast ripples	96
28	Exemple : JSON_Fast-Ripples	99
29	Exemple : JSON_BG-Activity	100

30	Estimation de densités	102
31	Du signal 1D au signal 2D	103
32	Convolution 2D et CKDE	104
33	Visualisation et détection des PEIs par CKDE	106
34	Interface utilisateur CKDE	107
35	Détection par CKDE : exemple d'une fausse alarme	108
36	Un système de détection qui imite l'être humain	116
37	Ladybird : illustration	117
38	Signal EEG-micro et EEG-macro. Moyennage du signal EEG-micro	118
39	CNN. Base d'entraînement : exemples d'images	119
40	CNN. Entraînement et architecture	120
41	Processus de détection automatique : étapes 1 et 2	121
42	Comparaison des détecteurs automatiques	125
43	Exemples des différents types d'événements : FR, FR-like, Artefact, Potentiel d'action, Autre	127
44	Distribution des événements détectés automatiquement par Ladybird	130
45	Dispositif d'enregistrement	138
46	Densité spectrale de puissance	142
47	Analyse qualitative des FRs	143
48	Evénements de type FR-like	144
49	Quantification des FRs aux échelles EEG-macro et micro	146
50	Caractérisation des FRs	148
51	Répartition des FRs et bilan post-chirurgical	151
52	Ladybird : écran d'accueil	169
53	Ladybird : diagramme simplifié	171
54	Ladybird : entraînement d'un modèle	172
55	Ladybird : détection automatique	173
56	Ladybird : visualisation d'événements	174
57	Ladybird : visualisation anatomie	175
58	Ladybird : rejet des fausses alarmes	176
59	Ladybird : affichage des informations	178
60	Ladybird : synchronisation des signaux EEG-macro et EEG-micro	181

Liste des tableaux

1	Etudes où des micro-FRs ont été enregistrés	51
2	Lexique terminologie intelligence artificielle	54
3	Les fonctions d'activation	61
4	Zuo et al. Performances du détecteur automatique et comparaison	80
5	Détection automatique par CKDE : paramètres utilisés	109
6	Ladybird : performances sur données simulées	124
7	Tableau d'implantation des patients	127
8	Labybird : performances sur données réelles	128
9	Analyse quantitative des FRs	147
10	Zuo et al. Performances du détecteur automatique et comparaison	159
11	Architecture modèle : Hagen et al	187
12	Architecture modèle : Ladybird	188

Liste des codes source

1	Dépendances de Ladybird	182
2	Normalisation Z_{H_0} d'un scalogramme	185
3	Calcul de l'index FR	186

Résumé

Introduction. L'épilepsie est une maladie neurologique caractérisée par des interruptions récurrentes et imprédictibles du fonctionnement cérébral normal, appelées crises d'épilepsie. Parmi les patients qui en souffrent, près d'un tiers sont résistants aux médicaments. La seule solution pour les guérir est de retirer la zone cérébrale à l'origine des crises, appelée zone épileptogène (ZE). Pour localiser cette zone, il est parfois nécessaire de mener des explorations par stéréo-électroencéphalographie (SEEG). La SEEG consiste à implanter des électrodes intracérébrales au patient, qui reste hospitalisé une dizaine de jours. Au cours de cette période d'hospitalisation, son activité intracérébrale est enregistrée en continu, sur plus d'une centaine de canaux d'enregistrements répartis dans les structures cérébrales suspectées d'être impliquées dans le réseau épileptogène. L'analyse du signal EEG par les neurologues est une étape déterminante du diagnostic, mais la quantité de données générée est colossale. Ainsi, seule une petite partie des enregistrements peut être analysée par les équipes médicales qui se concentrent principalement sur l'activité durant les crises et celle juste autour. Pour caractériser l'étendue et la dynamique du réseau épileptogène, les neurologues étudient aussi des marqueurs intercritiques (en dehors des crises). Les marqueurs les plus utilisés sont les pointes épileptiques intercritiques (PEIs), qui sont des signaux électrophysiologiques de forte intensité. Ces marqueurs sont importants en clinique, mais sont insuffisants pour localiser précisément la ZE. Le diagnostic est très long à ce jour, jusqu'à plus d'un an. De plus, la moitié des patients candidats à une chirurgie sont recusés pour diverses raisons. Enfin, parmi les patients éligibles à une exérèse chirurgicale, plus d'un tiers souffrent toujours d'épilepsie après l'opération, principalement à cause des difficultés potentielles pour localiser la ZE. Depuis quelques années, la recherche s'intéresse à d'autres biomarqueurs, plus spécifiques de la ZE : les fast ripples (FRs) qui sont des oscillations à hautes fréquences (HFOs) enregistrées entre 200 et 600 Hz. Si rechercher manuellement des PEIs dans le signal cérébral est extrêmement pénible et chronophage pour les médecins, il est encore beaucoup plus difficile de localiser les FRs qui sont souvent invisibles à l'oeil nu à cause de leur durée et de leur intensité très faibles. A ce jour, les médecins ne disposent d'aucun outil suffisamment performant ou consensuel pour visualiser correctement ou détecter automatiquement les marqueurs intercritiques.

Objectifs. Le premier objectif de ce travail de thèse interdisciplinaire consistait à établir de nouvelles méthodes pour détecter efficacement et automatiquement les marqueurs intercritiques, à savoir les PEIs et en particulier les FRs. Le second objectif visait à définir et décrire l'intérêt d'enregistrements des marqueurs physiopathologiques de l'épilepsie par l'intermédiaire de micro-électrodes, alors que la plupart des études jusqu'à présent utilisaient des macro-électrodes classiques. Enfin, le troisième objectif était focalisé sur les FRs, avec pour idée de mieux comprendre leur origine, leur émergence et leur implication dans la pathologie. Nous voulions que les médecins puissent bénéficier en pratique de ces travaux en mettant à leur disposition des

outils fonctionnels, pour faciliter leur travail et améliorer le diagnostic des patients.

Méthodes. Nos équipes utilisent des électrodes hybrides permettant un enregistrement multi-échelle du signal cérébral des patients. Ces électrodes sont constituées de macro-canaux permettant d'enregistrer l'activité de larges populations neuronales et de micro-canaux capables de capturer des signaux beaucoup plus focaux, pouvant aller jusqu'à l'échelle du neurone unitaire. Cette technologie est encore peu utilisée dans le monde chez l'être humain, chez qui des macro-électrodes sont classiquement utilisées en pratique clinique. Or, les micro-électrodes sont plus sensibles et permettent d'enregistrer de plus grandes quantités de FRs. Elles pourraient également apporter des informations inaccessibles autrement sur la genèse des FRs ou des PEIs enregistrés à l'échelle macro, grâce à leur proximité avec les générateurs. Nous avons construit un détecteur automatique de PEIs basé sur une nouvelle méthode de traitement du signal transformé en image par une technique que nous avons baptisée Convolutional Kernel Density Estimation (CKDE). Nous estimons des cartes de densités à partir de l'écart entre les pixels sur l'image convoluée. Quand aucune PEI n'est à l'image, les pixels actifs sont rapprochés et les matrices de convolution se chevauchent pour former des champs de fortes densités. Quand une PEI se présente, les pixels s'éloignent, les noyaux ne se chevauchent pas et les champs de densités sont faibles. Nous avons également élaboré un détecteur automatique de FRs basé sur une approche écologique en trois étapes, imitant le travail du neurologue. D'abord, un réseau de neurones convolutif (CNN) a été entraîné à reconnaître les FRs sur l'image temps-fréquence du signal. Lorsqu'un FR est détecté par le CNN, une étape de rejet des fausses alarmes prend le relais. Cette étape se base sur des techniques de traitement appliquées au signal temporel dont l'intensité et le nombre d'oscillations sont comparés à des normes. Enfin, l'expert reprend la main pour valider et interpréter rapidement les résultats. Tous ces outils ont été incorporés à des interfaces graphiques utilisateurs (GUI) combinant les différentes fonctionnalités pour en permettre l'utilisation facile et efficace.

Résultats. La détection des PEIs par CKDE offre la preuve de concept qu'une analyse orientée pixels de l'activité EEG peut-être utilisée comme stratégie pour détecter des marqueurs inter-critiques. Nous avons évalué cette méthode sur 10 minutes d'enregistrements chez un patient. Quinze PEIs ont été détectées automatiquement parmi lesquelles 13 vrais positifs et 2 faux positifs. Nos résultats principaux concernent toutefois la détection des FRs qui auraient à ce jour le plus grand potentiel dans le diagnostic des épilepsies pharmacorésistantes. Pour entraîner le CNN qui est une pièce maîtresse de notre détecteur, nous avons constitué une base de données de 4 954 FRs détectés manuellement chez 13 patients. Ce détecteur de FRs a été incorporé au logiciel que nous avons imaginé et créé, baptisé Ladybird, utilisé chez 29 patients pour détecter et traiter plusieurs milliers de FRs. On constate d'abord que les FRs sont près de quatre fois plus nombreux à l'échelle EEG-micro, quelle que soit la localisation cérébrale. Par ailleurs, les micro-électrodes sont capables d'enregistrer des événements invisibles à l'échelle EEG-macro, en particulier dans des zones du réseau épileptique décrites jusqu'à présent comme peu sus-

ceptibles d'héberger des FRs, à savoir les zones irritatives et de propagation. Des différences morphologiques pourraient expliquer ce résultat, avec des FRs à l'échelle EEG-micro plus focaux et qui s'expriment à des fréquences plus élevées.

Conclusion. Ce travail de thèse à l'interface entre les neurosciences et l'ingénierie a donné lieu à 3 articles dont un a été publié, un autre soumis et un autre est en cours de finalisation. Ces trois articles sont disponibles au format original, en anglais, à la fin de ce document en section 9.5. Plusieurs bases de données ont été créées pour faciliter la navigation d'agents humains et artificiels et entraîner des algorithmes. Un brevet est actuellement en cours de dépôt, portant sur Ladybird, logiciel et méthode de détection automatique de FRs de notre conception.

Abstract

Introduction. Epilepsy is a neurological disease characterised by recurrent and unpredictable interruptions of normal brain functions, called seizures. Almost a third of the patients who suffer from it are resistant to medication. The only way to cure them is to remove the area of the brain that causes the seizures, called the epileptogenic zone (EZ). To locate this area, it is sometimes necessary to carry out stereo-electroencephalography (SEEG) investigations. SEEG consists of implanting intracerebral electrodes in the patient, who remains in hospital for about ten to fifteen days. During this period, the patient's intracerebral activity is continuously recorded on more than a hundred recording channels distributed in the brain structures suspected of being involved in the epileptogenic network. The analysis of the EEG signal by neurologists is a crucial step in the diagnosis, but the amount of data generated is tremendous. As a result, only a small fraction of the recordings can be analyzed by medical teams, who focus mainly on activity during and immediately surrounding seizures. To characterise the extent and dynamics of the epileptogenic network, neurologists also study interictal markers. The most commonly used markers are interictal epileptic discharges (IEDs), which are high-intensity electrophysiological signals. These markers are clinically important, but are insufficient to localise the EZ precisely. To date, not only is the diagnosis very long, up to more than a year, but also a third of patients still suffer from epilepsy after surgical removal because of the difficulties in locating the EZ. In recent years, research has focused on other biomarkers that are more specific to the EZ : fast ripples (FRs), which are high frequency oscillations (HFOs) recorded between 200 and 600 Hz. If manually searching for IEDs in the brain signal is extremely tedious and time-consuming for doctors, it is even more difficult to locate FRs, which are often invisible because of their very low duration and intensity. To date, doctors have no tools to correctly visualise or automatically detect interictal markers.

Objectives. The first objective of this interdisciplinary thesis work was to establish new methods to efficiently and automatically detect intercritical markers, namely IEDs and in particular FRs. The second objective was to define and describe the interest of recording pathophysiological markers of epilepsy using micro-electrodes, whereas most studies until now used classical macro-electrodes. Finally, the third objective was focused on FRs, with the idea to better understand their origin, emergence and involvement in the pathology. We wanted doctors to benefit from this work by providing them with functional tools to facilitate their work and improve the diagnosis of patients.

Methods. Our teams use hybrid electrodes that allow for a multi-scale recording of the brain signal of patients. These electrodes are made up of macro-channels allowing the recording of the activity of large neuronal populations and micro-channels capable of capturing much more focal signals, down to the scale of single neuron activity. This technology is still not widely used in humans, where macro-electrodes are traditionally used in clinical practice. Microelectrodes

are more sensitive and allow larger quantities of FRs to be recorded. They could also provide otherwise inaccessible information on the genesis of FRs or IEDs recorded on a macro scale, thanks to their proximity to the generators. We have built an automatic IED detector based on a new method of processing the image-transformed signal using a technique we call Convolutional Kernel Density Estimation (CKDE). We estimate density maps from the distance between pixels in the convolved image. When no IED is present, the active pixels are brought together and the convolution matrices overlap to form high density fields. When an IED is present, the pixels move away, the kernels do not overlap and the density fields are low. We also developed an automatic FR detector based on a three-step ecological approach, mimicking the work of the neurologist. First, a convolutional neural network (CNN) was trained to recognise FRs on the time-frequency image of the signal. When a FR is detected by the CNN, a false alarm rejection step takes over. This step is based on processing techniques applied to the time signal whose intensity and number of oscillations are compared to standards. Finally, the expert takes over to quickly validate and interpret the results. All these tools have been incorporated into graphical user interfaces (GUIs) that combine the different functionalities for easy and efficient use.

Results. The detection of IEDs by CKDE offers proof of concept that a pixel-oriented analysis of EEG activity can be used as a strategy to detect interictal markers. We evaluated this method on 10 minutes of recordings in a patient. Fifteen IEDs were automatically detected, of which 13 were true positives and 2 false positives. However, our main results concern the detection of FRs, which would have the greatest potential in the diagnosis of drug-resistant epilepsies. To train the CNN, which is a key component of our detector, we built a database of 4,954 manually detected FRs in 13 patients at both the EEG-macro and the EEG-micro scales. This multi-scale FR detector was incorporated into the software we designed, called Ladybird, which was used in 29 patients to detect and treat several thousand FRs. Firstly, we found that the number of FRs was almost four times greater at the EEG-micro scale, regardless of the brain network. Furthermore, micro-electrodes are able to record events that are invisible to the conventional macro-electrodes, especially in areas of the epileptic network that have been described so far as unlikely to host FRs, namely the irritative and propagation zones. Morphological differences could explain this result, with EEG-micro scale FRs being more focal and expressed at higher frequencies.

Conclusion. This thesis work has resulted in 3 articles, one of which has been published, one submitted, and one is currently being finalized. These three articles will be available in their original format, in English, at the end of this document in the section 9.5. Several databases have been created to facilitate the navigation of human and artificial agents and to train algorithms. A patent is currently pending on Ladybird, a software and a method for automatic detection of FRs that we have designed.

Remerciements

Les probabilités pour que j'écrive un jour ces lignes étaient négligeables, merci à celles et ceux qui ont fait partie du voyage. Merci aux échecs, comme aux succès possibles grâce à quelques rencontres bienveillantes ainsi qu'au soutien implicite et explicite de mes proches depuis toujours.

A mes encadrants

J'ai découvert la recherche avec **Emmanuel Barbeau**, que je remercie de m'avoir donné une première chance. Nous travaillons ensemble depuis ma première année de master sur des thématiques variées, jusqu'à ce projet de thèse et toujours avec un immense plaisir pour moi. Je remercie **Christophe Hurter** qui co-dirige cette thèse, d'avoir rapidement rejoint l'aventure et d'en avoir encore amélioré le potentiel et l'expérience. A l'un comme à l'autre, j'exprime ma sincère admiration et reconnaissance, pour vos qualités professionnelles, personnelles et pour m'avoir à la fois guidé tout au long de cette route et laissé une grande autonomie. J'ai essayé de m'inspirer au maximum de vos deux personnalités, connaissances et manières de procéder pour donner vie à mes idées et aux vôtres.

Au cours de mon cursus et de mon évolution au laboratoire, j'ai aussi eu l'occasion et la chance de travailler sous la responsabilité de **Simon Thorpe** d'une part et de **Leila Reddy** d'autre part, pour des projets ponctuels mais passionnants. Merci pour votre confiance et pour votre supervision éclairée.

Aux équipes médicales

Les travaux présentés ici n'auraient jamais pu voir le jour sans **Jonathan Curot**, médecin épiléptologue au CHU et chercheur au CerCo, qui a participé plus qu'activement à la fois à l'acquisition des données cliniques mais aussi au travail d'analyse et de validation des données et des algorithmes. Je remercie également **Luc Valton**, épiléptologue, responsable du service d'épilepsie et régisseur des protocoles de recherche au CHU, ainsi que **Marie Denuelle**, épiléptologue, quotidiennement au coeur des activités cliniques et de recherche. Les équipes d'infirmières et de veille sanitaire qui travaillent jour et nuit pour le bien-être des patients ont également été d'une grande aide pour toute la partie pratique expérimentale à l'hôpital, merci à elles : **Sylvie, Séverine, Véronique, Elodie, Caroline...** et à celles que je ne cite pas ici, vous êtes formidables sans exception.

Nos interactions ont été plus rares car je ne suis pas le plus à l'aise au bloc opératoire, mais n'en suis pas moins admiratif du travail et de l'extrême précision des actes neurochirurgicaux

qui y sont réalisés. Merci à **Jean-Christophe Sol** pour votre accueil, votre pédagogie, et votre implication dans les protocoles de recherche. Merci à **Jean-Albert Lotterie** pour la qualité de vos analyses en neuroimagerie et à **Amaury De Barros** d'avoir récemment rejoint les équipes et projets, pour une neurochirurgie toujours plus à la pointe et inclusive des protocoles de recherche.

Aux membre du jury

Tout comme n'importe quel travail scientifique, celui-ci n'aurait aucune valeur sans la présence et le jugement de chercheurs expérimentés. L'époque actuelle nous rappelle l'importance de la réponse scientifique et sa contribution dans la résolution des défis actuels et futurs. Elle nous rappelle également le devoir des scientifiques d'être de bons théoriciens mais aussi des méthodologistes de haut niveau, utilisant avec rigueur les outils à disposition ou à créer pour répondre à des questions fondamentales, principalement quand les enjeux sociétaux et de santé publique sont forts. Les collaborations entre chercheurs de différentes disciplines paraissent en ce sens déterminantes. Mes sincères remerciements aux **Dr. Anastasia Bezerianos** et **Dr. Isabelle Merlet**, rapportrices ainsi qu'aux **Dr. Agnès Trébuchon** et **Dr. Arnaud Delorme**, examinateurs, pour avoir accepté de réviser et juger ce travail. Merci également à nouveau au **Dr. Jonathan Curot** d'avoir accepté d'intégrer ce jury en tant que membre invité, que je considère comme une place très importante.

Aux acteurs de la transition

Merci aux anciens collègues et camarades qui m'ont soutenu quand j'ai eu l'étrange idée de quitter travail stable et confort de vie pour entrer en première année à l'université : **Bernard Laferrere**, **Frédéric Mauny**, la famille Hiriart, en particulier **Guillaume Hiriart**, **Laurent Luro**, **Raphaël Jouglard** et **Pierre Lelièvre**.

Ma première rencontre à l'Université était avec **Eliane Sanchez**, alors responsable du secrétariat des L1 STAPS à Tarbes. Merci d'avoir été présente et toujours bienveillante pour m'accompagner, ainsi que les autres étudiants, dans cette aventure très spéciale mais surtout délicieuse. J'ai rapidement fait la rencontre d'enseignants fabuleux qui m'ont embarqués dans leurs passions. Je me souviendrai toujours du premier cours, du premier jour, de la première année de licence. C'était en amphithéâtre, la physiologie avec **Thierry Paillard**. J'ai immédiatement pensé « wow... je veux que ce cours dure à l'infini ». Comme il n'enseignait qu'en début de L1 puis ensuite en master, je me suis clandestinement invité à ses cours de M2 durant mes années de licence, c'était toujours stimulant et beau à écouter. Un autre acteur très important de cette période était **Frédéric Noé** qui est aussi un enseignant-chercheur exceptionnel, dont les cours m'ont plusieurs fois assommés tant je prenais plaisir à les écouter et à les étudier. Merci Frédéric

d'avoir activement participé à ma transition de licence STAPS à master en biologie. Merci par ailleurs à **Jean-Marc Devaud** d'avoir cru en mon dossier inhabituel, à l'entrée en M1. Les tout premiers cours de pharmacologie et de biologie moléculaire ont un peu piqués, mais c'était juste l'histoire de quelques semaines pour se mettre dans le bain. Tout est rapidement devenu limpide et plus intéressant que jamais.

A ma famille

Une fois mon père **Alain**, sous-officier de carrière dans l'armée de l'air, m'a demandé « *pourquoi ce parcours et comment cette idée t'es venue ?* » en supposant que rien dans mon entourage familial n'avait dû m'y orienter. Il n'avait pas tout-à-fait tort si on considère les relations de causalité de premier ordre. Mais indirectement, j'ai été soumis toute ma vie à des influences positives qui ont forgé chez moi un caractère persévérant, curieux et créatif. Il m'a inculqué la rigueur, le respect, l'abnégation, le sens du devoir et de l'effort.

De la famille c'est sans aucun doute ma mère **Nathalie**, qui a le plus de mérite. Beaucoup plus que moi aujourd'hui qui propose ces quelques pages de travail. J'ai acquis auprès d'elle les aspects les plus prédominants et originaux de ma personnalité. Elle m'a appris qu'il fallait s'intéresser à tout, être respectueux, tolérant, quand parler et comment. Elle me laissait autonome quand je faisais part de mes décisions les plus incompréhensibles ou les plus étonnantes, dissimulée pas trop loin avec un filet de sécurité. La capacité lumineuse dont elle dispose à morceler et éloigner les ténèbres pour créer des espaces chauds et parfumés a toujours été d'un grand réconfort. Sans doute un héritage de notre bien aimée et doyenne mamie **Janine**. Ma soeur **Karen**, qui est aussi un modèle de persévérance, et moi-même pouvons nous en estimer heureux, pour le plus grand bonheur de **Cyril** et de la petite **Lola**.

Remerciements également à mon ami de toujours et compagnon d'aventures **Roland**, exemple de détermination et de courage. Solide comme un roc et drôle à la fois. Ensemble depuis nos premiers souvenirs, forts des guerres de jadis contre les fantômes du couloir. Merci aussi à **Mathieu**, voilà presque une demi-vie que nous partageons nos expériences, échecs, succès, joies et questionnements. Le temps de la PSPA paraît loin et proche à la fois ! Mais après tout, qu'est-ce que le temps ? #EtienneKlein OK, ne partons pas sur ce sujet.

Merci à **Elena**, admirablement intelligente, belle et déterminée, pour chaque moment passé et futur.

A mes camarades de labo

Merci **Anis Krache** pour ta bonne humeur permanente et nos échanges aussi bien amicaux que purement techniques. On peut passer sans transition d'une blague douteuse de Perceval dans

Kaamelott à la pharmacocinétique des anticorps radiotracés dans le cancer métastatique du poumon.

Mes premières expériences au laboratoire ont été supervisées par **Elodie Despouy** et **Martin Deudon**. Merci pour votre accueil, vos conseils formateurs et votre amitié. Si je suis aujourd'hui capable de réaliser avec souplesse le grand écart entre domaines techniques, fondamentaux et cliniques, c'est sans doute en bonne partie grâce à vous. Hommage au grand maître des ingénieurs **Martin**, une source d'inspiration et un modèle dont je continue à cultiver les enseignements. Merci aussi à **Jimmy Debladis**, **Anne Lasfargues**, **Danaé Rémon**, **Florence Rulquin**, **Anna Szabo** et **Anaïs Servais** pour nos échanges toujours amicaux et souvent enrichissants.

Aux acteurs indispensables

A **Simon Thorpe**, que je remercie cette fois en tant que directeur de laboratoire pour votre leadership, votre proximité et la qualité de toutes vos interventions et de nos échanges stimulants. Merci à **Isabelle Berry** d'avoir pris le relais, pour votre soutien immédiat et votre intérêt pour les projets que nous développons. Dans le même registre, merci à **Jérémie Pariente**, modèle de leadership, de performance et de bienveillance. Merci à toutes les équipes du laboratoire, en particulier de soutien logistique, informatique et administratif.

Curriculum Vitae

Articles publiés

- Joubert S., Gardy L., Didic M., Rouleau I., Barbeau E.J. **A meta-analysis of semantic memory in prodromal Alzheimer’s Disease.** *Neuropsychology Review*, 31(2) : 221-232, 2021.
- Gardy L., Barbeau E.J., Hurter C. **Automatic Detection of Epileptic Spikes in Intracerebral EEG with Convolutional Kernel Density Estimation.** *Proceedings of the 15th International Joint Conference on Computer Vision, Imaging and Computer Graphics Theory and Applications - Volume 2 : HUCAPP*, pages 101-109, 2020.
- Despouy E., Curot J., Deudon M., Gardy L., Denuelle M., Sol J.C., Lotterie J.A., Valton L., Barbeau E.J. **A Fast Visual Recognition Memory System in Humans Identified Using Intracerebral ERP.** *Cerebral cortex*, 30(5) : 2961–2971, 2019.

Manuscripts en préparation ou soumis

- Gardy L., Barbeau E.J., Curot J., Valton L., Hurter C. **CNN-Based, Three-Step, Automatic Detection of Fast-Ripples in Epilepsy for both Micro and Macro Electrodes.** Soumis dans *Frontiers in Neuroinformatics*.
- Gardy L., Hurter C., Curot J., Valton L., Sol J.C., Lotterie J.A., Barbeau E.J. **Fast ripples recorded in epileptic patients with micro-electrodes have different properties from fast-ripples recorded with standard electrodes.** En préparation, manuscrit disponible.
- Gardy L., Lhuillier A., Hurter C., Jouffrais C., Amieva H., Barbeau E.J. **Spatial navigation disorders in preclinical AD explained by modifications of their cognitive maps.** En préparation, manuscrit disponible.
- Gardy L., Lhuillier A., Hurter C., Jouffrais C., Amieva H., Barbeau E.J. **Framework : how to study spatiotemporal data from a cities fluency task. An example for Alzheimer’s Disease.** En préparation, manuscrit disponible.

Abstract publié

- Gardy L., Joubert S., Didic M., Rouleau I., Barbeau E.J. **A meta-analysis of semantic memory in prodromal Alzheimer’s Disease.** *Brain and Cognition*, 137 :103642, 2019.

Posters

- Gardy L., Barbeau E.J., Hurter C. **Epileptic spikes detection and visualization in intracerebral EEG with Convolutional Kernel Density Estimation.** Workshop on Intracranial Recordings in humans : Epilepsy, DBS. WIRED, Paris, France. 19-20 novembre, 2019.
- Gardy L., Barbeau E.J., Hurter C. **Epileptic spikes detection and visualization in intracerebral EEG with Convolutional Kernel Density Estimation.** 4th International Conference on Human Computer Interaction Theory and Applications (HUCAPP), Malte, février 2020.

Enseignement

- **Années universitaires : 2018 - 2019 / 2019 - 2020 / 2020 - 2021** : Université Toulouse 3 Paul Sabatier. Méthodologie de la recherche, UE outils numérique, STAPS 3^{ème} année. 96 heures au total.
- **Années universitaires : 2018 - 2019 / 2019 - 2020 / 2020 - 2021** : Faculté de médecine de Rangueil. Physiologie du système visuel, neurophysiologie sensorielle. Orthoptie 1^{ère} année. 30 heures au total.

Communications orales en conférences

- **Ladybird : une intelligence artificielle au service du diagnostic de l'épilepsie.** Berry I., Gardy L., Hurter C., Barbeau E.J. Pour la conférence du Centre Universitaire d'Enseignement et de Recherche en Santé (CUERS) et de l'Artificial and Natural Intelligence Institute of Toulouse (ANITI). Université Paul Sabatier, Toulouse, 24 mars 2021.
- **A Meta-Analysis of Semantic Memory in Mild Cognitive Impairment.** Gardy L., Joubert S., Didic M., Rouleau I., Barbeau E.J. Pour la conférence Cognitive neuroscience of memory, recollection, familiarity and novelty detection, Liège, Belgique. 3-4 octobre 2019.
- **Méta-analyse de la mémoire sémantique dans la maladie d'Alzheimer débutante.** Gardy L., Joubert S., Didic M., Rouleau I., Barbeau E.J. Congrès Mémoire et Apprentissage organisé par le Toulouse Mind and Brain Institute (TMBI), à l'Université Paul Sabatier, Toulouse, France. 6 décembre 2019.
- **Etude du signal neuronal chez des patients épileptiques implantés avec des électrodes intracérébrales profondes.** Gardy L., Barbeau E.J., Hurter C. Dans le cadre de la 10^{ème} journée scientifique des doctorants. Université Toulouse 2 Jean-Jaurès, Ecole Doctorale CLESCO, Toulouse, 25 mars 2019.

- **Etude des cartes spatiales dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer.** Gardy L., Lhuillier A., Hurter C., Jouffrais C., Amieva H., Barbeau E.J. Congrès Mémoire et Apprentissage organisé par le Toulouse Mind and Brain Institute (TMBI), à l'Université Jean-Jaurès, Toulouse, France. 27 novembre 2017.

Communications orales de vulgarisation

- **"IA, qui suis-je ?" : L'intelligence artificielle (IA) pour mieux comprendre les réseaux profonds de notre cerveau.** Conférence organisée par l'Université Populaire de Philosophie de Toulouse, France, 27 mai 2020. En ligne pour causes de raisons sanitaires liées au COVID-19.
- **Mieux comprendre l'épilepsie grâce aux nouvelles technologies :** ma thèse en 18 minutes. Enregistrement d'une émission radiophonique scientifique pour diffusion dans l'année, Radio Campus, Toulouse, France. 8 février 2019.
- **Experimental demonstration of quantum pigeonhole paradox.** Présentation d'un article paru dans PNAS, publié par Mig-Cheng Chen et collaborateurs (2018). Pour le journal club au CerCo CNRS, Hôpital Purpan, Toulouse, France. 2 avril 2019.
- **Comment fonctionne le cerveau ?** Conférence organisée par l'Amicale Laïque de Tournefeuille, France. 28 janvier 2019.
- **Gravitational waves : a new way to explore the universe.** Pour le journal club au CerCo CNRS, Hôpital Purpan, Toulouse, France. Suite à l'observation inédite d'ondes gravitationnelles par les télescopes LIGO et de l'ESO après la collision entre deux étoiles à neutrons. 9 janvier 2018.
- **Capacités de navigation spatiale dans la maladie d'Alzheimer.** Conférence organisée par le Rotary Club, Gaillac, France. 24 mars 2017.
- **Introduction aux neurosciences.** Collège Michelet, Toulouse, France. 30 juin 2016.
- **Mathématiques en biologie : pourquoi et comment ?** Institut des Mathématiques de Toulouse, Toulouse, France. 11 mai 2016.
- **Que sont les neurosciences et comment accéder à ces métiers ?** Forum des métiers, Lycée Pierre de Fermat, Toulouse, France. 2 avril 2016.
- **Mental imagery : neuropsychological bases, interests and applications in sports and in everyday life.** Pour la 11^{ème} Exposciences Européenne à l'Hôtel Dieu, Toulouse, France. 11 juillet 2016.
- **In the brain of an elite athlete : the neural processes that participate in great performances in sports.** Pour le journal club au CerCo CNRS, Hôpital Purpan, Toulouse, France. Présentation du papier de Kielan et al. (2009). 30 mai 2016.

Animations scientifiques

- **2018 - 2021** : Supervision chaque année scolaire pendant 3 ans de groupes de lycéens dans le cadre de projets scientifiques. Avec le lycée Toulouse Lautrec.
- **2017 - 2018** : Coordinateur senior de la Semaine Du Cerveau, Toulouse, France.
- **2016 - 2017** : Coordinateur junior de la Semaine Du Cerveau, Toulouse, France.
- **2015 - 2016** : Bénévole à la Semaine Du Cerveau, Toulouse, France.

Prix et financements

2021 - Prix entrepreneuriat, En cours de finalisation

- Un financement devrait être alloué au développement de Ladybird dans le cadre d'une pré-maturation d'entreprise ou d'un transfert technologique, pour un montant de 110 000 €. Le projet a été sélectionné par un potentiel partenaire dont l'identité pourra apparaître après l'annonce officielle.

2021 - Prix innovation, Gouvernement & BPI

- Lauréat du concours innovation organisé par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, délégué à la banque publique d'investissement (BPI). Le prix comprend une bourse de 30 000 à 90 000 € pour pré-maturer une entreprise ainsi qu'un suivi d'une année.

2020 - Doc D'occitanie, TTT

- Lauréat du concours Doc d'Occitanie organisé par la Toulouse Tech Transfer (TTT), société d'accélération du transfert de technologies. Le prix comprend un suivi et des services pour amener Ladybird au stade de l'industrialisation : étude de marché, brevet, conseils juridiques, stratégiques et administratifs.

2018 - Journée scientifique des doctorants, école doctorale CLESCO

- 1er prix du jury, présentation orale : Etude du signal neuronal chez des patients épileptiques implantés avec des électrodes intracérébrales profondes. Pour la 10^{ème} journée scientifique des doctorants. Université Toulouse 2 Jean-Jaurès, 2019.

2018 - Projet doctoral, Région Occitanie & Université Fédérale

- Financement pour trois ans du projet doctoral : Région Occitanie (55 320 €) et Université Fédérale de Toulouse Midi-Pyrénées (36 880 €).

Education : académie

- **Oct 2018 - aujourd'hui** : Doctorat en neurosciences. Sous la direction d'Emmanuel J. Barbeau et de Christophe Hurter. Université Paul Sabatier (UPS), Centre de Recherche

Cerveau et Cognition (CerCo) et Ecole Nationale de l'Aviation Civile (ENAC), Toulouse, France.

- **2016 - 2017** : Master 2 Neuropsychologie et Neurosciences Cliniques : 8^{ème} (sur \approx 60). Faculté de médecine, Rangueil, France.
- **Juillet - Août 2016** : Assistant de recherche à l'Ecole Nationale de l'Aviation Civile (ENAC), Toulouse, France.
- **2015 - 2016** : Master 1 Biologie Santé : 39^{ème} (sur 124). Université Paul Sabatier, Toulouse, France.
- **2013 - 2014** : Brevet Fédéral de moniteur en haltérophilie. Major de promotion, 1^{er} (sur \approx 15). Fédération Française d'Haltérophilie et de Musculation. Tarbes, France.
- **2012 - 2013** : Brevet Fédéral d'initiateur en haltérophilie. Major de promotion, 1^{er} (sur \approx 30). Fédération Française d'Haltérophilie et de Musculation. Tarbes, France.
- **2012 - 2015** : Licence STAPS mention Entraînement Sportif, spécialité haltérophilie. L1 : 3^{ème} (sur \approx 300), L2 : 3^{ème} (sur \approx 180), L3 : 6^{ème} (sur 62). Tarbes, France.

Expérience : académie

- **Janv - Sept 2018** : Ingénieur d'études au Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CerCo), Toulouse, France.
- **Juin - Déc 2017** : Ingénieur contractuel à l'Ecole Nationale de l'Aviation Civile (ENAC), Toulouse, France.
- **Janv - Mai 2017** : Stage de Master 2 : étude et modélisation des cartes cognitives dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer. ENAC et CerCo, Toulouse, France.
- **Oct - Nov 2016** : Stage de Master 1 : étude des processus de mémoire de reconnaissance visuelle rapide en EEG par machine learning. CerCo, Toulouse, France.
- **2014 - 2015** : Stage de brevet fédéral : entraîneur d'haltérophilie pour pratiquants initiés. Tarbes, France.
- **2014 - 2015** : Stage de L3 : entraîneur sportif spécialisé en préparation mentale des compétiteurs. Bushido-65, club d'arts martiaux. Tarbes, France.
- **2013 - 2014** : Stage de brevet fédéral : entraîneur d'haltérophilie pour pratiquants débutants. Tarbes, France.
- **2013 - 2014** : Stage de L2 : entraîneur sportif spécialisé en préparation physique tout public. Planetform, salle de musculation. Tarbes, France.

Education et expérience : divers

- **2015 - 2016** : Entraîneur sportif, préparation physique et mentale tout public. Auto-entrepreneur. Toulouse, France.

- **Juin - Août 2014** : Animateur sportif en montagne. Village Arriu Mage de la société Cap France. Bielle, France.
- **2012 - 2015** : Etudiant salarié, employé de restauration polyvalent. Restaurant universitaire. Tarbes, France.
- **2012 - 2013** : Accompagnant bénévole pour adolescents en difficultés sociales ou scolaires. Association de la Fondation Étudiante pour la Ville. Tarbes, France.
- **2006 - 2012** : Ouvrier polyvalent (2006-2008 : baccalauréat en alternance, 2008-2012 : CDI). Evalidis Nutrition. Baigts de Béarn, France.
- **Mars - Avril 2011** : Brevet de secouriste PSC1. Armée de terre, 6^{ème} régiment du génie. Angers, France.
- **Mars - Avril 2011** : Préparation militaire supérieure, armée de terre. 6^{ème} régiment du génie (Angers, France) et 3^{ème} régiment d'infanterie de marine (Vannes, France).
- **2006 - 2008** : Baccalauréat en alternance, pilotage de systèmes industriels automatisés. Lycée professionnel Beau Frêne, Pau, France.
- **Juillet - Août 2006** : Préparation militaire initiale, armée de terre. 126^{ème} régiment d'infanterie. Brive la Gaillarde, France.
- **2005 - 2006** : Intérimaire. Manpower. Dax et région sud-ouest, France.
- **2003 - 2005** : Brevet d'études professionnelles en électronique. Lycée professionnel Ambroise Croisat, Tarnos, France.

Abréviations

BDD : Base de données

BIDS : Brain Imaging Data Structure

BG : Background

CKDE : Convolutional Kernel Density Estimation

CNN : Réseau de neurones convolutif

CPU : Central Processing Unit

CT scan (ou TDM) : Tomodensitométrie

CWT : Transformée en ondelettes continue

DE : Distance Euclidienne

DWT : Transformée en ondelettes discrète

EEG-macro : Macro-canaux des électrodes hybrides

EEG-micro : Micro-canaux des électrodes hybrides

FA : Fausse alarme

FP : Faux positif

FR : Fast Ripple

GPU : Graphical Processing Unit

GUI : Graphical User Interface

H_0 : Hypothèse nulle

HFOs : Oscillation à haute fréquence

IA : Intelligence Artificielle

IC : Intervalle de confiance

iEEG : EEG intracérébral

IHM (ou BCI) : Interactions homme-machine

InfoVis : Visualisation de données

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JSON : JavaScript Object Notation

LFPs : Potentiels de champs locaux

MEG : Magnétoencéphalographie

Prec : Précision

PSD : Power spectral density

PEI : Pointe épileptique intercritique

RE : Réseau épileptogène

RNN : Réseau de neurones récurrent

TEP : Tomographie par émission de positrons

SEEG : Stéréo-électroencéphalographie

Sens : Sensibilité

SNR : Ratio signal sur bruit

Tet : Tétrode

VP : Vrai positif

ZE : Zone épileptogène

ZI : Zone irritative

ZP : Zone de propagation

Z_{H_0} : H_0 z-score

1 Introduction

1.1 Contexte général

L'UNIVERSITÉ Fédérale Toulouse Midi-Pyrénées et la région Occitanie ont financé le projet doctoral dont ce document fait l'objet. Ainsi, ils encouragent et permettent la mise en commun des savoirs faire et la collaboration entre laboratoires régionaux travaillant dans des domaines différents. Dirigé par les Drs. Emmanuel J. Barbeau (CerCo, CNRS UMR5549) et Christophe Hurter (ENAC), les travaux réalisés pendant cette thèse se situent à l'interface entre les neurosciences et l'ingénierie. Le Dr. Emmanuel J. Barbeau est directeur de recherche au CNRS (PhD, HDR) et travaille au CerCo. Il s'intéresse à divers aspects de l'épilepsie, notamment aux enregistrements intracérébraux, à l'enregistrement de l'activité neuronale chez l'homme et aux oscillations à hautes fréquences comme biomarqueur de la zone épileptogène. Le Pr. Christophe Hurter est chercheur à l'ENAC (PhD, HDR) où il dirige le groupe de visualisation interactive des données. Il développe des activités de recherche portant sur la visualisation des données (InfoVis) et sur les interactions homme-machine (IHM). Ses travaux récents portent sur la transparence des algorithmes, en particulier dans le domaine de l'intelligence artificielle. Ce projet de thèse implique également le service d'épilepsie et des explorations neurophysiologiques du CHU Purpan à Toulouse, dirigé par le Dr. Luc Valton (MD), épileptologue, avec l'appui des Drs. Jonathan Curot (MD, PhD) et Marie Denuelle (MD), épileptologues. Les électrodes utilisées pour enregistrer le signal intracérébral des patients sont fabriquées par notre partenaire industriel DIXI medical, une société privée localisée à Chateaufontaine (25640, France).

1.2 Problématique de recherche

La réalisation d'enregistrements intracérébraux chez des patients épileptiques pharmacorésistants a pour objectif d'identifier et de localiser la zone cérébrale à l'origine des crises afin d'en envisager la résection chirurgicale (Talairach and Bancaud, 1965; Kahane et al., 2006; Brissart and Maillard, 2018; Bartolomei et al., 2017). L'analyse du signal stéréo-EEG (SEEG) par les neurologues est une étape déterminante du diagnostic (Schuele, 2016; Cardinale et al., 2016; Iida and Otsubo, 2017). La SEEG consiste à enregistrer le signal intracérébral des patients au cours d'un séjour d'hospitalisation d'une dizaine de jours, au cours duquel leur activité est enregistrée en continue. L'objectif du séjour d'hospitalisation est d'enregistrer une ou plusieurs crises (périodes critiques), de préférences spontanées, pour que les neurologues puissent identifier les structures cérébrales précocement impliquées et délimiter la zone épileptogène [ZE, (Rosenow and Lüders, 2001)], devant être retirée par chirurgie. Toutefois, il arrive que les patients ne fassent aucune ou peu de crises au cours de leur phase d'observation. Dans ce cas,

des biomarqueurs apparaissant sur le signal SEEG en dehors des crises (périodes intercritiques) peuvent être utilisés pour guider les investigations.

Les marqueurs les plus couramment utilisés sont les pointes épileptiques intercritiques (PEIs), des événements très amples et relativement courts qui peuvent aider à caractériser le réseau épileptogène. Néanmoins, les outils diagnostic sont encore à ce jour insuffisants.

Parmi les patients éligibles à la SEEG, la moitié ne pourront pas bénéficier d'une chirurgie et un tiers de ceux qui le pourront ne seront pas guéris, principalement à cause de difficultés à délimiter correctement la ZE.

Pour cette raison, il est nécessaire d'identifier et de mettre au service du diagnostic de nouveaux marqueurs intercritiques plus robustes et fiables pour localiser et délimiter la ZE. Depuis quelques années, la recherche sur l'épilepsie s'intéresse à une catégorie particulière d'oscillations à hautes fréquences (HFOs ; 80-200 Hz) : les fast ripples (FRs ; 200-600 Hz). La littérature montre que la résection chirurgicale de zones cérébrales associées à des FRs permet de prédire un meilleur bilan post-opératoire. Mais il existe plusieurs problèmes liés à leur localisation et à leur utilisation en clinique. D'abord, ces oscillations sont très courtes, elles durent parfois à peine 7 millisecondes. Ensuite elles sont d'amplitude relativement faibles, comparativement à des PEIs ou au bruit de fond. D'autre part, leur morphologie les rend difficiles à distinguer d'autres types d'oscillations. L'analyse manuelle des PEIs est difficile, mais celles des FRs est quasiment impossible car elle nécessite d'afficher le signal sur de très courtes fenêtres temporelles, inférieures à une seconde. Or en clinique, les affichages sont généralement configurés sur des dimensions temporelles beaucoup plus longues, allant de 10 à 30 secondes.

D'un point de vue technologique, les électrodes habituellement utilisées en clinique pourraient de plus ne pas faire preuve de suffisamment de sensibilité pour capturer de grandes quantités de FRs, car ces signaux sont très focaux et ont un faible potentiel de propagation. Les FRs ont été identifiés pour la première fois grâce à l'utilisation de *micro*-électrodes utilisées uniquement dans le cadre de la recherche. Mais un tournant a eu lieu lorsque l'on s'est aperçu qu'un certain nombre de ces événements pouvaient aussi être enregistrés avec des *macro*-électrodes conventionnelles. Depuis, la majorité des travaux sur les FRs ont été réalisés à cette échelle, plus accessible et plus facile à analyser que les enregistrements des micro-électrodes. Cependant, il n'est pas dit que les FRs enregistrés à l'échelle EEG-macro soient équivalents ou mieux que ceux enregistrés à l'échelle EEG-micro.

Les marqueurs intercritiques, PEIs et FRs, sont répartis dans les immenses quantités de signal acquises au cours du séjour d'hospitalisation du patient dont l'activité intracérébrale est enregistrée en continu pendant des jours. L'investigation manuelle de ces biomarqueurs est extrêmement

coûteuse en temps et en énergie. Plusieurs jours d'analyses visuelles sont nécessaires pour analyser seulement quelques minutes d'activité EEG. Plusieurs tentatives ont été mises en oeuvre pour détecter automatiquement les signaux d'intérêt, mais aucune méthode n'a encore montré une efficacité suffisamment importante pour établir un consensus et se rendre réellement utile en pratique (Staba et al., 2002; Gardner et al., 2007; Zelman et al., 2009; Birot et al., 2013; Burnos et al., 2014; Sciaraffa et al., 2020).

1.3 Organisation du manuscrit

Nous présenterons dans le chapitre 2 un état de l'art sur l'épilepsie, la détection d'anomalies au sein de séries temporelles en général et plus spécifiquement au sein de tracés EEG de patients épileptiques. Nous parlerons des travaux anciens et récents ayant porté sur la détection automatique d'événements physiopathologiques, expliquerons leurs limites et en quoi ils nous ont aidé à construire les outils et méthodes que nous proposons.

Dans le chapitre 3, nous présenterons les objectifs qui ont guidés notre réflexion et l'orientation des travaux de recherche initiés à l'occasion de cette thèse. Ces objectifs s'articulaient autour de trois axes principaux : le développement de nouveaux outils pour aider au diagnostic, l'apport des micro-électrodes pour l'enregistrement des biomarqueurs de l'épilepsie (PEIs et FRs), et la caractérisation de ces biomarqueurs, en particulier les FRs (émergence, mécanismes, dynamique...).

Dans le chapitre 4, nous présenterons les méthodes que nous avons utilisées pour acquérir, organiser et stocker nos données. D'abord nous parlerons des électrodes hybrides utilisées pour les enregistrements cérébraux multiéchelles EEG-macro et EEG-micro. Puis nous présenterons deux types de structures pour stocker les données et interagir avec elles : une structure BIDS pour les données de SEEG, et une structure JSON pour les FRs. L'organisation des bases de données a joué un rôle important dans la construction d'outils de visualisation et de détection automatique, en particulier l'entraînement de réseaux de neurones artificiels.

Dans le chapitre 5, nous présenterons les deux études principales que nous avons menées. Elles avaient pour objectif la création de nouvelles méthodes pour détecter automatiquement des activités intercritiques. En section 5.1 nous présenterons une nouvelle méthode orientée pixels pour détecter automatiquement des PEIs, basée l'augmentation des dimensions et l'utilisation de filtres convolutifs. En section 5.2 nous présenterons l'étude sur laquelle notre intérêt s'est principalement porté, qui avait pour objectif la détection automatique de FRs en trois étapes : une étape de détection massive avec un réseau de neurones convolutif, une étape de rejet des fausses alarmes et une étape de synthèse.

Dans le chapitre 6, nous présenterons une étude visant à caractériser les FRs à différentes échelles d'enregistrement et localisations cérébrales. Cette étude se base sur l'application à

grande échelle du détecteur automatique de FRs que nous avons développé et incorporé à notre logiciel Ladybird. Nous avons cherché des FRs chez 29 patients afin de procéder à des analyses quantitatives et qualitatives.

Dans le chapitre 7 nous rappellerons les objectifs, contributions et perspectives de ce travail de thèse, avant de conclure au chapitre 8.

Enfin, le chapitre 9 compile en annexes plusieurs documents auxquelles nous faisons références durant les différents chapitres, avec en particulier :

- Section 9.1 : présentation de Ladybird (logiciel et des méthodes), comprenant une description technique et un manuel utilisateur.
- Section 9.5.1 : article 1 au format journal (paru), qui reprend les éléments développés en section 5.1.
- Section 9.5.2 : article 2 au format journal (soumis), qui reprend les éléments développés en section 5.2.
- Section 9.5.3 : article 3 au format journal (en préparation), qui reprend les éléments développés en section 6.

1.4 Productions pendant cette thèse

Le travail de thèse présenté dans ce document a fait l'objet de 3 articles. Un premier article présente une méthode orientée pixels pour visualiser et détecter automatiquement les PEIs, il a été publié dans SciTePress (Gardy et al., 2020) et présenté lors d'une conférence internationale à Malte. Un second article présente une méthode de détection automatique des FRs, écologique et basée sur un réseau de neurones convolutif renforcé par d'autres techniques de traitement du signal. Il a été soumis à Frontiers in Neuroinformatics. La méthode décrite dans cet article a été incorporée à un logiciel que nous avons créé et baptisé Ladybird, disposant de nombreuses autres fonctionnalités. Un brevet pour cet outil est actuellement entrain d'être déposé. L'entraînement des algorithmes a nécessité la constitution de grandes bases de données d'enregistrements EEG intracérébraux multiéchelles (EEG-macro et EEG-micro) et de FRs qui sont aujourd'hui disponibles et pourront être utilisées à des fins de partage, pédagogiques ou pour entraîner de nouveaux modèles. Enfin, un troisième article présente les résultats de l'analyse multiéchelle de plusieurs milliers de FRs détectés chez 29 patients grâce à l'utilisation des méthodes que nous avons développées. Ces articles sont disponibles au format original en section 9.5. Les résultats obtenus nous ont amenés à proposer une nouvelle définition des FRs ainsi qu'un pipeline pour faciliter et harmoniser les pratiques de détection des différents acteurs, actuels ou futurs, de ce domaine de recherche.

2 Etat de l'art

 **É**TUDIER l'épilepsie pose plusieurs défis aux professionnels des mondes médical et de l'ingénierie car elle peut prendre plusieurs formes et met en jeu des processus physiopathologiques spatiotemporels et multiéchelles complexes. Pour localiser les zones cérébrales malades et procéder à leur exérèse chirurgicale, les patients souffrant d'épilepsie pharmacorésistante doivent parfois être hospitalisés pendant plusieurs semaines consécutives. Leur activité encéphalographique est enregistrée par l'intermédiaire d'électrodes profondes, implantées directement à l'intérieur des structures cérébrales. Ces enregistrements comprennent des périodes de repos et des périodes de crises qui sont filmées pour en étudier l'émergence, la dynamique et la sémiologie. La quantité et l'hétérogénéité des données qui sont récoltées au cours de l'hospitalisation posent un défi majeur aux neurologues pour établir un diagnostic. Aucun outil automatisé reconnu (suffisamment performant ou consensuel) n'existe pour les aider à réaliser des analyses parfois très longues et difficiles, en particulier sur les données d'électroencéphalographie (EEG). Nous proposons dans ce chapitre un bilan des connaissances actuelles sur l'épilepsie et sur les méthodes d'analyses de l'EEG, en particulier concernant la détection automatique de marqueurs intercritiques pour localiser la zone épileptogène (ZE) qui doit être opérée. Nous verrons que les méthodes actuelles souffrent de limites qui les rendent inutilisables en clinique, mais qu'elles ont ouvert la voix à de nouvelles solutions éventuelles que nous explorerons dans les chapitres suivants.

2.1 Les épilepsies

L'épilepsie se décline sous plusieurs formes, pouvant débuter de la période néonatale jusqu'au grand âge. On peut ainsi d'un point de vue sémantique, aussi bien parler **de l'épilepsie** que **des épilepsies**, en fonction du contexte. Ces variantes peuvent être de causes, de présentations, de pharmacosensibilité et d'évolution variables (Brissart and Maillard, 2018). Leur identification repose sur la caractérisation de syndromes épileptiques à partir de critères tels que l'âge de début, le ou les types de crises épileptiques, les anomalies à l'EEG entre et pendant les crises, l'étiologie, les signes neurologiques associés, et le pronostic. Les épilepsies sont des maladies cérébrales chroniques caractérisées par une prédisposition cérébrale durable à générer des crises, mais également par des conséquences neurobiologiques, neuropsychologiques, sociales et psychiatriques (Fisher et al., 2005). Cette prédisposition est établie par la survenue d'au moins deux crises épileptiques cliniquement avérées non provoquées et espacées d'au moins 24 heures ; ou la survenue d'une crise épileptique cliniquement avérée non provoquée et un risque estimé de récurrence supérieur à 60% dans les 10 ans (présence d'anomalies paroxystiques à l'EEG, lésion cérébrale épileptogène, trouble neurodéveloppemental) (Maillard et al., 2012; Fisher et al., 2017; Brissart and Maillard, 2018). La gravité des épilepsies dépend du type de

crises, de leur fréquence, de leurs conséquences directes ou indirectes (chutes, traumatismes, retentissement cognitif...) et de leur pharmacorésistance.

2.1.1 Les crises épileptiques

Une classification des types de crises a récemment été revisitée par Fisher (Fisher et al., 2017). Une crise est définie comme "l'occurrence transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale anormalement excessive ou synchrone dans le cerveau".

Les crises épileptiques ont des aspects cliniques très divers d'un patient à l'autre mais le plus souvent stéréotypés chez un même patient. La séquence des signes cliniques de la crise dépend du siège initial de la décharge, de la rapidité de la propagation et de sa trajectoire. Les crises épileptiques sont classées en crises généralisées ou en crises focales en fonction de la localisation initiale de la décharge épileptique. Il est à noter que les crises focales peuvent se généraliser dans un second temps. On parle de crise focale pour caractériser l'hyperactivité d'un réseau cortical initialement localisé et unilatéral. A l'opposé, les crises généralisées résultent de l'hyperactivité d'un réseau cortico-sous-cortical d'emblée bilatéral, étendu, symétrique et synchrone. Dans certains cas, il n'est pas possible de classer une crise et elle est alors dite "de départ inconnu". La figure 1 illustre cette classification proposée par la Ligue Internationale contre l'Epilepsie : l'ILAE (Scheffer et al., 2017).

Par ailleurs, on parle de période *critique* pour caractériser les activités épileptiformes visibles pendant une crise, de période *postcritique* pour celles visibles juste après une crise, et de période *intercritique* pour celles visibles entre deux crises.

Petit point sur la terminologie :

Le terme "**intercritique**" peut parfois prêter à confusion (Fisher and Engel Jr, 2010). En pratique, on l'utilise pour désigner tout événement n'ayant pas lieu juste avant ou juste après une crise.

2.1.1.1 Les crises généralisées On observe habituellement deux manifestations cliniques, associées ou non, au cours des crises généralisées : les signes moteurs et les troubles de la conscience. Lorsqu'ils sont présents, les signes moteurs sont d'emblée bilatéraux et généralement symétriques. Ils peuvent être toniques, cloniques, atoniques, myocloniques, tonico-cloniques. Lorsqu'ils sont présents, les troubles de la conscience peuvent être de durée brève (quelques secondes) dans les absences ou plus prolongées (plusieurs minutes) au cours d'une crise tonico-clonique généralisée.

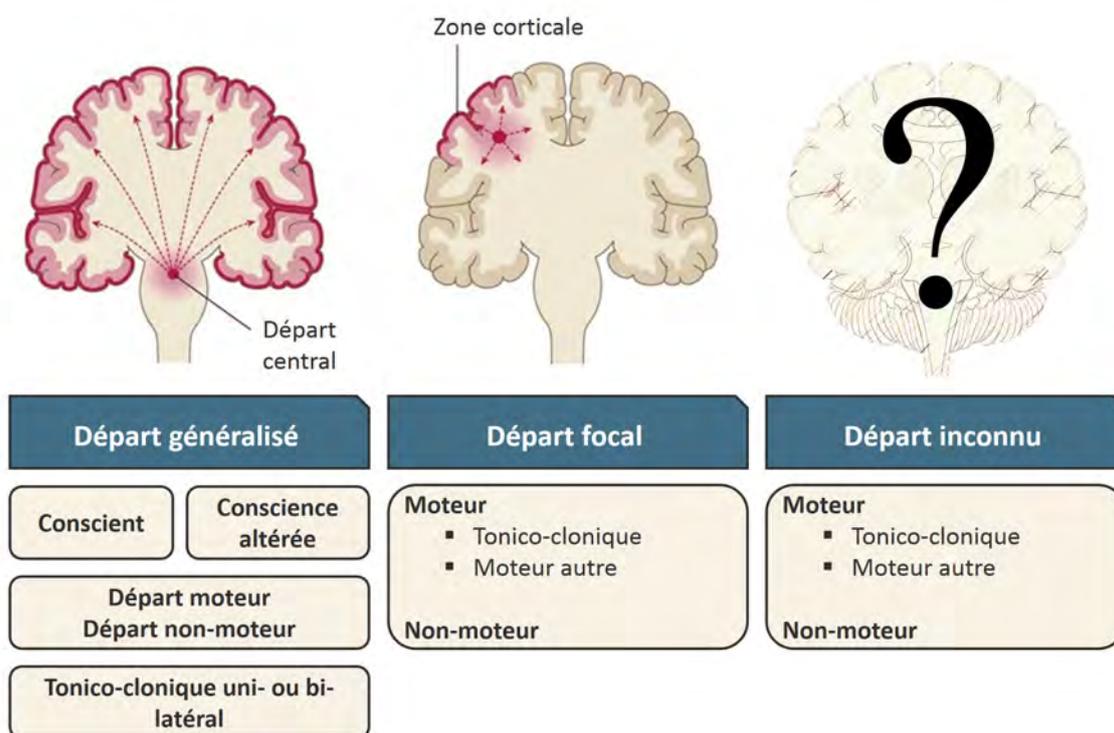


FIGURE 1 – Schéma des définitions conceptuelles des crises généralisées et focales (ILAE).

2.1.1.2 Les crises focales (ou partielles) La décharge épileptique concerne initialement un réseau cortical limité et unilatéral qui peut secondairement se propager dans des régions connectées ipsi- ou controlatérales, voire se généraliser. Les crises focales comportent des signes ou symptômes qui traduisent la perturbation fonctionnelle des zones corticales impliquées. En début de crise, le signal symptôme lorsqu'il est présent, signe subjectif rapporté par le patient, est de grande valeur localisatrice. Pendant la crise, la séquence temporelle des signes cliniques varie selon la mise en jeu d'un réseau de régions corticales connectées. Après la crise, les symptômes témoignent de l'implication et de l'épuisement de la zone en cause.

2.1.1.3 Les épilepsies pharmacorésistantes Il existe plusieurs types de médicaments anti-épileptiques, mais 30% des patients y sont insensibles. Dans ce cas et si leur épilepsie est très handicapante, l'éventualité d'un acte chirurgical peut être considérée, consistant en l'ablation de la zone cérébrale malade. Ce type d'opération ne peut être réalisée que dans le cas d'une épilepsie focale et à condition que la zone considérée soit non-fonctionnelle. Pour réaliser cette opération, les neurologues doivent localiser et caractériser avec précision la ZE.

2.1.1.4 Caractérisation de la ZE Une évaluation préchirurgicale a pour objectif de localiser la ZE, d'en identifier les contours et d'établir une cartographie fonctionnelle du réseau épileptogène (RE). La ZE peut se définir d'un point de vue structurel comme "la quantité minimale de cortex devant subir une résection (inactivée ou totalement déconnectée) pour libérer le patient

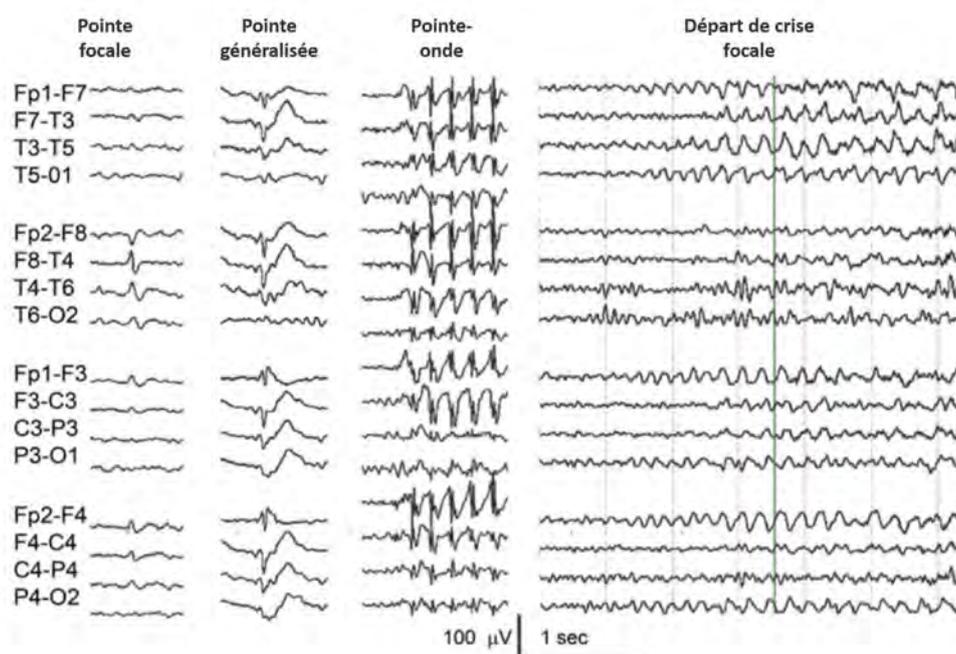


FIGURE 2 – Patterns EEG épileptiformes classiques. Pannel de gauche : Tracés montrant de pointes focales, des pointes généralisées et des pointes-ondes. Pannel de droite : Départ d'une crise focale sur les quatre canaux du haut. Le rythme focal évolue en amplitude, en fréquence et en tranchant. Les pointes focales ont tendance à être associées à des crises focales, secondairement généralisées ou non. A l'inverse, des pointes généralisées tendent à être associées avec des crises à départ généralisé. Les pointes-ondes généralisées ont tendance à être associées aux crises avec absences, aussi appelées *petit mal*. Figure de (Fisher et al., 2014).

de ses crises" (Lüders et al., 2006). Elle peut également se définir en tenant compte d'aspects fonctionnels comme "le site de départ des crises épileptiques et leur organisation principale" (Talairach and Bancaud, 1965; Kahane et al., 2006). L'organisation cérébrale lors des crises partielles peut se décliner en plusieurs systèmes (Bartolomei et al., 2008; Bartolomei et al., 2017), comme illustré en figure 3.

Le réseau épileptogène est composé des structures très épileptogènes qui tendent à se synchroniser rapidement pour générer une activité épileptique caractérisée par de hautes fréquences et de faibles amplitudes sur le signal EEG. Les structures impliquées peuvent être en partie le site de lésions visibles en imagerie cérébrale, lorsque des anomalies existent. L'élément le plus marquant est la synchronisation des structures cérébrales quelques secondes avant l'apparition des décharges rapides (figure 2), suivie d'une forte désynchronisation (Bartolomei et al., 2001; Bartolomei et al., 2004).

Un réseau de propagation (RP) est mis en jeu avec un délai variable, souvent plusieurs secondes, suivant un régime de plus basses fréquences que le RE, selon un régime majoritairement thêta. Il correspond à des structures où l'activité critique s'est propagée (Wendling et al., 2001). Une grande partie de la sémiologie des crises dépend probablement de ce système. Sur un plan électrophysiologique, il existe des différences entre les activités enregistrées dans le

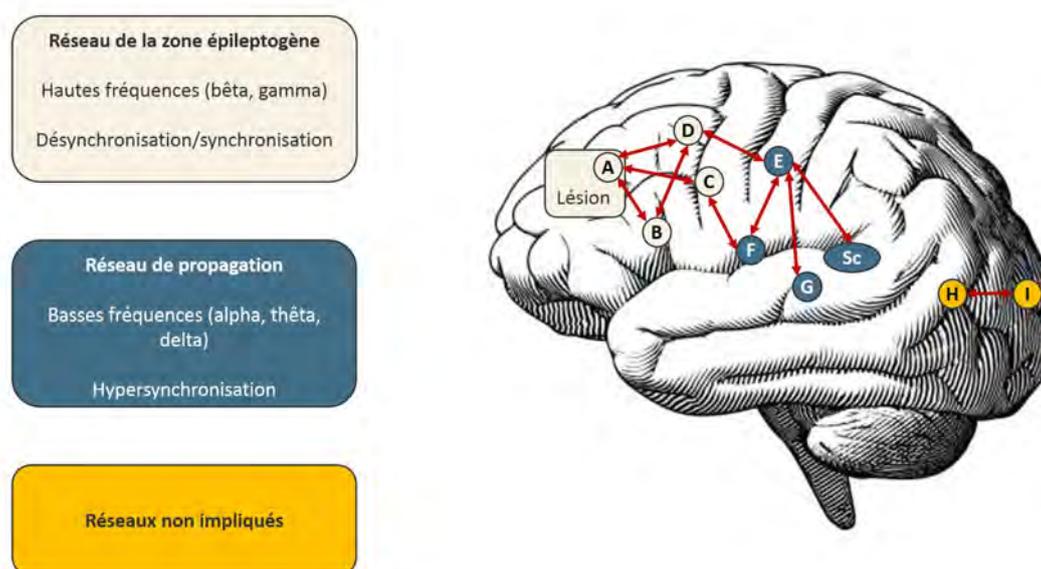


FIGURE 3 – Modèle de l'organisation spatiotemporelle des crises partielles, adapté de (Bartolomei et al., 2013). Les structures cérébrales sont désignées par des lettres. Le schéma propose l'existence de deux groupes de structures dans le cerveau épileptique. Les structures constituant le réseau de la zone épileptogène (A, B, C, D) sont capables de générer des crises et en particulier des décharges rapides en début de crise. La structure A représente la lésion putative. Le réseau de la zone épileptogène produit des décharges rapides et est caractérisé par un motif de synchronisation-désynchronisation. Le réseau de propagation (structures E, F, G, Sc correspondant à des régions subcorticales) est un réseau moins épileptogène, activé par le réseau de la zone épileptogène. Des activités à basse fréquence sont enregistrées dans ce réseau et les structures sont en général davantage synchronisées que dans le réseau de la zone épileptogène. Le réseau de propagation peut se synchroniser à son tour avec le réseau de la zone épileptogène au cours des crises. Figure adaptée de (Despouy, 2019).

réseau de propagation et dans le réseau de la ZE. Un troisième réseau ou groupes de structures indépendantes, portant l'appellation de réseau non-impliqué (RNI), demeure épargné par les crises.

2.1.1.5 Identification de la ZE Pour caractériser ces réseaux, le protocole clinique prévoit un bilan en plusieurs phases, dont la figure 4 reprend les étapes et la chronologie. Au cours d'un bilan non-invasif, dit de *phase 1*, le patient est suivi plusieurs jours par vidéo-électroencéphalographie. L'analyse de l'activité électroencéphalographique (EEG) fournit les informations principales pour caractériser l'épilepsie : départ focal ou généralisé, zones cérébrales de départ, zones de propagation, intensité... A chaque crise, le signal du patient est marqué pour être étudié en détails et être mis en relation avec la sémiologie. D'autres examens sont menés en parallèle ou au préalable, comprenant des séquences d'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurale et fonctionnelle, par tomographie par émission de positons (TEP)

au fluorodésoxyglucose ainsi qu'un bilan neuropsychologique et psychiatrique. La convergence de ces examens permet, parfois, d'orienter vers la ou les zones cérébrales impliquées dans l'apparition des crises ou d'activités épileptiformes intercritiques. A titre d'exemple, une anomalie anatomique comme une dysplasie des tissus corticaux plus ou moins évidente à l'IRM peut orienter les hypothèses cliniques. D'un point de vue fonctionnel, la zone épileptogène peut se caractériser par une défaillance hypo- ou hyper-métabolique, donc une consommation anormale en glucose visible en TEP. Si les informations recueillies au cours des explorations non-invasives pointent vers la même zone et épargnent le cortex sain, une résection chirurgicale peut être envisagée. Si des zones cérébrales fonctionnelles chevauchent la zone épileptogène, l'option chirurgicale doit être abandonnée. En cas d'informations ambiguës ou discordantes, le patient peut bénéficier d'une seconde phase d'exploration, cette fois invasive consistant en l'implantation d'électrodes intracérébrales. L'EEG intracérébral a pour objectif de se rapprocher au maximum des tissus suspectés d'être impliqués dans la génération des crises.

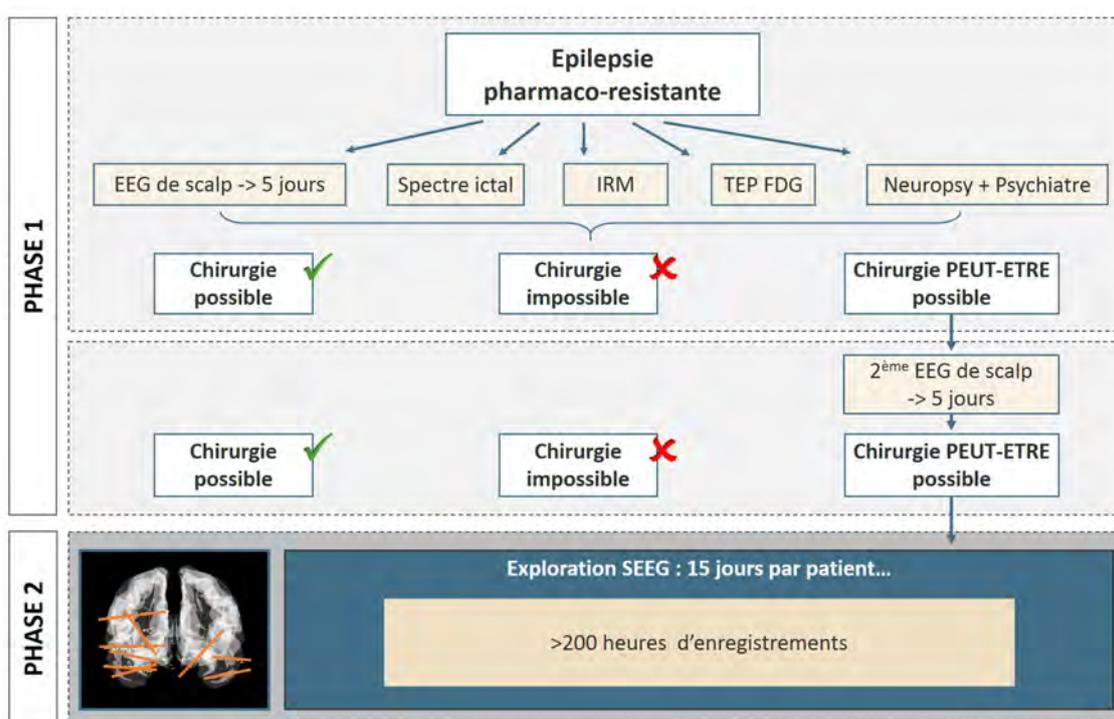


FIGURE 4 – Protocole clinique prévoyant un bilan en plusieurs phases pour caractériser la dynamique spatiotemporelle des crises, dans le cas d'une épilepsie focale potentiellement opérable. Une phase 1 non-invasive composée de plusieurs examens est systématiquement réalisée. En cas d'incertitudes répétées sur la localisation de la ZE, une phase 2 invasive peut être proposée au patient. Dans ce cas, le signal intracérébral est enregistré en continu pendant 15 jours en moyenne.

2.1.2 L'électroencéphalographie

On distingue plusieurs types d'électroencéphalographies dont l'utilisation varie en fonction des activités recherchées ou des contraintes médicales. L'activité électrique cérébrale émerge de potentiels d'action très brefs produisant des champs électriques et des potentiels post-synaptiques plus lents et plus étendus. En EEG de scalp, le signal provient de l'enregistrement des potentiels électriques par des électrodes disposées à la surface du crâne. L'activité synchrone de populations de neurones laminaires horizontales parallèles peut effectivement constituer un générateur suffisamment puissant pour être détecté à distance, au niveau du scalp (figure 5). L'activité correspond ainsi à une sommation spatiotemporelle de potentiels post-synaptiques synchrones émergeant des cellules pyramidales radiales des gyri corticaux. D'autres techniques d'imagerie comme la MEG permettent d'enregistrer les signaux de populations neurales différentes, par exemple de générateurs orientés tangentiellement qui n'apparaissent pas à l'EEG (Binnie and Prior, 1994).

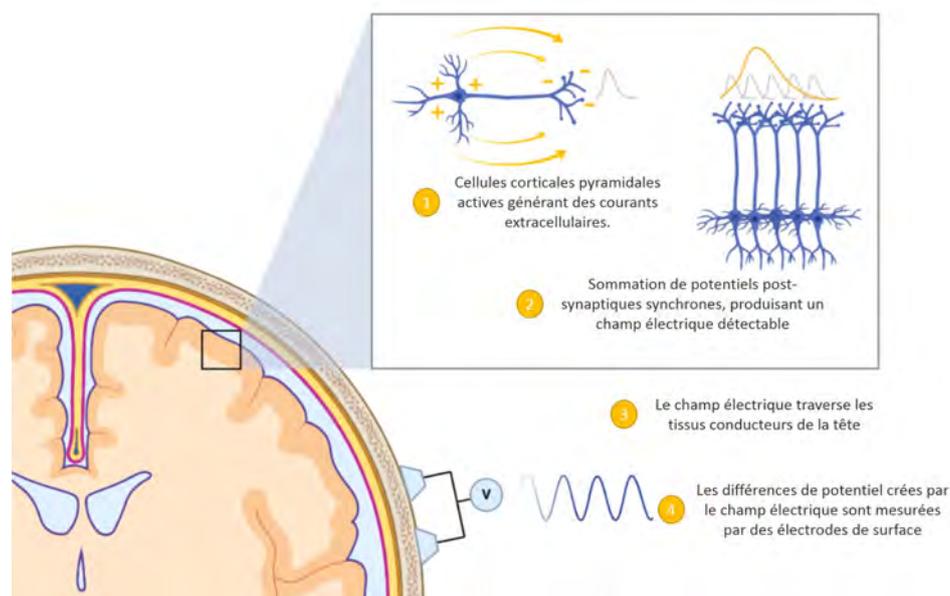


FIGURE 5 – Illustration artistique de l'émergence d'activités électriques à la surface du crâne, pouvant être enregistrées par des électrodes de surface. Réalisée par Danielle Nadin.

Les phénomènes de synchronisation d'activités neuronales sont un comportement normal des réseaux cortico-sous-corticaux, mais une rupture d'équilibre peut être à l'origine de crises épileptiques. Il existe de nombreux mécanismes susceptibles de causer les anomalies fonctionnelles des réseaux neuronaux, mais il est souvent difficile d'en identifier les caractéristiques physiopathologiques. Des populations neuronales isolées interconnectées, adoptent en permanence et spontanément des patterns de décharge synchrones et rythmiques pouvant s'étendre sur de larges surfaces corticales, même distantes. La synchronisation peut être réduite au moment de l'éveil et au cours d'activités cognitives. Au contraire, elle a tendance à augmenter en état de vigilance réduite, de somnolence ou de sommeil, que ces états soient sains ou pathologiques.

On observe à ces moments-là un ralentissement des rythmes couplé à un gain d'amplitude sur le signal EEG. Des stimulations exogènes peuvent également provoquer l'émergence d'activités synchrones, ou potentiels évoqués, au même titre que des décharges neuronales pathologiques dans l'épilepsie.

La figure 6 illustre plusieurs méthodes d'enregistrement électrophysiologiques de l'activité cérébrale, dont l'électrocorticographie (ECoG) et la stéréo-EEG (SEEG). Ces techniques sont considérées comme invasives car elles impliquent un acte neurochirurgical, indispensable à l'implantation des électrodes. Dans le cas de l'ECoG, le chirurgien procède à une craniotomie sous anesthésie générale pour placer un feuillet d'électrodes organisées en grilles à la surface du néocortex. Dans le cadre d'une SEEG, le chirurgien insère de fines et longues électrodes, profondément à l'intérieur des structures cérébrales. Ces deux techniques ont pour avantage de contourner la barrière physique du crâne et donnent accès à l'enregistrement d'activités neuronales à haute précision spatiale et temporelle. La localisation et la trajectoire des électrodes sont calculés à partir des données non-invasives disponibles pour un patient, avec pour objectif de cibler les structures qui pourraient être impliquées dans l'apparition et/ou dans la propagation des crises. Le nombre d'électrodes et la sélection des régions explorées chez chaque patient sont nécessairement limités pour des questions de sécurité et de technologie. L'ECoG est réputée efficace pour cartographier les zones fonctionnelles en raison de l'architecture des feuillets d'électrodes, couvrant une large surface des zones corticales sur lesquelles ils reposent (Iida and Otsubo, 2017). Cette méthode peut être privilégiée lorsque les éléments pré-opératoires orientent vers des crises latérales ou d'origine lobaire et que l'étendue du tissu épileptique est méconnue. Dans ce cas, l'ECoG permet de délimiter précisément la surface de la ZE. Autrement il est nécessaire d'envisager une SEEG pour sonder des zones plus profondes.

2.1.2.1 SEEG La SEEG permet un enregistrement simultané de plusieurs sites, même distants, des cortex latéraux jusqu'aux tissus médiaux– (figure 6.B). Les électrodes intracérébrales permettent aussi bien de sonder les régions cérébrales que de les stimuler électriquement à fréquences et intensités variables (Talairach and Bancaud, 1966; Trébuchon and Chauvel, 2016; Isnard et al., 2018). L'étape d'implantation des 5 à 15 électrodes dure entre une et deux heures au bloc opératoire. Chaque électrode est elle-même constituée de 5 à 18 macro-canaux d'enregistrement, répartis sur toute sa longueur. Après l'implantation, le patient démarre une phase d'hospitalisation pouvant durer 10 à 15 jours consécutifs, au cours desquels son activité cérébrale est enregistrée en continu sur une centaine de canaux d'enregistrement. Les électrodes classiquement utilisées pour ce type d'intervention sont constituées de macro-canaux (diamètre de 800 à 1300 microns) capables d'enregistrer les potentiels de champs locaux des larges populations neuronales environnantes. Dans certains centres, en particuliers lorsque les services sont impliqués dans des protocoles de recherche en collaboration avec les laboratoires, on utilise des électrodes hybrides constituées de macro- et de micro-canaux (diamètre d'environ 20

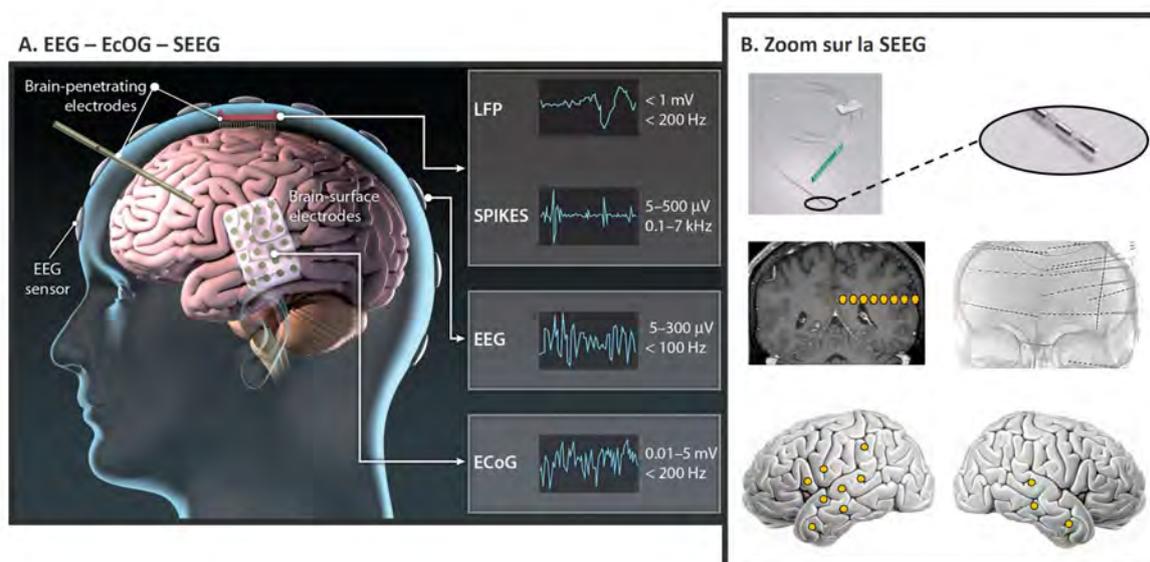


FIGURE 6 – A : exemples de différents modes d'enregistrement de l'activité cérébrale. Figure adaptée de (Türe et al., 2020). B : Focus sur la SEEG, méthode invasive d'enregistrement avec l'utilisation d'électrodes intracérébrales profondes.

microns). Les micro-canaux (au bout de l'électrode en figure 7) permettent d'enregistrer des activités beaucoup plus focales et rapides que sur les macro-canaux conventionnels, ce qui est d'un intérêt particulier pour capturer certains types d'événements, comme les biomarqueurs épileptiques. Notre équipe d'épilepsie utilise des électrodes hybrides dont les micro-canaux sont organisés sous forme de tétrades (figure 23, DIXI Medical). Nous présenterons leurs caractéristiques plus précisément en section 4.1.1.

2.1.3 Biomarqueurs des épilepsies

L'objectif du séjour d'hospitalisation en SEEG est d'enregistrer une ou plusieurs crises (période critique) chez le patient, de préférence spontanées, afin de caractériser le réseau épileptogène. Il est aussi possible de rechercher des marqueurs électrophysiologiques du réseau en périodes intercritiques, donc en dehors des crises. Ces marqueurs sont des témoignages de l'activité épileptogène de régions locales ou de réseaux plus étendus. Ils servent à guider les hypothèses cliniques en délimitant les zones épileptogène et de propagation. L'investigation de ces marqueurs est à ce jour essentiellement réalisée manuellement au travers d'explorations visuelles de l'activité cérébrale. On distingue deux types de marqueurs intercritiques principaux : les pointes épileptiques intercritiques (PEIs) et les oscillations à hautes fréquences (HFOs), dont les FRs.

2.1.3.1 Les pointes intercritiques Les PEIs (deux premières colonnes de la figure 2), apparaissent de manière spontanée entre les périodes de crises. Elles jouent un rôle important dans la caractérisation du RE et peuvent guider les investigations pour contourner le foyer épileptogène et

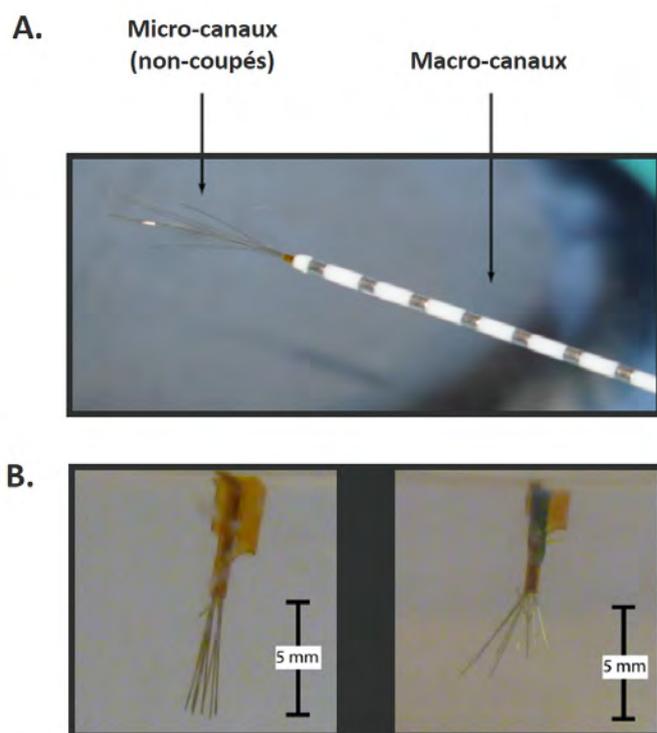


FIGURE 7 – Exemple d'électrode hybride profonde. A. Cette électrode est constituée de 9 micro-filaments. B. Avant l'implantation, les micro-filaments sont manipulés et pliés jusqu'à obtention d'une configuration évacuée optimale (image à droite).

sa zone de propagation (Penfield and Jasper, 1954; Baumgartner et al., 1995; Holmes et al., 2000; Blume et al., 2001; De Curtis and Avanzini, 2001). La morphologie des PEIs est reconnaissable à l'oeil nu même aux échelles graphiques utilisées pour visualiser l'activité cérébrale en clinique. Ce sont des événements de grandes amplitudes, mesurant souvent plusieurs centaines de μV relativement durables avec une composante rapide d'une durée de 50 à 100 ms, généralement suivie d'une onde lente d'une durée de 200 à 500 ms (Gotman and Gloor, 1976; De Curtis and Avanzini, 2001). Un exemple classique de visualisation de l'EEG ou de la SEEG en clinique montrant plusieurs PEIs est illustré en figure 8. Tous les canaux d'enregistrement, soit une centaine, sont représentés simultanément sur une fenêtre temporelle pouvant s'étendre de 10 à 30 secondes. Les équipes médicales sont familières de ce type de visualisation, elles y sont très habituées et attachées. Les médecins et infirmières y trouvent leurs repères, acquis au cours d'années de formation et d'expérience en tant que praticiens. Les neurologues sont capables de détecter rapidement sur ces affichages des anomalies relativement discrètes comme des changements de fréquence ou d'amplitude pathologiques, en particulier des PEIs.

2.1.3.2 Les oscillations à hautes fréquences La zone irritative (ZI) chevauche généralement la ZE mais est souvent plus étendue. A ce titre, la simple présence des PEIs n'est pas suffisante pour orienter précisément l'acte de résection chirurgicale (Talairach and Bancaud, 1966; Kahane et al., 2006; McGonigal et al., 2007). Pour cette raison il est important d'utiliser d'autres marqueurs pouvant être en relation plus directe avec la ZE. Des recherches récentes ont mis en évidence le lien entre des oscillations à hautes fréquences (HFOs) apparaissant en

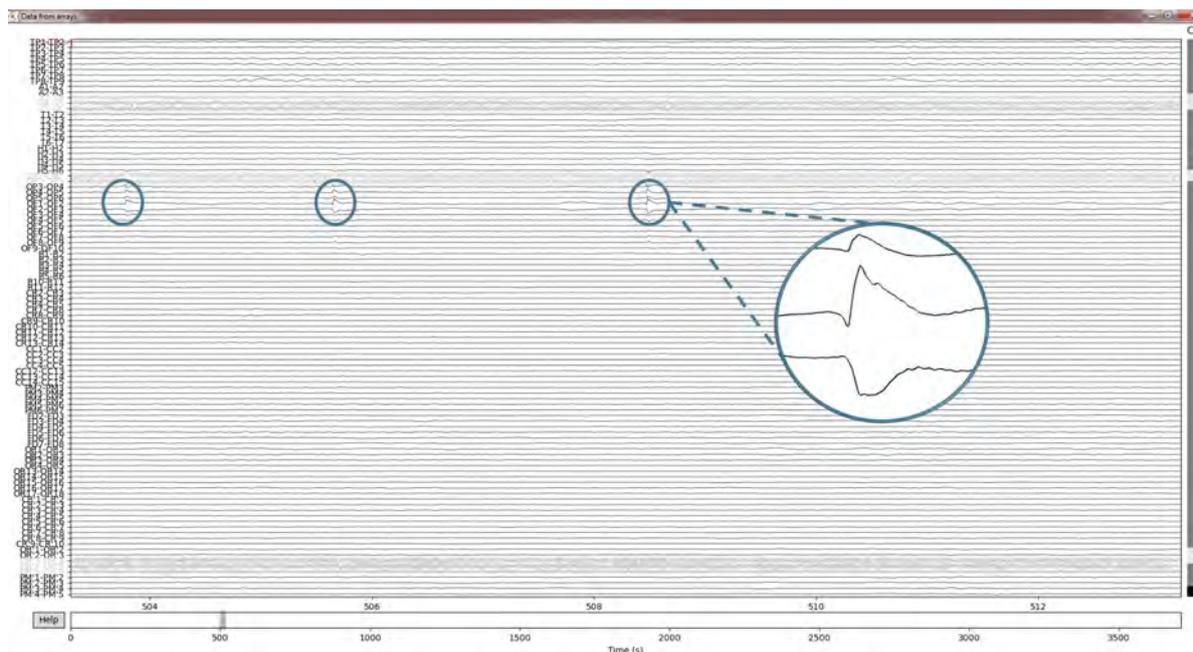


FIGURE 8 – Affichage des canaux d'enregistrement SEEG, proche d'un affichage classiquement utilisé cliniquement. Tous les canaux sont représentés simultanément sur une fenêtre temporelle de 10 secondes. Des modifications d'activité amples ou durables peuvent être observées à l'œil nu assez facilement par un expert. Des exemples de PEIs sont entourés, avec un grossissement sur l'une d'entre elles dont on observe l'écho sur les canaux adjacents. D'autres marqueurs plus subtiles comme des HFOs sont invisibles à l'œil nu.

période intercritique et le réseau épileptogène, voire la ZE (Staba et al., 2002; Zijlmans et al., 2012; Höller et al., 2015). Être capable de localiser ces HFOs efficacement pourrait permettre une amélioration notable du processus de diagnostic des épilepsies, grâce à une localisation plus rapide et plus précise des tissus à opérer.

Les HFOs sont spontanées, souvent de faible amplitude et composées d'au moins 3 à 6 périodes distinctes de l'activité de fond (Staba et al., 2002; Jacobs et al., 2012; Melani et al., 2013b; Roehri et al., 2017). Ces événements témoigneraient d'une synchronisation à court terme d'assemblées neuronales (Buzsaki et al., 1992; Curio, 2000; Grenier et al., 2001; Jones et al., 2000; Frauscher et al., 2017; Valero et al., 2017). Toutefois, la diversité des mécanismes à l'origine de ces oscillations est encore débattue dans la littérature (Ibarz et al., 2010; Foffani et al., 2007; de la Prida et al., 2015; Demont-Guignard et al., 2012). Il se pourrait que certaines HFOs émergent de populations neuronales désynchronisées dont les activités se chevauchent. On distingue généralement deux catégories de HFOs (Zelmann et al., 2009; Ibarz et al., 2010; Ventura-Mejía and Medina-Ceja, 2014; Zelmann et al., 2009; Melani et al., 2013b; Foffani et al., 2007; Roehri et al., 2018) :

- Les ripples : HFOs comprises entre 80 et 200 Hz (Buzsaki et al., 1992; Chrobak and Buzsáki, 1996), ces oscillations peuvent être physiologiques ou pathologiques et d'amplitude variant entre 40 et 200 μ V (Jirsch et al., 2006; Alkawadri et al., 2014; Girardeau

et al., 2009; Melani et al., 2013b).

- Les fast ripples (FRs) : HFOs comprises entre 200 et 600 Hz (Bragin et al., 1999a; Roehri et al., 2018), ces oscillations sont pathologiques et d'amplitude variant entre 5 et 30 μ V (Jirsch et al., 2006; de la Prida et al., 2015; Melani et al., 2013b).

A l'origine, les HFOs ont été découvertes grâce à l'utilisation de micro-électrodes chez des patients épileptiques implantés au niveau des structures hippocampiques et du cortex entorhinal (Bragin et al., 1999b; Bragin et al., 1999a). Une rupture s'est produite vers le milieu des années 2000 lorsque des HFOs, en particulier des FRs, ont pu être enregistrées à partir de macro-électrodes, plus conventionnelles et accessibles (Jirsch et al., 2006; Urrestarazu et al., 2007; Châtillon et al., 2011). Depuis, la plupart des travaux réalisés se sont focalisés sur des enregistrements à cette échelle. Des études ont même montré qu'il était possible d'enregistrer des HFOs par l'intermédiaire de techniques non-invasives comme l'EEG de scalp ou la MEG (Golmohammadi et al., 2017a; Tjepkema-Cloostermans et al., 2018; Melani et al., 2013a; Pizzo et al., 2016; von Ellenrieder et al., 2016; Yin et al., 2019; Van Klink et al., 2016b; Xiang et al., 2009). Le problème avec les HFOs c'est que ce sont des signaux très faibles et locaux. Plus on augmente l'échelle, donc la portée des enregistrements, plus les volumes et donc les populations neuronales capturées s'élargissent. Augmenter l'échelle rend les HFOs susceptibles d'être noyées dans le tumulte environnant, jusqu'à devenir indétectables. Seuls les événements les plus intenses pourraient ainsi être détectés à l'échelle EEG-macro et ceux encore plus intenses et proches du néocortex avec des techniques non-invasives.

2.1.3.3 Représentations multiples des HFOs Des stratégies impliquant l'analyse fréquentielle du signal, comme des transformées de Fourier ou en ondelettes, sont nécessaires pour comprendre et détecter les HFOs. La transformée de Fourier est une méthode servant à quantifier le nombre d'oscillations à une fréquence f dans un signal. Elle représente toute activité d'énergie intégrable ou finie comme une somme d'ondes sinusoïdales. La transformée de Fourier permet de répondre à la plupart des questions portant sur des signaux stationnaires, mais son intérêt diminue fortement dès lors qu'on s'intéresse à des phénomènes transitoires comme c'est le cas des activités intercritiques. Alors que la transformée de Fourier classique s'applique à un signal entier pour en extraire les informations fréquentielles, la transformée de Fourier à court terme (TFCT) s'applique à de courtes portions du signal qui se chevauchent. On peut ainsi représenter le contenu fréquentiel à différents moments du signal et obtenir un scalogramme grossier, aussi appelé carte temps-fréquence. Néanmoins, cette technique fonctionne selon un cadre temporel et fréquentiel fixe et des fenêtres constantes (Carmona et al., 1998; Mallat, 1999; Roehri, 2018), ce qui ne permet pas d'étudier correctement les HFOs qui peuvent varier en durée, en fréquences et nombre d'oscillations. La TFCT aurait pu être une solution si la durée et le nombre d'oscillations des activités d'intérêt étaient invariables.

Les transformées en ondelettes, que nous utiliserons, peuvent s'appliquer à une analyse plus

élaborée de l'évolution des puissances fréquentielles d'un signal au cours du temps. La représentation multiple des HFOs fait appel à trois panneaux de visualisation (figure 9) :

- Le signal brut,
- Le signal filtré entre 200 et 600 Hz,
- Le scalogramme, ou carte temps-fréquence, normalisé.

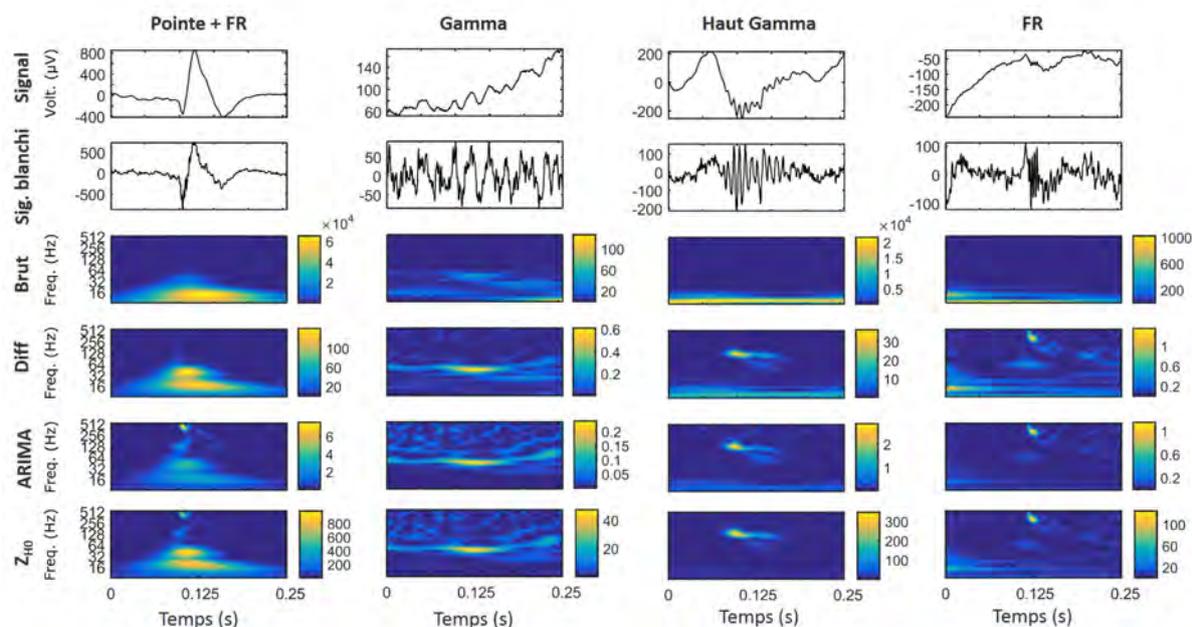


FIGURE 9 – Exemples de 4 événements de 250 ms dans le domaine temps-fréquence. De gauche à droite, on peut observer une PEI simultanée avec un FR, une oscillation gamma (<80 Hz), une oscillation gamma de haute fréquence (HG, 80-150 Hz) et un FR seul (>200 Hz). La première ligne représente le signal brut, la seconde le signal pré-blanchi. La troisième ligne illustre le scalogramme brut, obtenu par transformation en ondelettes continue. Les trois dernières lignes illustrent l'effet de différentes techniques de normalisation sur l'aspect des scalogrammes. ARIMA et Diff sont deux techniques de pré-blanchissement du signal temporel. Z_{H_0} est une technique de normalisation appliquée directement sur le scalogramme. Image adaptée de (Roehri, 2018).

2.1.3.4 Le cas particulier des fast ripples Contrairement aux HFOs inférieures à 200 Hz (Frauscher et al., 2018; Melani et al., 2013b), les FRs sont des oscillations strictement pathologiques, localisées au niveau de la ZE. Plusieurs études ont montré que la résection chirurgicale de tissus cérébraux associés à des FRs permettait de prédire un meilleur bilan post-chirurgical, comparativement à n'importe quel autre tissus du réseau épileptogène (Nevalainen et al., 2020; Frauscher et al., 2017; Thomschewski et al., 2019; Jacobs et al., 2010; Höller et al., 2015). Roehri et collaborateurs ont estimé dans une étude de 2018 (Roehri et al., 2018) que 50% des ripples qu'ils ont enregistrés étaient localisés en dehors de la zone d'épileptogénicité

(EIZ), qui est une estimation de l'extension de la ZE basée sur l'index d'épileptogénicité. Seulement 14% des FRs étaient enregistrés en dehors de cette zone. Après avoir comparé plusieurs biomarqueurs individuellement (PEIs, ripples, FRs) et en les associant, leurs résultats suggèrent ou confirment que les ripples et les PEIs seuls sont de mauvais prédicteurs de la ZE. Les FRs seuls, ou la combinaison PEI-FR ou PEI-HFO, seraient les meilleurs biomarqueurs. Cette étude suggère par ailleurs que la résolution spatiale des macro-électrodes, même avec une référence bipolaire, serait trop imprécise pour capturer correctement les HFOs. Ils soulignent, comme nous le pensons, l'avantage que pourrait apporter l'utilisation d'électrodes hybrides équipées de micro-canaux d'enregistrement pour capturer HFOs et les FRs.

Les résultats de la détection manuelle des FRs peuvent être largement influencés par des différences perceptives interindividuelles. Plusieurs études ont montré que le ratio d'événements validés par deux examinateurs différents pouvait varier entre 0.4 et 0.7 (de la Prida et al., 2015; Spring et al., 2017) soit parfois un désaccord supérieur à un événement détecté sur deux. La tâche de détection est complexe car les FRs sont difficiles à repérer, mais aussi car d'autres signaux qui leur ressemblent peuvent tromper le regard. Certains de ces événements ont été baptisés *false ripples (FaR)*. Ce sont des artéfacts liés à l'application de filtres fréquentiels (Bénar et al., 2010). A ce problème s'ajoute celui des échelles multiples avec l'utilisation d'électrodes hybrides. Par exemple, à l'échelle EEG-micro, d'autres événements pouvant être trompeurs sont couramment enregistrés : les potentiels d'action de neurones unitaires. Ces derniers laissent sur les scalogrammes une trace proche de celle des FRs.

2.1.3.5 Emergence des fast ripples En 1996, G. Buzsáki suggère que les décharges de cellules hippocampiques durant les ripples (100-200 Hz), induisent des modifications synaptiques pouvant être impliquées dans les mécanismes de la consolidation mnésique (Buzsáki et al., 1992; Buzsáki, 1996). Pour savoir si de telles oscillations à hautes fréquences (HFOs), enregistrées chez la souris, existaient aussi chez l'être humain, A. Bragin s'est intéressé aux activités intracérébrales de patients implantés avec des micro-électrodes, atteints par des formes pharmacorésistantes d'épilepsie du lobe temporal mésial. Pour la première fois, il a montré que des ripples pouvaient être enregistrés dans l'hippocampe et dans le cortex entorhinal de ces patients, mais également des oscillations de plus haute fréquence (250-600 Hz), qu'il a appelé fast ripples. Bragin a également montré que des oscillations similaires pouvaient être observées chez un modèle murin de l'épilepsie (Bragin et al., 1999b; Williams et al., 2009), où la souris est localement traitée par injection intracérébrale d'acide kaïnique.

L'émergence des FRs serait causée par l'excitation simultanée de cellules pyramidales et de réseaux d'interneurones dans l'hippocampe. Ce phénomène serait le reflet de potentiels post-synaptiques inhibiteurs sur les corps cellulaires à cause d'une rétro-action des cellules *panier*

[basket cells, (Buzsaki et al., 1992; Bragin et al., 1999a)]. Depuis, avec l'intérêt croissant qu'ont connu les HFOs et en particulier les FRs pour le diagnostic de l'épilepsie, plusieurs auteurs se sont penchés sur la question de leur origine physiologique. Si ces activités émergent d'une synchronisation neuronale de l'ordre de la milliseconde (Draguhn et al., 1998), comment expliquer alors l'apparition d'oscillations pouvant aller jusqu'à 600 Hz ? Les neurones aux fréquences de décharges les plus rapides ne peuvent pas atteindre une telle fréquence, pas même des neurones épileptiques, rarement enregistrés au-delà de 300 Hz qui semble être une limite physiologique (Ibarz et al., 2010). L'enregistrement de FRs à partir des micro-électrodes pourrait permettre d'apporter des éléments de réponse grâce à la mise en relation des FRs avec les potentiels d'actions de neurones unitaires. Plusieurs explications sont envisagées, dont la plus probable concerne l'existence de différentes sous-populations neuronales présentant un décalage de phases (Jefferys, 2010; Jiruska et al., 2013), comme illustré en figure 10, mais aucune réponse formelle empirique n'existe à ce jour.

Une autre question à propos des FRs concerne l'échelle à laquelle ils sont enregistrés. En 2006, après que les équipes de J. Gotman à l'université de Montreal aient montré que l'on pouvait détecter certains FRs à l'échelle EEG-macro, la majorité des études se sont focalisées sur ces électrodes (Frauscher et al., 2017; Jirsch et al., 2006). Or, s'il y a 15 ou 20 ans l'accès aux enregistrements EEG-micro pouvait être compliqué, l'évolution des moyens technologiques en a largement facilité l'acquisition et l'utilisation. Plusieurs études récentes montrent que des enregistrements à l'échelle EEG-micro pourraient être une solution à l'enregistrement des FRs en plus grandes quantités, grâce à une meilleure précision spatiale et temporelle (Roehri et al., 2018; Despouy et al., 2019; Despouy, 2019). Plus spécifiquement encore, nous ne savons toujours pas précisément si les FRs enregistrés aux différentes échelles EEG-macro et EEG-micro témoignent exactement des mêmes phénomènes (Schevon et al., 2019; Frauscher et al., 2017; Châtillon et al., 2011). Mieux comprendre les FRs pourrait être la clé d'une meilleure compréhension des épilepsies, de la génération des crises et de leur propagation pour un meilleur diagnostic et un traitement plus efficace, surtout des formes pharmacorésistantes. Le tableau 1 référence les études sur les FRs réalisées chez l'être humain avec des micro-électrodes depuis leur découverte en 1999.

2.1.3.6 Relations entre PEIs et FRs Les HFOs, en particulier les FRs, surviennent régulièrement conjointement avec des PEIs (Frauscher et al., 2017). Plusieurs exemples d'illustrations sont proposés en figures 9 et 24. Des travaux de E. Urrestarazu et al. ont estimé à 81% la proportion de co-occurrences PEIs-HFOs, dont 17% des HFOs étaient invisibles à l'oeil nu sur le signal brut (Urrestarazu et al., 2007). Ils ont estimé à 19% la proportion de HFOs apparaissant indépendamment des PEIs temporellement et spatialement. (Roehri et al., 2018) ont apporté des éléments supplémentaires à la compréhension de ces relations en estimant que les HFOs seules n'étaient pas de meilleurs biomarqueurs de la zone épileptogène (ZE) que les PEIs seules. En

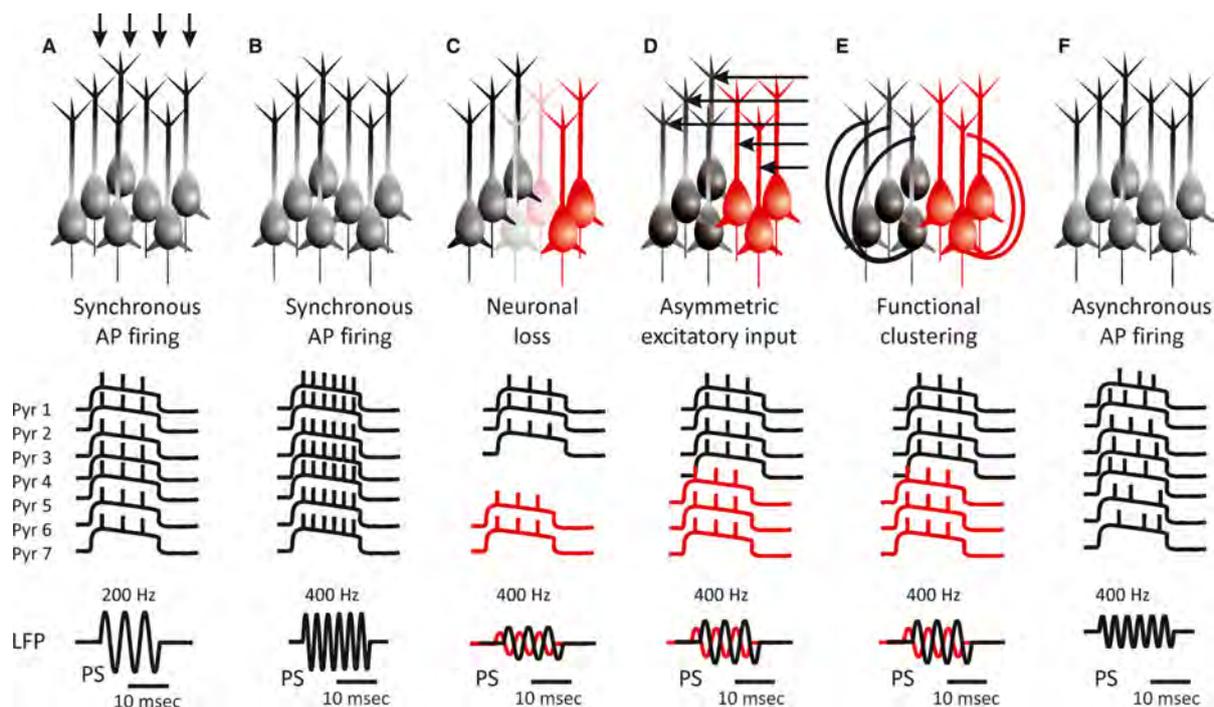


FIGURE 10 – Mécanismes cellulaires et en réseaux des FRs. A : Les FRs sont générés par le déclenchement de potentiels d'action synchrones des cellules principales. Un cycle individuel d'oscillations est un pic émergent de population. La fréquence de l'oscillation est déterminée par la fréquence de décharge cellulaire. On appelle cela des FRs "purs". B : Des FRs allant jusqu'à 600 Hz peuvent être générés si les cellules déclenchent des potentiels d'action à la même fréquence. Mais les mécanismes physiologiques à l'origine des potentiels d'action limitent le taux de décharge cellulaire. Par conséquent, ce mécanisme est le moins probable. C : Le déclenchement désynchronisé de deux populations neuronales peut entraîner un doublement de la fréquence de FRs dits *émergents*, lors d'enregistrements extracellulaires. Dans ce scénario, le déclenchement déphasé est dû à une perte cellulaire. D : L'entrée excitatrice asymétrique ou la polychronicité causée par différentes longueurs axoniques peut entraîner un regroupement fonctionnel et un déclenchement déphasé. E : Les changements morphologiques, la croissance axonale et la germination peuvent entraîner un regroupement fonctionnel en raison de la présence de neurones concentrateurs. F : La décharge asynchrone au sein d'une population neuronale active peut entraîner une décharge aléatoire et la survenue d'oscillations rapides. Figure de (Jiruska et al., 2013).

revanche, la co-occurrence de ces deux biomarqueurs améliorerait sensiblement la localisation de la ZE. Deux événements étaient considérés comme co-occurents si la durée qui les sépare était inférieure à 100 ms. Encore plus spécifiquement, ils ont montré que c'est la relation entre la fréquence de survenue des PEIs et celle des HFOs ($\sqrt{Taux\ PEIs \times Taux\ HFOs}$) qui était le meilleur prédicteur de la ZE. Leurs résultats ont été obtenus chez 30 patients, comprenant l'analyse de 2 930 canaux dont 298 dans l'EIZ. Ils montrent que 77,9% (médiane) des canaux à l'intérieur de l'EIZ et de la ZE montraient des PEIs. Ce nombre médian descendait à 63,4% pour les HFOs et 13,7% pour les FRs. Concernant les canaux en-dehors de l'EIZ, 60,7% montraient des PEIs et des HFOs. La fréquence de survenue des PEIs, des HFOs et des FRs était significativement plus élevée sur les canaux situés à l'intérieur de l'EIZ comparé à ceux situés en

Tableau 1 – Etudes où des FRs ont été enregistrés en utilisant des micro-électrodes chez des patients. Tableau adapté de travaux précédents de l'équipe. N.p. = nombre de patients inclus dans l'étude.

Etudes	N. p.	Description
Etude 1 (Bragin et al., 1999a)	9	Premiers enregistrements de FRs chez des patients.
Etude 2 (Bragin et al., 2002)	19	Analyse des ripples et des FRs dans le cortex entorhinal.
Etude 3 (Staba et al., 2002)	25	Forte association entre les FRs et les zones de départ des crises.
Etude 4 (Staba et al., 2004)	25	FRs enregistrés pendant le sommeil.
Etude 5 (Staba et al., 2007)	13	Utilisation d'un ratio FR/Ripple.
Etude 6 (Worrell et al., 2008)	7	Comparaison du taux de FRs en EEG-macro et -micro.
Etude 7 (Ogren et al., 2009)	10	Comparent le taux de FRs avec l'atrophie hippocampique.
Etude 8 (Blanco et al., 2011)	2/9	Les micro-électrodes enregistrent des HFOs de plus hautes fréquences que les macro-électrodes.
Etude 9 (Kondylis et al., 2014)	6	HFOs détectées en EEG-macro et -micro, principalement dans les zones de départ des crises.
Etude 10 (Weiss et al., 2016)	6	Augmentation incrémentielle de la puissance des FRs avant les crises.
Etude 11 (soumis, sections 5.2 et 9.5.2)	5	Création d'un détecteur multiéchelle (EEG-macro et -micro) de FRs : Lady-bird.
Etude 12 (en préparation, sections 6 et 9.5.3)	29	Les micro-électrodes capturent plus de FRs. Ces FRs ont des caractéristiques temporelles et spectrales différentes.

dehors, surtout pour ceux situés dans l'hippocampe. C'était également le cas pour la fréquence de survenue des FRs dans l'amygdale et dans les zones lésionnelles.

2.2 Détection automatique d'anomalies : méthodes

Une anomalie peut être considérée comme un écart par rapport à la normale ou à une valeur théorique, une exception à la règle. Si on applique cette définition au signal cérébral, on peut considérer que les marqueurs intercritiques sont des anomalies. Néanmoins ce ne sont pas les seules, puisque le signal cérébral est systématiquement en mouvement. Il est habituel que

les rythmes oscillatoires de l'activité EEG subissent une rupture d'équilibre en fonction des processus cognitifs mis en jeu par l'individu. Le simple fait de réaliser une tâche de mémoire générera chez le participant des potentiels évoqués au niveau des régions impliquées, occipitales si la modalité est visuelle, puis temporales internes dans un second temps. Toute la difficulté est de différencier ce type de modifications de l'EEG, dont la diversité est vaste, d'anomalies épileptiformes physiopathologiques comme des PEIs et ou des FRs.

Plusieurs méthodes ont été développées pour détecter des anomalies au sein de séries temporelles : la reconnaissance de pattern, les analyses statistiques ou l'apprentissage automatique. Nous développerons dans cette section le fonctionnement de ces méthodes, leurs avantages et limites et des applications en rapport les données médicales.

2.2.1 Similarités de séries temporelles

Les analyses par similarités fonctionnent selon un principe simple mais pas toujours évident à formaliser efficacement dans la conception d'algorithmes : une entrée (un signal) ressemble-t-elle à un pattern d'intérêt (une requête) ? La *requête* dans une série temporelle correspond à une courte séquence d'intérêt dont on va chercher le pattern au sein d'une plus grande séquence en utilisant des outils automatisés. Les recherches en data-mining ont abouti à de nombreux algorithmes qui évaluent de manières différentes la *distance* entre deux séries temporelles (Ding et al., 2008; Gogolou, 2019).

2.2.1.1 La Distance Euclidienne La DE (équation 1, figures 11.A et 11.C) procède par une comparaison point par point des valeurs individuelles de deux séries temporelles (Faloutsos et al., 1994). Cette méthode ne génère aucune distorsion des signaux et chaque écart entre 2 points au même index augmente la distance totale. La DE peut être précédée d'une étape de normalisation par z-score pour attribuer une moyenne nulle et un écart type de 1 aux séries temporelles. La DE normalisée par z-score (Goldin and Kanellakis, 1995) considère ainsi comme similaires, des patterns pouvant varier en amplitude ou décalés sur l'axe des ordonnées.

$$d(p, q) = \sqrt{(p - q)^2} \quad (1)$$

2.2.1.2 Les mesures élastiques La déformation temporelle dynamique (ou Dynamic Time Warping, DTW) permet une compression et/ou un étirement des patterns (Berndt and Clifford, 1994; Rakthanmanon et al., 2012; Jing et al., 2016). Le DTW permet la comparaison de séquences similaires mais pouvant varier en vitesse, ou décalées dans le temps (figure 11.B et 11.D).

2.2.1.3 Les mesures basées sur un seuil Ces techniques sont moins fréquentes et plus spécifiques. Certaines, comme le TQuEST (Aßfalg et al., 2006), transforment les séries temporelles

en une séquence d'intervalles temporels dépassant un seuil établi. La similarité est mesurée en traitant chacun de ces intervalles comme des points dans un espace à deux dimensions, où le point de départ et de fin constituent les deux dimensions.

2.2.1.4 Les mesures basées sur un pattern Des techniques comme la SpADe (Chen et al., 2007) cherchent des patterns similaires (petits morceaux de la séquence initiale) sur l'entière longueur des deux séries temporelles. Elles se basent sur la forme des patterns, autorisant à la fois un décalage temporel et d'amplitude. Elles sont une sorte de combinaison entre un algorithme de DTW et de DE normalisée par z-score.

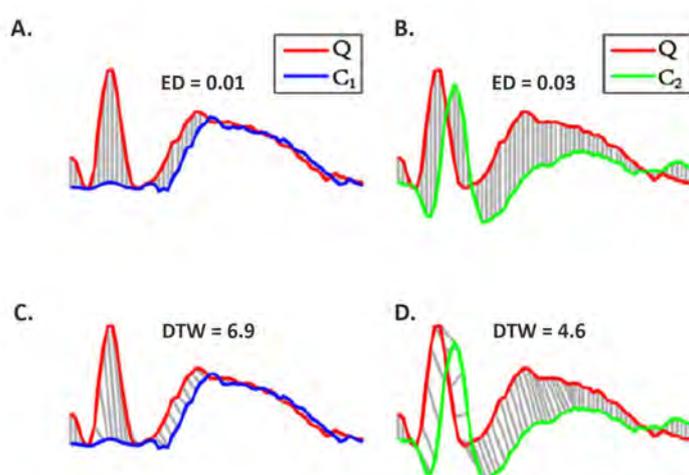


FIGURE 11 – Similarité moyenne par DE (A et C) et par DTW (B et D). DE : L'événement C_1 sans point est plus proche de la requête Q que l'événement avec point C_2 . DTW : L'événement C_2 avec point est plus proche de la requête Q que l'événement sans point C_1 . Pour ce type de requête, le DTW est donc plus performant.

Il n'existe pas dans l'absolu une méthode supérieure aux autres, leur utilisation dépend du domaine d'application et du jeu de données d'intérêt (Ding et al., 2008). Il semble que le DTW soit plus efficace que la DE sur de petits jeux de données, mais leurs performances convergent au fur et à mesure que la taille du jeu de données augmente. Cette technique a déjà été utilisée pour détecter des anomalies sur des activités électrophysiologiques, y compris EEG. Nous verrons en section 2.3 que les résultats sont intéressants quand les données sont de petite taille et que la morphologie des événements à détecter varie peu. Toutefois, pour détecter des PEIs ou des FRs dans un signal cérébral volumineux et agité, l'analyse par DTW se confronte à des limites difficilement contournables en l'état.

2.2.2 Intelligence artificielle

Une vaste partie de la littérature sur l'intelligence artificielle (IA) utilisant l'anglais, nous proposons plus bas un lexique anglais-français, car nous emploierons au maximum une terminologie francophone tout au long de ce document. Les techniques d'IA sont en plein essor et permettent déjà de répondre à des problèmes pour lesquels aucune solution n'existait. Mais cette discipline est très vaste, elle recouvre plusieurs notions et se situe à l'interface entre mathématiques,

informatique, biologie et même psychologie voire sociologie. Avant d'entrer dans le détail des algorithmes utilisés pour diagnostiquer l'épilepsie, nous proposons d'introduire les notions importantes qui permettront de bien comprendre quelles sont les méthodes, ce qu'elles impliquent et quelles en sont les limites.

Tableau 2 – Terminologie bilingue des termes les plus couramment utilisés dans le champ de l'IA.

Terminologie anglaise	Terminologie française
Batch	Lot
Backpropagation	rétro-propagation
Cross-entropy	Entropie croisée
Deep-Learning	Apprentissage profond
Epoch	Epoque
Feed-forward	Acyclique
Flatten layer	Couche aplatie
Fully connected layers	Couches complètement connectées
Learning rate	Taux d'apprentissage
Loss function	Fonction de coût
Machine learning	Apprentissage automatique
Pooling	Agrégation

2.2.2.1 Machines intelligentes Kurt Gödel, Alonso Church et Alan Turing ont posé les fondations logiques et théoriques des sciences informatiques dans les années 1930. Dès 1941, Alan Turing se demandait si des ordinateurs classiques pourraient être capables d'apprendre et de faire preuve d'originalité. Pourraient-ils être capables de nous surprendre ? En 1950, il publiait un article intitulé *Computing Machinery and Intelligence* (Turing, 2009) dans lequel il se focalisait sur l'intelligence des machines et tentait de répondre à ces questions. Alan Turing a inventé un test, appelé *the imitation game* pour servir de cadre à ses réflexions et de référence pour mesurer l'intelligence des machines. Au cours de ce test, un utilisateur s'entretient par écrit avec un interlocuteur et doit déterminer s'il est entrain de discuter avec un autre être humain (servant de référence à l'intelligence ce qui peut-être critiquable) ou avec une machine. La machine aura passée le test de Turing si l'utilisateur est incapable de déterminer s'il est entrain de discuter avec un humain ou avec une machine.

2.2.2.2 Définitions de l'intelligence Lors de la fondation de ce courant théorique en 1955, John McCarthy (McCarthy et al., 2006; McCarthy, 2007) a défini l'IA comme suit : *trouver comment créer des machines capables d'utiliser le langage, de former des concepts et des abstractions, de résoudre des problèmes jusqu'à présent réservés aux êtres humains et de*

s'améliorer. [...] Le problème actuel de l'IA consiste à créer des machines capables d'agir d'une manière qui serait considérée comme intelligente si un humain se comportait ainsi. A cette époque, les chercheurs se situaient, du point de vue de la définition de **l'intelligence**, au même stade que les premiers biologistes lorsqu'il a fallu donner une définition au **vivant** ou que les physiciens lorsqu'il s'agit, encore aujourd'hui, d'essayer de définir **le temps**.

Tout comme l'étude du vivant avec l'activité cellulaire, l'IA dispose de référentiels : l'intelligence humaine et dans une moindre mesure les capacités cognitives complexes de certains animaux. Toutefois il n'existe aujourd'hui encore aucune définition claire et absolue (Bach, 2020; Sutton, 2020) de l'intelligence, et donc de l'IA. Plusieurs auteurs parmi les plus éminents dans le domaine des neurosciences et de l'IA ont proposés des définitions, sans toutefois qu'un consensus ne puisse émerger (Wang, 2019). Pour Irving John Good en 1966, l'intelligence est la capacité d'auto-amélioration (Good, 1966). Cette notion est considérée comme l'origine du concept de *singularité de l'IA*, c'est à dire une prise de contrôle catastrophique par une super intelligence auto-améliorée (Bach, 2020). L'idée a depuis été reprise par la littérature et le cinéma de science-fiction où des robots humanoïdes ou non, dont l'intelligence surpasse la notre, cherchent à dominer leur environnement et mettent en péril l'existence de leurs propres concepteurs. Pei Wang (Wang, 2019), plus récemment, a toutefois exprimé l'idée qu'il existerait une sorte de seuil à l'intelligence, un seuil indépassable quel que soit le système et dont l'intelligence humaine serait tout proche (Wang et al., 2018). L'auteur définit l'intelligence comme *la capacité d'un système de traitement de l'information à s'adapter à son environnement alors qu'il doit opérer avec une quantité insuffisante de savoir et de ressources*. Cette définition se rapproche de celle donnée par Gianluca Baldassarre et Giovanni Granato (Baldassarre and Granato, 2020), qui considèrent l'intelligence comme *la capacité d'un agent à utiliser des opérations de calcul visant à lier perception et action de multiples manières sophistiquées, pour améliorer les aptitudes biologiques ou pour accomplir des objectifs*. Bach (Bach, 2020) émet des réserves à propos de la définition de Wang, qui ne dépend pas de l'agent lui-même mais de son environnement. Cette définition s'appuie en effet sur les lacunes plutôt que sur les capacités de l'agent. Pourquoi un agent intelligent disposant de ressources illimitées ne pourrait-il pas les utiliser ? Pourquoi un agent avec suffisamment de connaissances serait-il considéré comme moins intelligent ? Pour Bach, l'intelligence c'est *la capacité à opérer avec la complexité en établissant des modèles, souvent au service d'une tâche complexe de contrôle (comme l'existence persistante d'un agent complexe dans un univers entropique)*.

Il est évident que nous ne parviendrons pas aujourd'hui à une définition claire de l'intelligence ni de l'IA. Retenons simplement qu'en fonction des caractéristiques que l'on choisi d'intégrer ou non à la définition, tout système automatisé ou semi-automatisé permettant de réaliser des tâches complexes peut aujourd'hui être qualifié d'*intelligent*. Pour lever l'ambiguïté sur le *niveau d'intelligence* des outils utilisés, nous les répartirons en trois catégories suivant celles proposées par François Chollet, concepteur de Keras (Chollet, 2018) : l'IA symbolique, l'apprentissage

automatique et l'apprentissage profond. L'apprentissage profond pourrait être considéré comme une sous-catégorie de l'apprentissage automatique, mais nous le distinguerons pour des raisons techniques et pratiques, qui seront expliquées dans les prochains paragraphes.

2.2.2.3 L'IA symbolique On pensait au milieu du 19^{ème} siècle qu'il serait possible de développer des IAs sur la base d'énormes programmes informatiques codés manuellement par des programmeurs. En utilisant un nombre suffisamment important de règles explicites, on pensait que la complexité pourrait atteindre le niveau d'un être humain. Cette approche est connue sous le nom d'*IA symbolique*, qui était le courant dominant des années 1950 jusqu'à la fin des années 1980. L'IA symbolique s'est montrée efficace pour résoudre des problèmes bien définis et logiques, comme jouer aux échecs. Cette approche s'est en revanche montrée impuissante face à des problèmes plus complexes et confus, comme la classification d'images, le traitement du langage ou la traduction. C'est alors qu'une nouvelle approche a émergée : *l'apprentissage automatique* ou *machine learning* (Chollet, 2018). Les premiers modèles mathématiques de réseaux de neurones, basés sur les résultats en neurosciences, ont vu le jour dans les années 1940 avec les travaux de McCulloch, Pitts et Hebb, mais les ordinateurs manquaient encore de puissance à cette époque pour que les algorithmes puissent fonctionner correctement (Figure 12).

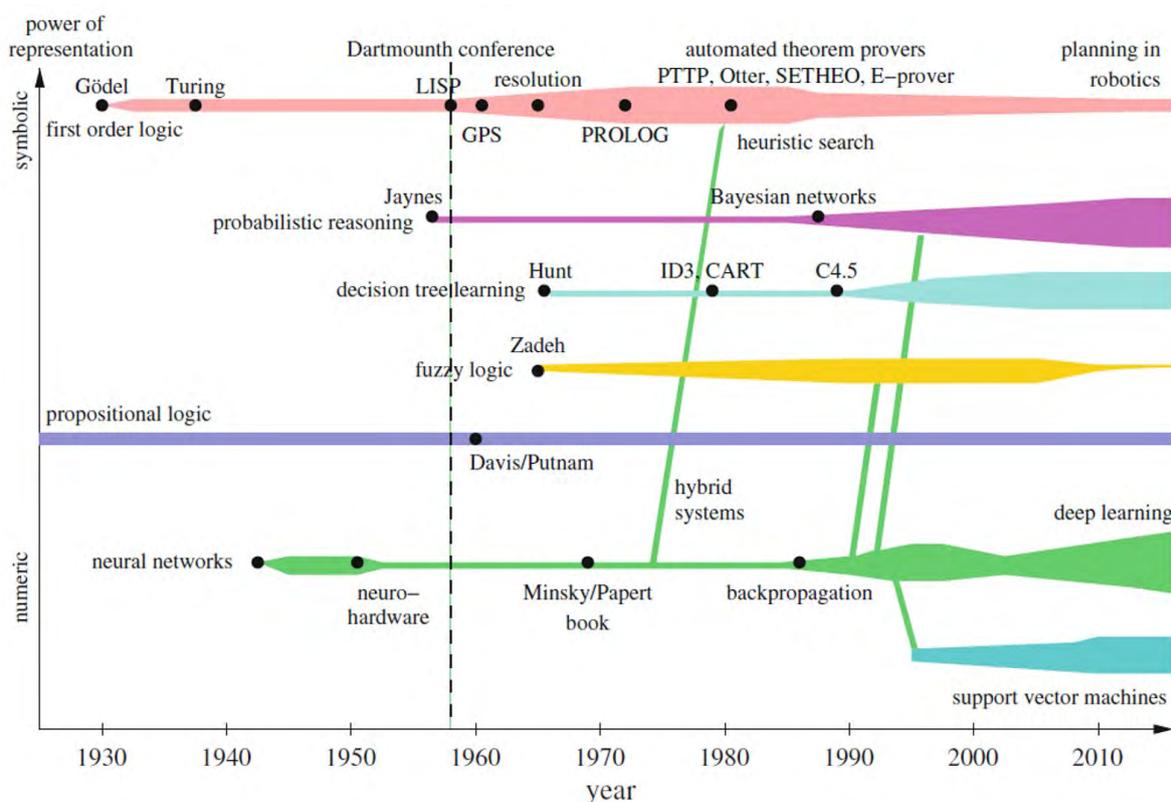


FIGURE 12 – Champs historiques de l'IA. L'épaisseur des barres indique la prévalence de l'utilisation des méthodes. Figure de (Wolfgang, 2017).

2.2.2.4 Apprentissage automatique Dans le paradigme classique exposé au cours du paragraphe précédent, un humain fournit en entrée à une machine des données et des règles (un programme) pour obtenir des réponses. En apprentissage automatique, le paradigme change. On donne en entrée à une machine des données et non plus des règles, mais des réponses. La machine apprend les règles permettant d'associer les réponses aux données. Ces règles pourront ensuite être appliquées à de nouvelles données pour produire des réponses originales. Ce système d'apprentissage automatique est *entraîné* plutôt que programmé explicitement. Sur la base de nombreux exemples, l'algorithme est capable d'élaborer une structure statistique lui permettant éventuellement de déterminer des règles discriminantes. L'apprentissage automatique a commencé à devenir dominant dans les années 1990 grâce à l'amélioration des outils informatiques et à la possibilité d'accéder à de larges bases de données. L'apprentissage automatique est intimement lié aux statistiques mathématiques mais diffère en plusieurs points, en particulier sur la nature des données d'entrée, beaucoup plus massives et complexes. En réalité, l'apprentissage automatique dépend très peu de théories mathématiques. Ce sont principalement les architectures de ces algorithmes qui en font l'efficacité et le succès.

2.2.2.5 Apprentissage profond L'apprentissage profond, ou deep-learning, diffère des autres techniques d'apprentissage automatique. Classiquement, un algorithme transforme les données (l'entrée) qui sont complexes, en données plus simples auxquelles un sens peut être attribué (la sortie). Ce processus est réalisé suite à un apprentissage nécessitant l'exposition répétée à des exemples labellisés. L'apprentissage consiste ici à apprendre des représentations utiles pour lier un stimulus à son identité (par exemple une image à une catégorie sémantique : paysage, visage, voiture...).

En apprentissage profond, l'algorithme est aussi soumis à de nombreux exemples labellisés mais il construit sa représentation au travers de plusieurs couches, de plus en plus profondes (figure 13), parfois plusieurs dizaines voire centaines. Alors qu'un apprentissage automatique classique, *non-profond*, n'est composé que d'une à deux couches. Les algorithmes d'apprentissage profond les plus utilisés aujourd'hui sont les *réseaux de neurones*. Ce terme fait référence aux aspects neurobiologiques dont les modèles cherchent à s'inspirer. Les réseaux de neurones ne peuvent toutefois pas réellement être comparés à un modèle du cerveau, car rien ne prouve encore qu'il fonctionne de la même manière. D'ailleurs il existe différents types de réseaux de neurones artificiels dont certains sont plus ou moins éloignés des mécanismes électrophysiologiques à l'oeuvre au niveau des tissus cérébraux : par exemple, les *réseaux spikants* s'inspirent de la dynamique spatiotemporelle des potentiels d'action.

Des réseaux de neurones ont été utilisés avec succès dans plusieurs études appliquées à l'EEG, avec des tâches de différentes natures : imagerie motrice, détection de crises, charge mentale, évaluation des stades du sommeil, potentiels évoqués ou reconnaissance d'émotions (Craik et al., 2019). Le type d'algorithme et la définition des paramètres dépendent principalement de

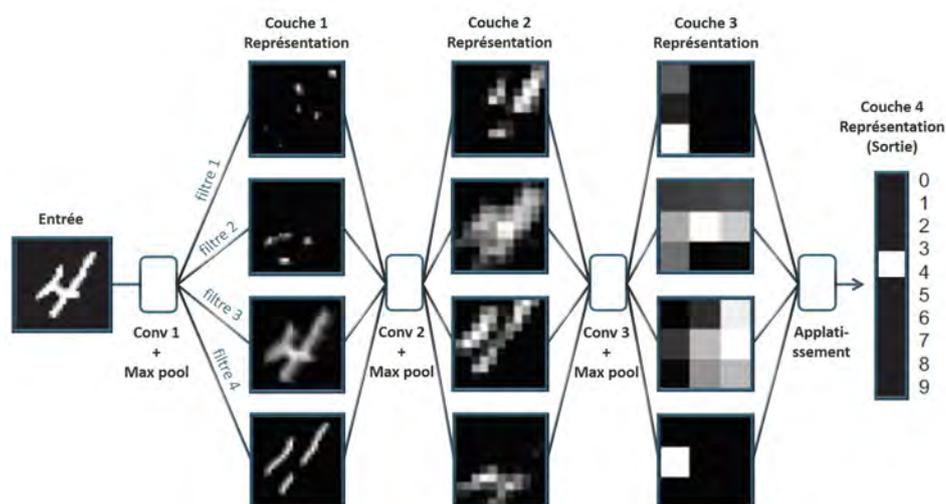


FIGURE 13 – Illustration des couches apprises par un modèle de classification de chiffres. Figure adaptée de (Chollet, 2018).

la tâche à réaliser et de l'angle sous lequel on veut s'y intéresser. Ainsi, pour travailler sur des images on choisira plutôt des réseaux de neurones convolutifs (CNN). Pour travailler sur des séries temporelles, on privilégiera des réseaux de neurones récurrent (RNN). Pour des données d'entrée répondant à ces deux critères, comme c'est le cas des scalogrammes utilisés dans l'étude des FRs, les CNNs peuvent se montrer particulièrement performant.

2.2.2.6 Les réseaux de neurones convolutifs (CNNs, ou ConvNets) Les CNNs ont été créés avec l'hypothèse et l'espoir d'imiter le fonctionnement du cortex visuel animal et humain, où des neurones appartenant à un champ récepteur répondent individuellement à des stimuli lumineux. En se chevauchant, les champs récepteurs permettent de couvrir entièrement le champ visuel. Ils reçoivent toutes les informations qui serviront à la formation des images telles que nous les percevons en ouvrant les yeux. Un CNN peut prendre en entrée des images dont les différentes caractéristiques sont extraites, mémorisées et raffinées grâce à plusieurs étapes de traitement comprenant des filtres, ou noyaux convolutifs. En morcelant l'aspect sophistiqué des images, l'algorithme va être capable d'en extraire les caractéristiques primaires et plus complexes, pour classer les données d'entrées en catégories. Exemple de raisonnement : un cube se caractérise par l'association bien organisée d'arêtes verticales et horizontales. Une pomme se caractérise par une forme ronde de couleur plutôt rouge, jaune ou verte pour le fruit avec éventuellement des formes ovales, vertes et pointues en haut si la pomme est debout pour les feuilles ainsi qu'un court et fin cylindre marron pour la tige. Ces informations fortement sémantiques pour nous, le deviennent aussi pour l'algorithme au fur et à mesure qu'il en associe les différents aspects. Au fur et à mesure des couches successives du CNN, l'image d'entrée perd du sens pour nous, mais en gagne pour l'algorithme, jusqu'à s'aplatir pour ne devenir qu'une liste de valeurs dans un vecteur à partir desquelles le modèle peut prendre une décision.

Toutes ces étapes sont réalisées au travers des couches de l'algorithme, ayant des identités, des rôles et une hiérarchie.

Couche convolutive L'objectif des opérations de convolution est d'extraire les caractéristiques de l'image d'entrée. Par convention, la première couche convolutive est chargée de capturer les caractéristiques de bas niveau des images telles que les bordures, la couleur ou l'orientation du dégradé. Une couche convolutive est constituée de neurones connectés au champ récepteur local de la couche précédente. Le noyau convolutif est ainsi appliqué à l'image de la couche précédente. Puis, une fonction d'activation est appliquée pour produire une matrice de sortie. Les noyaux convolutifs sont aussi appelés *filtres* dans le jargon de l'apprentissage profond. Ce sont des matrices contenant les poids qui serviront à la convolution de l'image. Chaque pixel de l'image originale est recalculé en utilisant le filtre pour former l'image de sortie. Chaque couche convolutive composant le CNN est constituée de plusieurs filtres permettant de caractériser différents aspects de l'image d'entrée (13). Certains filtres permettent de détecter les contours, d'autres les patterns verticaux, horizontaux, obliques ou d'autres formes.

Fonctions d'activation Les fonctions d'activation sont des équations mathématiques qui déterminent la sortie des cellules d'un réseau de neurones. La fonction est ainsi attachée à chaque neurone du réseau et détermine s'il doit être activé ("déclenché") ou non, selon que l'entrée de chaque neurone est pertinente pour la prédiction du modèle. Les fonctions d'activation aident également à normaliser la sortie de chaque neurone dans une plage comprise entre 0 et 1 ou entre -1 et 1. Les fonctions d'activation doivent être efficaces en termes de calcul car elles peuvent être calculées sur des milliers, voire des millions de neurones pour chaque échantillon de données. Dans un réseau de neurones, des points de données numériques sont introduits dans les neurones de la couche d'entrée. Un poids est attribué à chaque neurone. Multiplier ce poids par le nombre d'entrées permet d'obtenir la sortie du neurone, elle-même transférée à la couche suivante.

On peut voir la fonction d'activation comme une *porte* mathématique entre l'entrée qui alimente le neurone actuel et sa sortie connectée à la couche suivante. Plus simplement, il peut s'agir d'une fonction d'étape qui active et désactive la sortie du neurone, en fonction d'une règle ou d'un seuil (figure 14).

On distingue 3 types de fonctions d'activation :

Les fonctions binaires : Elles sont basées sur un seuil. Si la valeur d'entrée est supérieure ou inférieure à celui-ci, le neurone est activé et envoie exactement le même signal à la couche suivante. Le problème avec une fonction binaire est qu'elle n'autorise pas les sorties à valeurs multiples. Par exemple, elle ne peut pas assurer la classification d'entrées appartenant à plusieurs catégories.

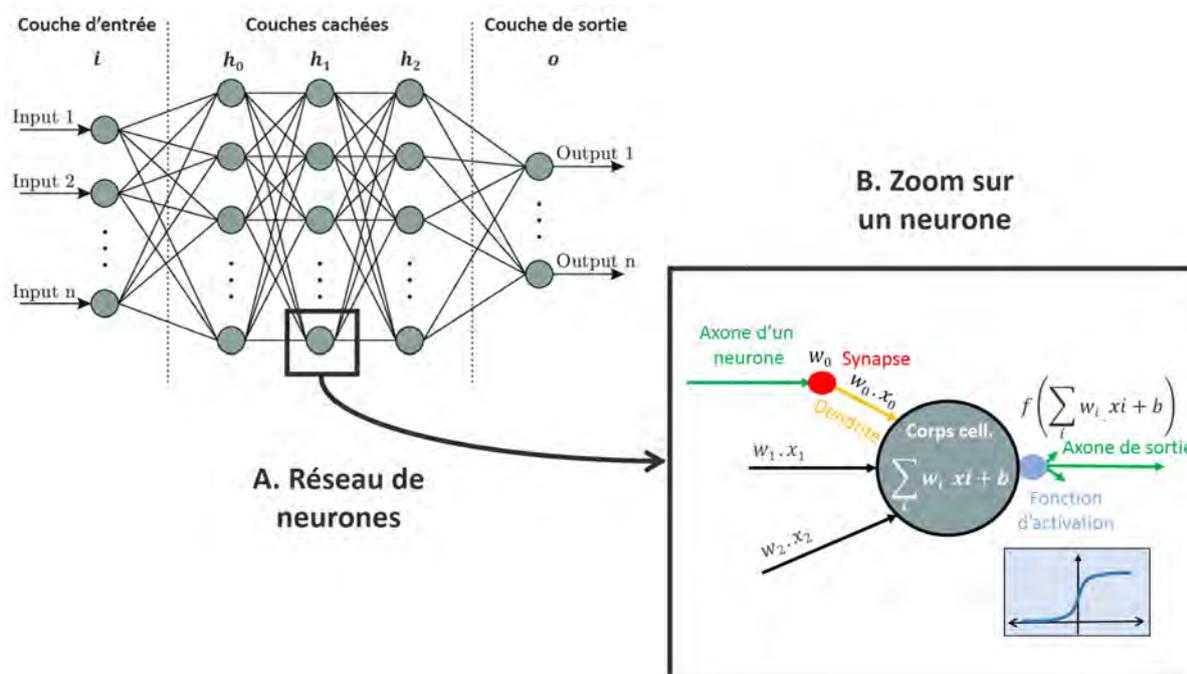


FIGURE 14 – Structure d'un neurone artificiel. Le neurone calcule la somme de ses entrées x , pondérées par les poids w , puis cette valeur passe à travers la fonction d'activation ϕ pour produire sa valeur de sortie. Cette sortie servira d'entrée à un neurone de la prochaine couche, sauf s'il fait partie de la dernière couche. Les poids initiaux de la couche d'entrée sont attribués aléatoirement.

Les fonctions linéaires : Les entrées sont multipliées par les poids de chaque neurone et créent un signal de sortie proportionnel à l'entrée. En un sens, une fonction linéaire est meilleure qu'une fonction binaire car elle permet plusieurs sorties, pas seulement oui ou non. On distingue toutefois deux problèmes majeurs : (1) il est impossible d'utiliser un mécanisme de rétro-propagation pour entraîner le modèle. La dérivée du modèle est constante et n'a pas de lien avec la donnée d'entrée. Il est donc impossible de retourner en arrière pour comprendre quels poids sur les neurones d'entrée permettent la meilleure prédiction. (2) Toutes les couches du réseau de neurones convergent vers une couche unique. Peu importe combien de couches composent le réseau de neurones, la dernière sera une fonction linéaire de la première, car une combinaison linéaire de fonctions linéaires n'est rien de plus qu'un modèle de régression linéaire.

Les fonctions non-linéaires : Elles sont utilisées par les réseaux de neurones actuels et permettent de créer des associations complexes entre les entrées et les sorties du réseau. C'est essentiel pour apprendre sur des bases de données élaborées contenant par exemple des images, des vidéos, du son ou d'autres données non-linéaires ou comportant de nombreuses dimensions. Quasiment tous les processus imaginables peuvent être représentés en utilisant ce type de fonctions. Les fonctions d'activation non-linéaires répondent aux problèmes évoqués plus haut des fonctions linéaires. Elles permettent d'utiliser des mécanismes de rétro-propagation car leurs fonctions dérivées sont liées aux données d'entrée. Elles permettent d'accumuler les résultats de plusieurs couches de neurones pour créer des réseaux profonds, nécessaires à l'apprentissage

de données complexes avec haut niveau de performance.

Le tableau 3 référence quelques fonctions d'activations parmi les plus utilisées : sigmoïdes, TanH, ReLu, Leaky Relu et Softmax. Des chercheurs de Google ont également mis au point une autre fonction d'activation appelée *Swish* (Ramachandran et al., 2017) (figure 15.E). Celle-ci serait plus efficace que la fonction ReLu mais reste encore peu utilisée dans la pratique courante.

Tableau 3 – Avantages et inconvénients des différentes fonctions d'activation.

Fonction	Avantages	Inconvénients
Sigmoïde Fig 15A	Gradient doux et progressif. Valeurs de sorties bornées entre 0 et 1. Prédications claires : pour tout x au-delà de 2 ou de -2, la valeur de y (prédiction) se rapproche fortement des bornes de la courbe, donc de 1 ou 0.	Perte de gradient pour les très hautes ou très faibles valeurs de x pouvant mettre en échec l'apprentissage du réseau ou le rendre trop lent pour parvenir à une bonne performance. Coûteux en puissance de calcul. Non centré sur 0.
TanH Fig 15B	Centré sur 0, ce qui facilite la modélisation d'entrées fortement négatives, positives ou neutres. Autrement très proche de la fonction sigmoïde.	Idem sigmoïde.
ReLu Fig 15C	Consomme peu de puissance : le réseau converge rapidement. Non-linéaire : malgré un aspect linéaire, la dérivée de cette fonction permet la rétro-propagation.	Quand l'entrée est proche de 0 ou est négative, le gradient de la fonction devient 0 et le réseau ne peut pas accéder à la rétro-propagation ni apprendre.
Leaky ReLu Fig 15D	Règle le problème de la fonction ReLu. Cette fonction dispose d'une faible pente dans l'aire négative permettant une rétro-propagation même pour des entrées négatives.	Prédications difficilement reproductibles pour des entrées à valeur négative.
Softmax Fig 15F	Permet de gérer les problèmes à classes multiples contrairement aux autres fonctions d'activation. Normalise les sorties entre 0 et 1 avant de diviser par leur somme, donnant une probabilité de l'entrée d'appartenir à l'une des classes.	Intéressant pour les neurones de sortie. On l'utilise typiquement en couche de sortie.

Couche de pooling La couche de pooling a pour rôle de réduire la taille (nombre de pixels) des images en utilisant un noyau de structure comparable à celui utilisé pour la convolution, principalement afin de réduire le coût en puissance de calcul. Cette étape est aussi utile pour extraire des caractéristiques dominantes sur les images et pour réduire le bruit. Au lieu de recalculer la valeur de chaque pixel, le noyau est ici utilisé pour créer une valeur de pixel unique à partir des valeurs de tous les pixels qu'il recouvre. On distingue deux types de pooling : le *max pooling* et l'*average pooling*. Dans le premier, c'est la valeur la plus élevée de la partie de l'image couverte par le noyau qui est retenue. Dans le second, c'est la moyenne de ces pixels

qui est calculée pour donner la valeur du pixel de la nouvelle image réduite. En général, le max pooling permet de meilleurs performances.

Le nombre de couches convolutives et de couches de pooling dans un réseau dépend de la complexité des données d'entrée. Il est possible d'en augmenter le nombre au prix d'un coût en puissance de calcul plus élevé. Après plusieurs couches superposées, les caractéristiques marquantes des données d'entrée doivent être suffisantes pour procéder à l'étape d'aplatissement (flatten) et de classification, elle-même réalisée par l'intermédiaire d'un réseau de neurones classique.

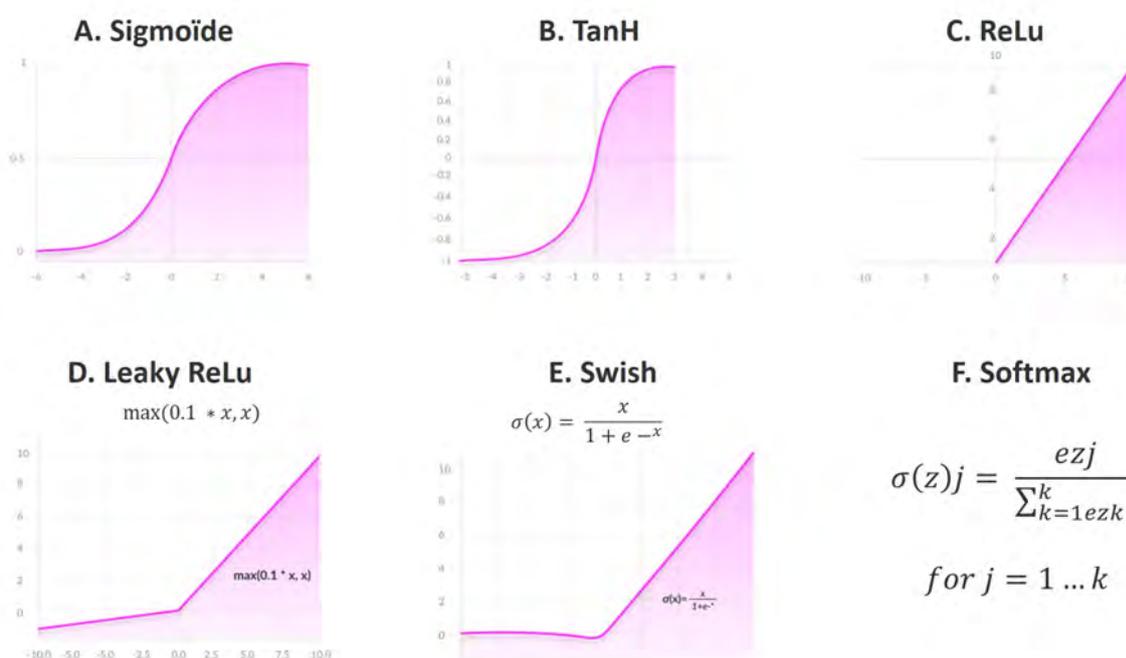


FIGURE 15 – Fonctions d'activations les plus communément utilisées ou faisant preuve des meilleures performances dans les apprentissages par CNNs. Figure adaptée de (mis, 2019).

Couche complètement connectée (classification) Ajouter une couche complètement connectée permet en général d'apprendre facilement des combinaisons non-linéaires des caractéristiques de haut niveau extraites à partir des couches convolutives. Les données doivent être aplaties c'est-à-dire restructurées pour passer de n dimensions à une seule dimension, afin de servir d'entrée à la couche complètement connectée. Le modèle est ensuite capable de distinguer les caractéristiques dominantes par rapport à celles qui sont moins importantes après une série d'époques (epochs). Une époque correspond à un cycle d'entraînement complet sur la totalité de la base d'entraînement. Il existe plusieurs architectures de réseaux de neurones convolutifs qui ont été importants dans la construction et le développement des algorithmes d'IA, dont voici une liste non-exhaustive :

- LeNet
- AlexNet
- VGGNet
- GoogLeNet
- ResNet
- ZFNet

Mécanisme de rétro-propagation La plupart des réseaux de neurones (au stade complètement connecté) utilisent un mécanisme de rétro-propagation pour tenter de trouver les valeurs optimales de poids afin de générer la prédiction la plus performante. Une fois que le réseau de neurones a réalisé une première itération avec des poids de départ aléatoires, une fonction d'erreur calcule la distance du modèle, donc des prédictions, par rapport aux vraies réponses. L'objectif est de minimiser cette distance au maximum avec un algorithme, pour attribuer aux synapses des poids plus appropriés : c'est la rétro-propagation. Les étapes en sont les suivantes :

1. Des poids initiaux sont attribués aux synapses. Puis, des données (par exemple des images) provenant de la base d'entraînement vont nourrir le réseau. Ces données sont traitées au travers des différentes couches pour arriver à une prédiction initiale.
2. Une fonction d'erreur est estimée par le calcul d'une distance entre la prédiction et la valeur réelle.
3. L'algorithme de rétro-propagation calcule combien de prédictions sont affectées par chacun des poids dans le modèle. Pour ce faire, il calcule des dérivées partielles en retournant en arrière depuis la fonction d'erreur jusqu'à un neurone spécifique et au poids qui lui correspond. Le résultat de la rétro-propagation tient en une liste de poids qui vont minimiser la fonction d'erreur.
4. En général, la rétro-propagation est réalisée après le passage d'un ou plusieurs *lots* (batch) de données appartenant à la base d'entraînement (nombre de lots dans une itération = taille des lots / taille de la base d'entraînement).

2.2.2.7 Les réseaux de neurones récurrents Les réseaux de neurones récurrents (RNNs) sont conçus pour interpréter des informations temporelles ou séquentielles. Les RNNs prennent en considération les points de données antérieurs d'une séquence de données pour faire de meilleures prédictions. Ils réalisent cette opération en prenant en entrée et réutilisant les activations des noeuds précédents ou futurs pour modifier la sortie. Ce mécanisme est important dans certaines tâches comme l'extraction d'identités, par exemple dans le texte suivant :

La Terre vue depuis la lune semble apaisée sous ses draps bleus irradiants, comme endormie. Parfois elle s'éveille et disparaît, puis elle revient à un rythme presque constant. Les jours mélancoliques, sa voisine blanche et rocailleuse admire ses grands espaces aquatiques, son atmosphère et sa terre fertile. Alors, elle retrouve son orbite et continue la danse.

Dans la première phrase, le mot "terre" devrait être identifié comme une planète. Alors que dans la seconde, il devrait être identifié comme de la matière. Cette distinction n'est possible qu'en prenant en compte les mots précédents et les mots suivants dans la phrase.

Hello! Prenons l'exemple plus simple sur les plans sémantique et architectural d'un mot unique, qui nous servira de cas pratique pour illustrer le fonctionnement d'un RNN. Donnons quatre lettres en entrée au réseau : $[h,e,l,l]$ et demandons lui de prédire la dernière, c'est à dire o . Considérons également un répertoire qui ne contiendrait que quatre lettres : $[h,e,l,o]$, pour faciliter la démonstration. Dans des cas plus concrets de la vie courante, le répertoire pourrait contenir l'ensemble des mots du dictionnaire. Voyons comment la structure illustrée en figure 16.A peut être utilisée pour prédire la dernière lettre du mot *hello*. Dans cette structure, le RNN applique une formule de récurrence au vecteur d'entrée, ainsi que la valeur de son *état précédent*. Dans notre exemple, la lettre h n'est précédée de rien. Par contre la lettre e est précédée de h . Lorsque cette lettre sera soumise au réseau, la formule de récurrence sera appliquée avec pour état précédent celui de la lettre h . Ces étapes sont une caractéristique temporelle des données d'entrée. Ainsi, si à un temps t , l'entrée est e , alors à $t-1$, l'entrée était h . La formule de récurrence est alors appliquée à la fois à e et à h , pour obtenir un nouvel état : l'*état actuel*. L'état actuel h_t peut se formuler selon l'équation 2a, avec h_{t-1} l'état précédent et x_t l'entrée actuelle.

$$h_t = f(h_{t-1}, x_t) \quad (2a)$$

Nous obtenons un état dépendant de l'entrée précédente. Chaque entrée successive est considérée comme un *pas de temps*. Dans le cas présent nous avons quatre entrées à donner au réseau pendant la formule de récurrence. Ce sont la même fonction et les même poids qui seront appliqués au réseau à chaque pas de temps. Prenons la forme la plus simple d'un RNN avec une fonction d'activation *tanh*. Les poids du neurone récurrent sont W_{hh} et les poids à l'entrée du neurone sont W_{xh} . Nous écrivons l'équation de l'état au temps t dans l'équation 2b.

$$h_t = \tanh(W_{hh}h_{t-1} + W_{xh}X_t) \quad (2b)$$

Dans ce cas, le neurone récurrent prend simplement l'état précédent immédiat en considération. Pour des séquences plus longues, l'équation peut impliquer de multiples états tels que celui-ci. Une fois l'état final calculé, une sortie Y_t est produite, écrite en équation 2c.

$$Y_t = W_{hy}h_t \quad (2c)$$

Récapitulons les étapes d'un RNN :

1. Un pas de temps unique (x_t) des données d'entrée est fourni en entrée au réseau.
2. Son état actuel (h_t) est calculé en utilisant une combinaison de l'entrée actuelle et des états précédents.
3. La valeur h_t devient la valeur h_{t-1} pour le pas temps suivant.

4. On peut parcourir ainsi autant de pas de temps que le problème considère et combiner les informations de la totalité des états précédents.
5. Une fois que tous les pas de temps ont été traités, l'état final est utilisé pour calculer la sortie y_t .
6. La prédiction en sortie est comparée à la vraie réponse, pour calculer une erreur.
7. L'erreur est renvoyée par rétro-propagation afin d'actualiser les poids et que le réseau s'entraîne.

La figure 16.C illustre un exemple de ce processus avec l'exemple du traitement mot *hell*, dont on veut prédire la dernière lettre pour obtenir le mot *hello*.

La rétro-propagation dans un RNN La figure 16.C montre une version déroulée du RNN pour mieux comprendre comment les états et poids sont actualisés dans le réseau. Dans un RNN, il est possible d'avoir ou non des sorties à chaque pas de temps. Dans le cas de propagation acyclique (forward), les entrées avancent à chaque pas de temps. Dans le cas de rétro-propagation (backward propagation) comme ici, on retourne dans le temps de manière figurative pour changer les poids.

Dans le cas d'un RNN et comme exprimé dans les équations 2d et 2e, si y_t est la valeur prédite et \bar{y}_t la valeur actuelle, l'erreur est calculée selon une perte d'entropie croisée (cross entropy). L'entropie croisée correspond à la distance entre deux distributions, ici une distribution estimée par l'algorithme et la distribution réelle. On cherche à minimiser cette distance, puisque une valeur faible suggère que l'algorithme parvient à déterminer correctement à quelle classe appartiennent les données présentées en entrée.

$$E_t(\bar{y}_t, y_t) = -\bar{y}_t \log(y_t) \quad (2d)$$

$$E(\bar{y}, y) = -\sum \bar{y}_t \log(y_t) \quad (2e)$$

On traite typiquement la séquence complète (le mot) comme un exemple appartenant à la base d'entraînement. L'erreur totale correspond à la somme des erreurs à chaque pas de temps (lettre). Quant aux poids ils restent inchangés à chaque pas de temps. Si l'on résume les étapes de la rétro-propagation :

1. L'erreur d'entropie croisée est d'abord calculée en utilisant la sortie actuelle du réseau déplié.
2. Un gradient est calculé à chaque pas de temps en regard du paramètre de poids.
3. Le poids est le même pour tous les pas de temps, les gradients peuvent être combinés pour tous les pas de temps.

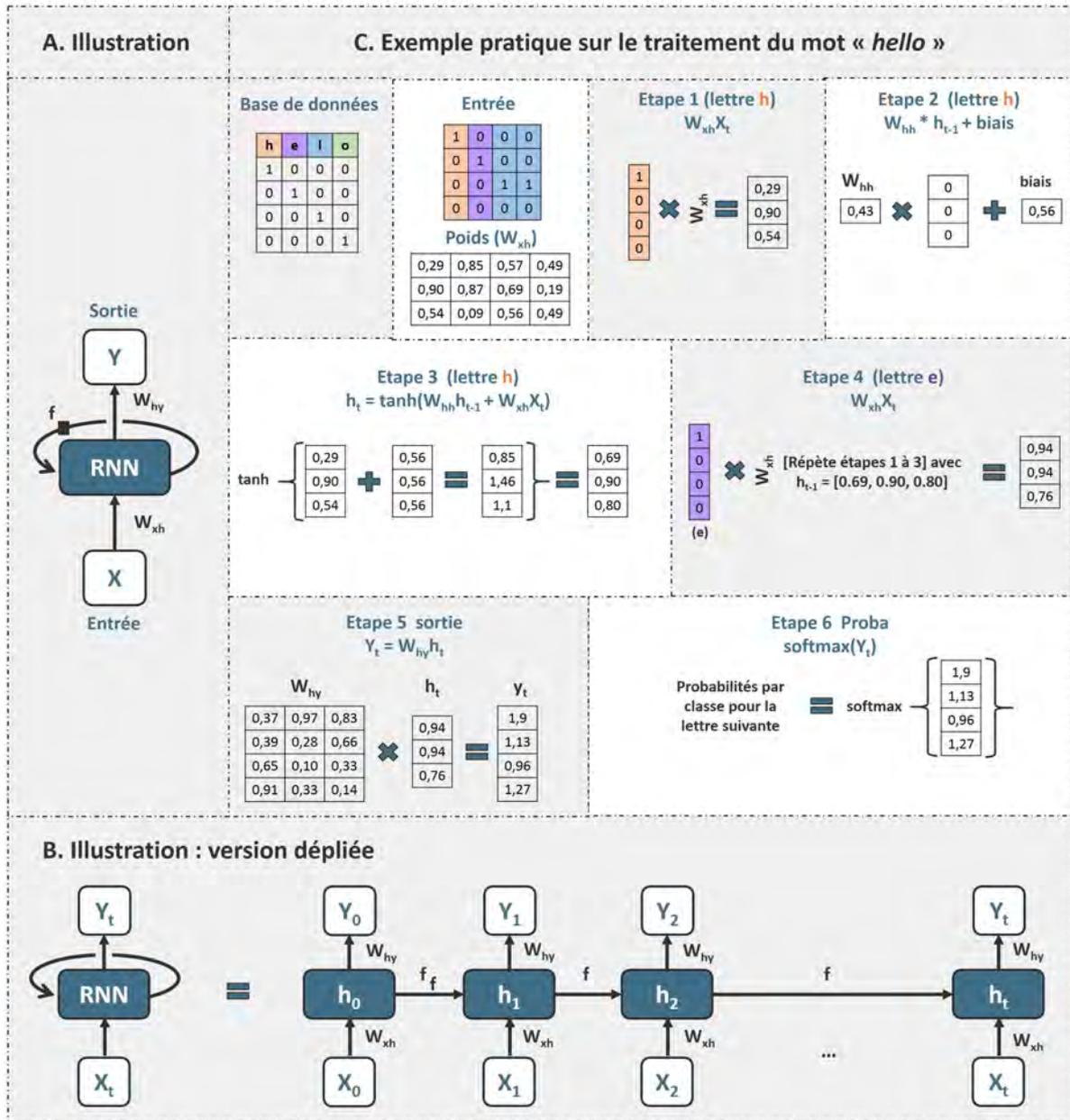


FIGURE 16 – X : entrée. Y : sortie. f : fonction d'activation. W_{hx} , W_{hy} : ensembles de poids. h_t : état actuel. h_{t-1} : état précédent. Figures et exemples adaptés de (Gupta, 2017).

4. Les poids sont mis à jour à la fois pour le neurone récurrent et pour les couches denses.

L'algorithme de rétro-propagation du RNN est similaire à celui des réseaux de neurones habituels, à la différence qu'il combine les gradients d'erreur à chaque pas de temps. Plus la quantité d'étapes augmente, c'est-à-dire le nombre de pas de temps, plus le réseau mettra du temps à converger.

Les problèmes d'effacement et d'explosion des gradients Les RNNs classiques peuvent rencontrer des difficultés pour apprendre de longues séquences. Par exemple dans la phrase : "Où la végétation laissait un répit à la montagne brumeuse encore endormie, ruisselait en

continu un filet d'eau à peine audible. Il finissait quelques mètres plus bas dans un lac au milieu des rochers, transparent pour peu qu'une lumière le traverse., l'adjectif épithète *transparent* se rapporte au mot "lac", et pas au mot "rochers". Ceci implique une notion de dépendance longue et complexe.

Pour rétro-propager l'erreur dans ce cas, il faudrait appliquer une série de règles. Si on applique la règle à cet exemple et que l'un des gradients approche 0, alors tous les autres qui suivent seraient fixés proches de 0 à une vitesse exponentielle à cause des multiplications. Ces états ne permettraient plus d'aider le réseau à apprendre quoi que ce soit, créant un phénomène connu sous le nom du problème d'effacement des gradients (vanishing gradient problem).

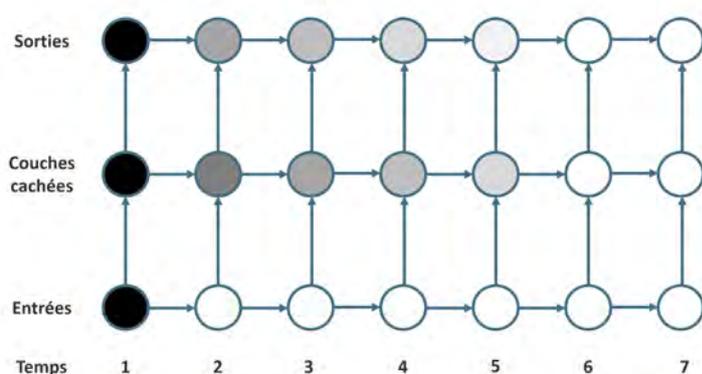


FIGURE 17 – Lorsque l'un des gradients atteint 0 sur de longues séquences, le réseau rencontre rapidement un problème d'effacement des gradients où il n'est plus capable d'apprendre correctement.

Le problème d'effacement des gradients est bien pire que le problème inverse d'explosion des gradients, où ces derniers deviennent gigantesques à cause d'une seule ou de multiples valeurs très élevées. Le problème d'explosion peut être facilement résolu en appliquant une limite maximale aux gradients. Des architectures plus élaborées permettent également de palier à ces limites, comme avec les réseaux récurrents à mémoires court et long terme, ou long short term memory (LSTMs).

Réseaux récurrents à mémoires court et long terme Les LSTMs (figure 18) sont un type particulier de RNNs, capables d'apprendre sur de longues séquences. Ils fonctionnent extrêmement bien sur de nombreuses tâches et sont très utilisés. Ils ont aussi une structure sérielle, mais le module de répétition est structuré d'une manière légèrement différente. Au lieu d'avoir une seule couche dans le réseau de neurones, les LSTMs en contiennent de multiples, qui interagissent de manière particulière, avec une *porte d'entrée* (input gate), une *porte d'oubli* (forget gate) et une *porte de sortie* (output gate).

2.2.2.8 Bases d'apprentissage, de validation et de test En apprentissage automatique, on utilise une base de données constituée d'une grande quantité d'exemples appartenant à plusieurs catégories qu'un modèle devra apprendre à reconnaître et classer. Par convention, la base de

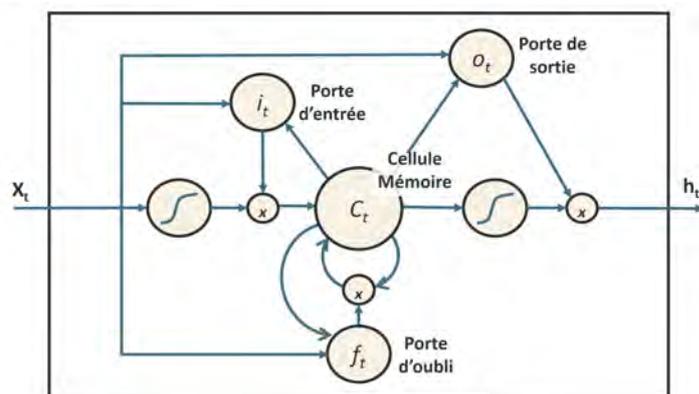


FIGURE 18 – Un LSTM avec des portes d'entrée, de sortie et d'oubli. Chacune de ces portes peut être considérée comme un neurone *standard* appartenant à un réseau de neurones multicouche acyclique : elles calculent à chaque pas de temps une activation (par l'intermédiaire d'une fonction d'activation) d'une somme pondérée.

données est divisée en 3 parties : une base d'apprentissage, une base de validation et une base de test.

La base d'apprentissage C'est l'échantillon que *voit* le modèle et qu'il utilise pour se construire. Cet échantillon permet d'entraîner le modèle, c'est à dire définir les meilleurs poids et biais dans le cas de réseaux de neurones.

La base de validation C'est l'échantillon de données utilisé pour fournir une évaluation non biaisée du modèle au cours de la définition des hyperparamètres. Cette évaluation devient de plus en plus biaisée au fur et à mesure que les corrections réalisées grâce à la base de validation participent à la configuration du modèle. La base de validation sert à évaluer un modèle donné pour affiner les hyperparamètres, mais à celui-ci n'apprend jamais de ces données.

La base de test C'est l'échantillon de données utilisé pour fournir une évaluation non biaisée du modèle final, entraîné à partir des bases d'apprentissage et de validation. La base de test est utilisée seulement une fois, pour évaluer la performance d'une modèle une fois son apprentissage terminé. Il est possible d'utiliser une base de test commune pour comparer les performances de plusieurs modèles.

2.2.2.9 L'IA face aux défis d'aujourd'hui La notion de *machines intelligentes* regroupe une diversité d'outils et de techniques plus ou moins élaborés, mais dont certains peuvent se montrer réellement efficaces et nous dépasser sur des tâches spécifiques. La capacité des algorithmes d'apprentissage profond à identifier seuls les associations de bas niveau et de haut niveau qui caractérisent un stimulus (par exemple une image), permet déjà de résoudre des problèmes conceptuellement très difficiles. Ces IA peuvent même faire preuve de créativité et inventer des manières de résoudre un problème jamais vues ou auxquelles nous n'aurions pas pensées. L'algorithme AlphaGo est un exemple assez parlant. Développée par la société britannique DeepMind Technologies, aujourd'hui rachetée par Google, cette IA surpasse les meilleurs joueurs humains

aux jeux de go et d'échecs. L'algorithme a parfois surpris les champions mondiaux en adoptant des stratégies totalement nouvelles, étonnantes et surtout inattendues qui l'ont mené à la victoire plusieurs fois. On a vu des champions s'effondrer face à la puissance de l'algorithme au cours des parties, comme s'ils étaient face à un joueur intellectuellement surpuissant, qui réagit et s'adapte en temps réel à des coups a priori impossibles à prédire à l'avance tant le nombre de combinaisons est important.

Malgré les avancées technologiques, la performance des algorithmes et du matériel, aucune IA n'est à ce jour capable de passer le test de Turing. Pourtant nous les appelons quand même des *intelligences* artificielles et pouvons les utiliser sur certaines tâches où elles dépassent largement la performance d'êtres humains. C'est cette performance sur des tâches spécifiques, en particulier des algorithmes d'apprentissage profond, qui nous intéresse pour résoudre des problèmes jusque là irrésolus, comme la détection efficace de marqueurs intercritiques dans l'épilepsie.

2.3 Détection automatique d'anomalies : applications à l'épilepsie

Nous avons décrit en section précédente les principes généraux de la détection automatique et avons présenté un éventail des techniques disponibles. Dans cette section, nous aborderons le sujet de manière plus concrète et le mettrons en relation avec les problèmes rencontrés en épilepsie. Les marqueurs intercritiques suscitent un intérêt particulier auprès des chercheurs pour leur intérêt dans le diagnostic des épilepsies pharmacorésistantes. A ce titre, ces biomarqueurs ont fait l'objet de nombreuses investigations, en particulier pour tenter de les détecter automatiquement.

Les techniques de détection automatique pourraient être catégorisées selon trois générations. D'abord les méthodes de traitement du **signal brut ou filtré**. Puis les méthodes basées sur les cartes temps-fréquence, ou **scalogrammes**. Enfin, plus récemment, les méthodes par **apprentissage automatique**, en particulier par apprentissage profond.

Les stratégies pour détecter automatiquement les marqueurs intercritiques ont évolué et continuent encore aujourd'hui car le problème est extrêmement complexe. Les données d'EEG sont enregistrées sur de longues durées, pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines dans le cadre d'une SEEG, sur des centaines de canaux, parfois multiéchelles. Ces enregistrements sont bruités en permanence par plusieurs sources de variabilité : architecture et dynamique des zones cérébrales explorées, mouvements du patient ou des électrodes, champs électromagnétiques externes... Pour qu'un détecteur automatique puisse être utilisé en pratique, il doit donc détecter les événements d'intérêt mais aussi faire abstraction de tous les événements indésirables, et ce sur des volumes colossaux de données. Pour cette raison, les travaux à ce sujet ont cherché à

déterminer quel était le domaine (temporel ou fréquentiel) le plus discriminant pour identifier les événements d'intérêt et quelles méthodes d'analyses étaient les plus pertinentes, c'est-à-dire sensibles aux marqueurs intercritiques et résistantes aux fausses alarmes. Nous évoquerons dans les prochains paragraphes la détection de deux types d'événements intercritiques : les PEIs (section 2.3.1) et les FRs (section 2.3.3).

2.3.1 Détection des pointes intercritiques

Une PEI se caractérise sur le signal EEG par une variation brutale d'amplitude suivie d'un retour à la ligne de base dans les 200 à 500 ms suivantes. Un médecin ou un expert en électro-physiologie de l'épilepsie peut facilement distinguer une PEI d'un événement transitoire de forte amplitude parfaitement physiologique, mais ce traitement est difficile à formaliser ou objectiver et donc à automatiser. Les éléments qui définissent une PEI sont effectivement basés sur une notion d'amplitude et de durée, mais aussi de morphologie, de récurrence et de cohérence dans la dynamique du signal. Un algorithme peut facilement détecter des variations d'amplitude, mais il aura beaucoup de difficultés à les catégoriser sur un plan physiopathologique en se basant sur l'ensemble des autres éléments évoqués. Les techniques par simple application de seuils d'amplitude sur le signal temporel sont globalement inefficaces à cause de la nature intrinsèquement oscillatoire et bruitée du signal cérébral. Des investigations prometteuses se sont basées sur la reconnaissance de pattern en utilisant deux techniques : le dynamic time warping (DTW) et l'apprentissage automatique.

2.3.1.1 Le Dynamic Time Warping Le DTW, que nous avons brièvement évoqué en section 2.2.1, mesure la similarité entre deux séquences temporelles de même longueur (Keogh et al., 2009; Ding et al., 2008). Ce type de méthode a été évalué plusieurs fois sur des applications biologiques (Rakthanmanon et al., 2012; Chadwick et al., 2011) ou pour de la reconnaissance de mouvements (Alon et al., 2008; Wobbrock et al., 2007). La méthode est efficace lorsqu'il s'agit de reconnaître des patterns peu variables dans un environnement relativement stable, mais est dangereusement mise en échec à mesure que la forme du signal recherché s'éloigne de la requête. Les PEIs sont des événements qui mettent en difficulté le DTW car leur dynamique spatio-temporelle, donc leur morphologie, varie en fonction des patients et des zones cérébrales où elles sont enregistrées, mais aussi car elles se trouvent dans des signaux EEG porteurs de nombreux "faux-amis", pouvant y ressembler et tromper l'algorithme, comme les *complexes-K* ou les *spindles* en période de sommeil (Colrain, 2005; Amzica and Steriade, 1997).

Le DTW étant basée sur une comparaison point par point de deux séries temporelles, en calculant de manière itérative la distance entre la requête et des portions d'enregistrement EEG, elle fait appel à une grande quantité de ressources ce qui rend le processus très coûteux en temps. On compte par exemple 368 640 000 points de données pour un enregistrement EEG d'une

heure sur 100 canaux échantillonnés à 1024 Hz. Si la requête mesure 512 points, soit une demi-seconde, le nombre de points à comparer s'élève à $377\,486\,836\,736$, soit près de 400 milliards. Sans compter que le DTW, contrairement à une distance euclidienne simple, ne réalise pas une seule comparaison point par point puisqu'il prend aussi en considération les distorsions morphologiques du signal. Même si la fréquence d'échantillonnage peut être réduite dans le cas des PEIs car ces événements sont relativement lents (< 50 Hz), les calculs restent très coûteux et plus de 200 heures d'enregistrements sont disponibles pour chaque patient.

Une équipe de chercheur ayant conscience des problèmes de ressources temporelles et de calcul, a développé une version améliorée du DTW, appelée "Trillion algorithm" (Rakthanmanon et al., 2012) pour que les calculs s'arrêtent lorsque la similarité entre le signal et la requête est suffisamment importante. L'algorithme a été évalué sur cent patients avec une performance acceptable de détection des PEIs (Jing et al., 2016), soit 65% de précision. Un problème de taille dans le cadre d'une utilisation en pratique reste néanmoins la nécessité pour l'utilisateur de définir une requête pour chaque patient, c'est-à-dire d'annoter manuellement plusieurs PEIs que l'algorithme pourra utiliser comme référence. A cette étape de pré-traitement, s'ajoute aussi la nécessité post-traitement de rejeter les fausses alarmes. Si l'outil actuel est encore incomplet et difficilement utilisable en pratique, ce travail a permis d'envisager l'utilisation en temps réel d'algorithmes pour aider à la labellisation manuelle des PEIs. Il a également permis de constituer une base de données de presque 20 000 événements, visuellement validés par au moins deux neurologues, pouvant servir à l'entraînement d'algorithmes d'apprentissage automatique.

2.3.1.2 L'apprentissage automatique Les algorithmes d'apprentissage automatique ont l'avantage de déterminer seuls les règles à appliquer pour décider qu'un événement appartient à une catégorie ou à une autre, comme la catégorie PEI s'il a été entraîné sur un nombre d'exemples suffisamment important. A l'origine, ces algorithmes ont été utilisés en épilepsie pour détecter des crises afin d'en anticiper la survenue et d'en déterminer l'aspect focal ou généralisé (Song and Liò, 2010; Song et al., 2012; Taqi et al., 2017; Talathi, 2017; Golmohammadi et al., 2017b). La base d'entraînement est en général constituée des EEGs en période pré-critique sous forme de séries numériques, donc de valeurs d'amplitudes pour le signal brut (Ahmedt-Aristizabal et al., 2018; Hussein et al., 2018), ou de puissance pour le spectre (Naderi and Mahdavi-Nasab, 2010; Omerhodzic et al., 2013). Quelques secondes voire minutes avant la survenue d'une crise épileptique, des modifications caractéristiques de la dynamique du signal peuvent survenir et être détectées. Néanmoins les crises sont des événements d'envergure, surtout lorsque les foyers épileptogènes sont multiples ou les départs de crise est généralisés.

Les PEIs sont beaucoup plus subtiles. Elles ont une durée plus courte que les modifications d'activités pré-critiques et ne bénéficient pas toujours d'éléments concordants sur les canaux adjacents comme la convergence ou l'apparition simultanée de modifications du signal électrophysiologique sur d'autres électrodes (Shah et al., 2017; Yuan et al., 2018). Les PEIs sont

souvent isolées ce qui nécessite une analyse individuelle de chaque canal d'enregistrement, contrairement aux crises où le signal des différents canaux peut être confronté. Comme nous le faisons remarquer en évoquant le DTW, ces biomarqueurs peuvent aussi montrer différentes morphologies ou dynamiques, parfois proches de celles observées sur des portions d'activité non-pathologiques susceptibles de générer des faux positifs. Dans le champs de l'apprentissage automatique, les méthodes par apprentissage profond ont néanmoins montré une certaine résilience et efficacité (Roy et al., 2019).

Dans une étude publiée en 2018, l'équipe de J. Gotman (Hao et al., 2018) propose de détecter automatiquement des PEIs, avec un réseau profond d'apprentissage résiduel, en couplant les informations de l'EEG de scalp et de l'IRM fonctionnelle enregistrées simultanément (He et al., 2016a; He et al., 2016b). L'algorithme a été entraîné avec les PEIs marquées manuellement chez 30 patients. Au cours du processus d'analyse, le signal EEG est parcouru automatiquement par fenêtres glissantes où chaque portion du signal d'entrée est comparée au pattern de pointe du patient (IED-templates sur l'image 19). Plus la distance est faible, plus la portion de signal analysée est susceptible de contenir une pointe. L'information est binarisée en considérant que chaque point qui dépasse un seuil adaptatif appartient à une PEI candidate. Tous les points séparés de moins d'une seconde sont considérés comme étant connectés, c'est-à-dire comme appartenant à un événement unique. Les distances et les réponses hémodynamiques concomitantes sont traitées comme covariables par un modèle linéaire général (GLM). Enfin, les régions qui dépassent un certain seuil statistique sont considérées comme des marqueurs de la ZE.

Deux études récentes ont confirmé qu'il était possible d'envisager la détection, ou tout du moins la classification, des PEIs en SEEG par l'intermédiaire d'algorithmes d'apprentissage automatique classiques de type SVM (Lachner-Piza et al., 2020) ou d'apprentissage profond (Medvedev et al., 2019). Nous reparlerons en détail de ces travaux dans le paragraphe suivant *détection des fast ripples*, car leur modèle a également été utilisé pour détecter d'autres marqueurs intercritiques, y compris des FRs. Avant cela, nous évoquerons rapidement l'apport des cartes temps fréquence dans la visualisation et dans la détection automatique des marqueurs intercritiques.

2.3.2 L'apport des analyses temps-fréquence

La source majeure d'expertise sur le diagnostic de l'épilepsie provient des neurologues, habitués à analyser les EEGs de scalp et intracérébraux des patients qu'ils suivent. Les enregistrements électrophysiologiques, y compris EEG, sont représentés à l'hôpital sous forme de séries temporelles et c'est en partie la raison pour laquelle les travaux des dernières décennies se sont focalisés sur ce type de signal. Mais le point commun entre les PEIs et les FRs, c'est qu'elles sont de courte durée et qu'elles disposent de caractéristiques oscillatoires particulières, intégrées dans des bandes de fréquences spécifiques : basses pour les PEIs, hautes pour les FRs (Bénar et al., 2010). La signature dans l'espace temps-fréquence de ces deux types d'événement est

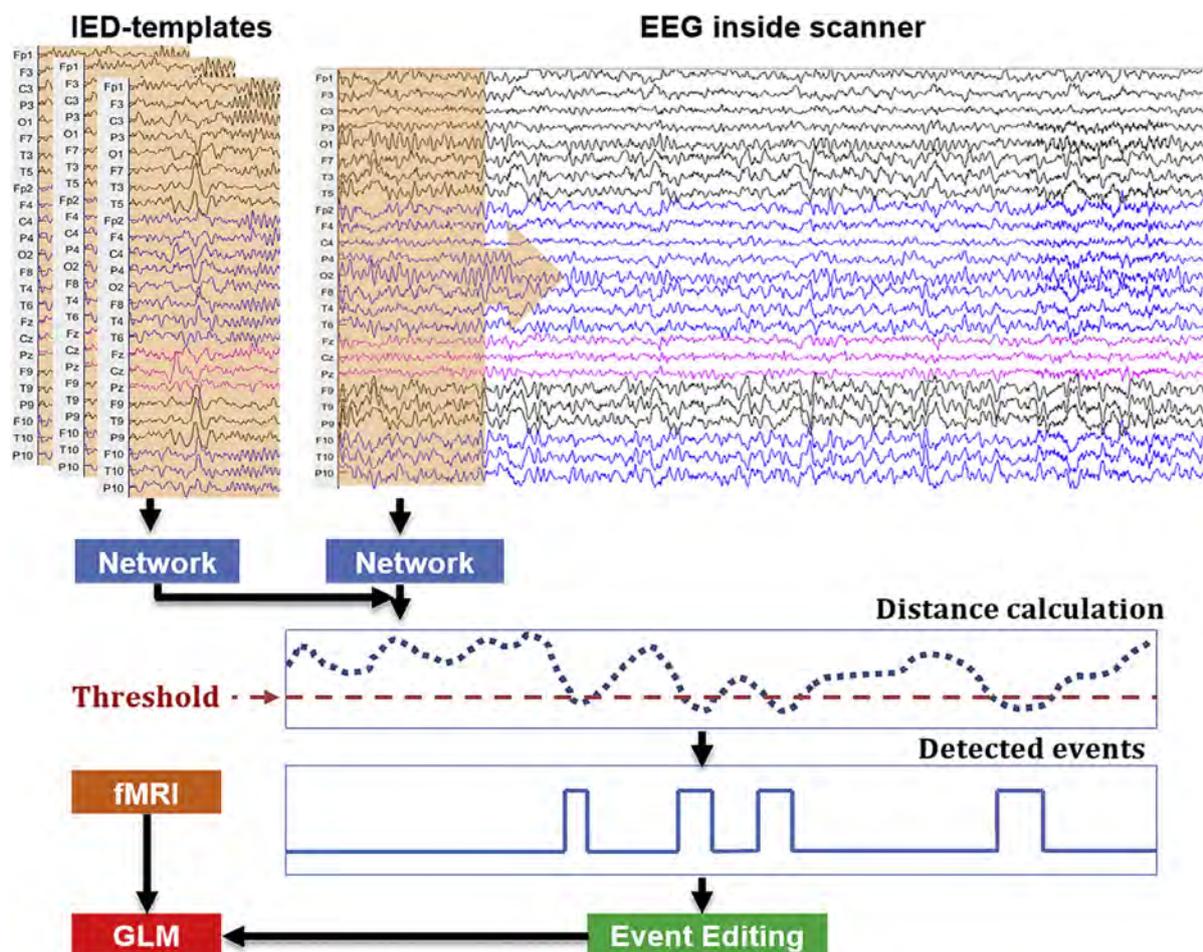


FIGURE 19 – Pipeline d'un détecteur de PEIs EEG/IRMf. Calcul de la distance : la ligne bleue pointillée indique la distance euclidienne entre le modèle de point sujet-spécifique en sortie du réseau et celui des fenêtres glissantes dans l'EEG. Figure tirée de (Hao et al., 2018).

facilement reconnaissable lorsqu'on applique une normalisation Z_{H_0} (détails méthodologiques en section 9.2). Cette signature peut être utilisée par des algorithmes qui en reconnaissent l'intensité, la durée ou le pattern (figure 20).

Delphos est un détecteur automatique conçu à Marseille par N. Roehri et collaborateurs (Roehri et al., 2016), qui ont aussi développé la technique de normalisation Z_{H_0} . Delphos calcule une ligne de base locale au sein d'une courte fenêtre temporelle pour évaluer l'intensité ou la puissance des oscillations d'intérêt et leur durée, pour les catégoriser en PEI, HFO, FR ou l'association entre plusieurs de ces catégories. Les auteurs définissent la présence d'une HFOs sur un scalogramme comme *une augmentation du signal sur la représentation temps-fréquence, suffisamment étalée dans le temps et peu diffuse dans les fréquences*. La notion de temporalité fait référence au nombre de périodes censées constituer l'événement, soit 3 à 4 pour une HFO ou un FR (Staba et al., 2002; Roehri et al., 2017) : à 500 Hz, l'événement doit durer au moins 6 ms pour 3 oscillations ou 8 ms pour 4 oscillations. Lors d'une évaluation sur des données simulées créées par la même équipe, Delphos obtient une sensibilité et une performance pouvant atteindre 95%. Nous donnerons dans les prochains paragraphes plus de détails sur la manière

dont est calculée la performance et comparerons celles de plusieurs autres détecteurs, y compris le nôtre.

Les résultats obtenus avec Delphos ont mis en lumière une nouvelle stratégie pour étudier les biomarqueurs intercritiques. En effet, les scalogrammes sur lesquels une normalisation Z_{H_0} est appliquée semblent montrer le meilleur potentiel de discrimination d'oscillations épileptiformes. Mais seuls, les scalogrammes ne permettent pas de rendre compte de l'entière complexité des activités que nous recherchons. En revanche, les **scalogrammes** pourraient être exploités comme élément principal d'une **procédure multiétape** de détection automatique des PEIs et surtout des FRs, au travers d'un traitement par apprentissage profond **combiné** à d'autres sources d'informations issues de mesures réalisées sur le **signal temporel**.

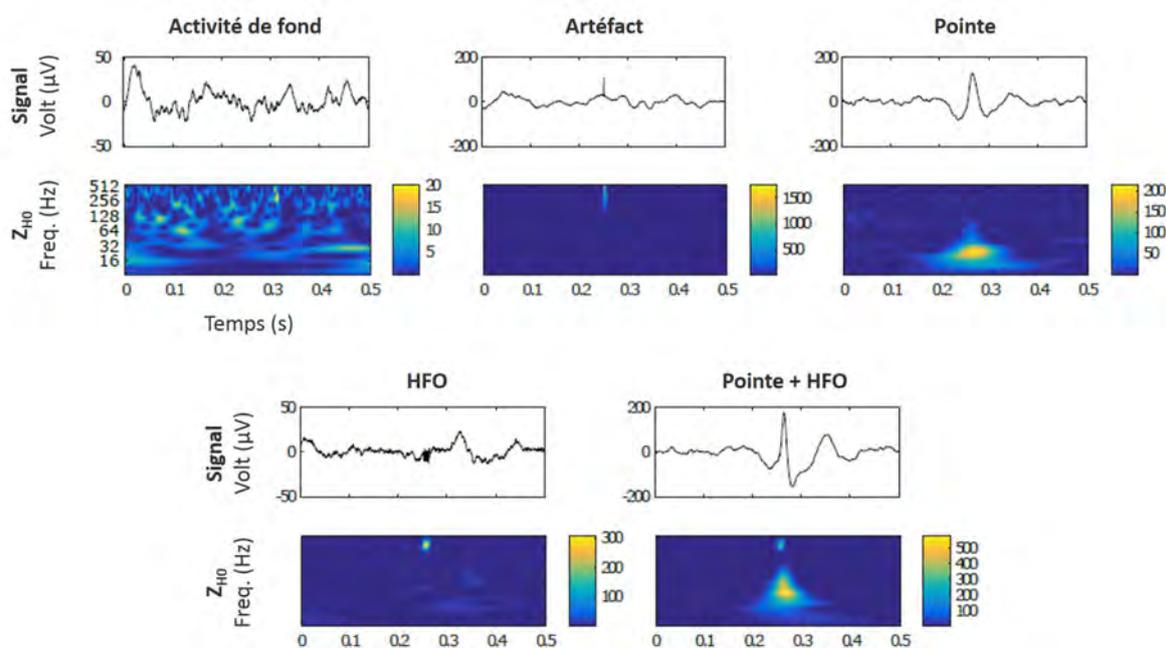


FIGURE 20 – Exemples de cinq types d'événements simulés dans les domaines temporel et temps-fréquence. Figure adaptée de (Roehri et al., 2016).

En 2018, Quitadamo et al. ont élaboré et publié un détecteur automatique appelé EPINETLAB (Quitadamo et al., 2018), pouvant être installé comme plugin à EEGLab, logiciel parmi les plus utilisés dans le monde pour traiter les données d'EEG, avec Matlab (Delorme and Makeig, 2004). EPINETLAB base son analyse, comme Delphos sur les scalogrammes pour détecter des HFOs (puissance et durée des *blobs*). En dehors des FRs spécifiquement, les HFOs ne nous intéressent pas directement, mais la méthodologie utilisée peut être transversale. Par ailleurs, les auteurs ont implémenté une étape de réduction des canaux à analyser afin de réduire le coût en calculs. Pour ce faire, un coefficient d'aplatissement est calculé pour l'ensemble des portions du signal EEG à analyser. Seules les fenêtres ayant un coefficient élevé (quartiles extrêmes) sont

considérées dans l'analyse, car elles ont le plus de chances de contenir un événement d'intérêt. Les enregistrements d'EEG et de SEEG étant extrêmement volumineux, ce type de procédure pourrait s'avérer indispensable pour traiter l'ensemble des données dans un temps raisonnable. Delphos étant un pionnier dans l'analyse des scalogrammes, nous le considérons comme référence principale. D'autant qu'il peut aussi distinguer les FRs d'autres types de HFOs.

2.3.3 Détection des fast ripples

La recherche sur la détection automatique des FRs a récemment connu une accélération à cause de leur potentielle pertinence pour localiser la ZE et de l'amélioration des techniques d'analyse et de traitement du signal. Les FRs se distinguent des PEIs par leur faible intensité, leur durée plus courte, leur composante de haute fréquence et leur activité périodique (3 ou 4 périodes au minimum). Les FRs étant des événements très courts et focaux, ils sont quasiment impossibles à détecter à l'oeil nu en utilisant les outils classiques de visualisation des courbes brutes. Pour les trouver, il est nécessaire d'utiliser différents types d'affichages simultanément : le signal brut, le signal filtré entre 200 et 600 Hz et le scalogramme. Cet affichage multiple a pour effet de rapidement surcharger l'espace disponible à l'écran (exemple en figure 41.C). D'autant que les portions temporelles affichées sont de l'ordre de 400 à 600 ms. Seuls quelques canaux d'enregistrement (3 à 6) peuvent être visualisés simultanément, ce qui rend la recherche manuelle des FRs très longue et pénible. Plusieurs tentatives ont été initiées pour détecter les FRs automatiquement et épargner ou alléger ce travail laborieux aux agents humains. Toutefois, à ce jour aucun outil n'est suffisamment performant pour une utilisation en pratique.

Les détecteurs automatiques de première génération, basés uniquement sur des techniques classiques de traitement du signal brut ou filtré et l'application de seuils d'amplitude fixes ou adaptatifs ont montré qu'ils pouvaient répondre en partie au problème (Staba et al., 2002; Gardner et al., 2007; Crépon et al., 2010; Zermann et al., 2012; Chander, 2008). Néanmoins, ils ne sont pas compétitifs vis-à-vis d'une procédure de recherche manuelle. Les résultats de ces algorithmes sur données simulées sont parfois encourageants, mais déjà insuffisants, sachant que les simulations fournissent un signal de qualité c'est-à-dire composé d'événements relativement "propres" et d'une ligne de base stable. Par ailleurs, les algorithmes ont été élaborés pour détecter des HFOs en général et pas spécifiquement les FRs. Nous comparerons en section 5.2 (figure 42 en particulier) les résultats de Ladybird, notre détecteur, aux résultats de plusieurs autres sur un jeu de données simulées.

L'émergence de nouveaux détecteurs basés sur les scalogrammes, que nous considérons comme appartenant à une seconde génération, a fait évoluer les pratiques. En partant du principe que les FRs y apparaissent sous forme de *blobs* (Bénar et al., 2010; Burnos et al., 2014), des techniques de traitement de l'image peuvent permettre d'en caractériser les aspects temporels et spectraux : la durée et la puissance dans une ou des bandes de fréquence (figure 9). Cette caractérisation

des blobs plus ou moins étendus sur les scalogrammes, après normalisation et application de seuils adaptatifs, peut être utilisée pour détecter automatiquement les événements situés dans des bandes de fréquences d'intérêt (Roehri et al., 2017; Quitadamo et al., 2018; Donos et al., 2020).

Un problème subsiste, comme dans toutes les méthodes abordées jusqu'à présent : la difficulté à estimer efficacement le bruit de fond électrophysiologique (Roehri et al., 2018; Roehri et al., 2017). Ces méthodes reposent sur des seuils, qui quand ils ne sont pas fixes, s'adaptent à la ligne de base, elle-même en perpétuelle mouvement et dont l'estimation peut être faussée par des oscillations ou des pics d'activités non-pathologiques dans la fenêtre temporelle considérée.

Les modèles basés sur l'apprentissage automatique appartiennent à ce que nous considérons être la troisième génération de détecteurs automatiques. Les paramètres discriminants des FRs sont parfois difficilement objectivables : *on sait qu'il y a un FR à un endroit* sans pouvoir forcément énoncer tous les éléments qui permettent de l'affirmer. C'est juste que l'on a appris à les reconnaître car ils sont excentriques par rapport à une norme électrophysiologique, intégrée plus ou moins implicitement. Au cours d'un processus d'apprentissage, le modèle peut lui aussi identifier et intégrer les critères discriminants qui permettent de distinguer un événement d'intérêt comme un FR, d'autres types d'événements. Peu d'études ont encore vu le jour pour détecter des FRs, ou des marqueurs intercritiques en général, à partir d'algorithmes d'apprentissage automatique et encore moins à grande échelle. A ce jour et à notre connaissance, quatre équipes ont publié leurs travaux. Nous présenterons leurs avantages et les limites qu'ils n'ont pas encore réussi à dépasser. En section 5.2, nous expliquerons la démarche que nous avons utilisée pour palier aux limites des études présentées.

2.3.3.1 Première étude : détection par SVM Les machines à vecteurs de support (SVM en anglais), sont un ensemble de techniques d'apprentissage supervisé destinées à résoudre des problèmes de discrimination et de régression. Leur objectif est d'estimer un seuil décisionnel qui sépare au moins deux groupes d'exemples. Les auteurs ont entraîné indépendamment plusieurs de ces modèles pour reconnaître, comme Delphos, des ripples, des FRs et des PEIs (Lachner-Piza et al., 2020). En combinant les résultats des différents modèles, deux classes hybrides pouvaient être détectées : les PEI-FR et les PEI-ripple, où les deux types d'événements survenaient de manière concomitante.

Le détecteur MOSSDET, tel que baptisé par les auteurs de cette étude, a été évalué sur des données simulées et sur des données réelles. Les indices de performance calculés sont la précision (équation 3) et la sensibilité (équation 4).

$$Prec = \frac{TP}{TP + FP} \quad (3)$$

$$Sens = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4)$$

Avec :

VP (vrais positifs) : Evénements détectés qui correspondent à l'événement recherché, et,

FP (faux positifs) : Evénements détectés qui ne correspondent pas à ce qui est recherché, aussi appelés fausses alarmes (FA).

Les données simulées étaient issues d'une publication de N. Roehri et al. (Roehri et al., 2017). Ici, le signal de macro-canaux d'enregistrement intracérébraux appartenant à plusieurs aires cérébrales a été simulé avec différents ratios signal sur bruit (0, 5, 10 et 15 dB). En plus des détecteurs MOSSDET et Delphos, ces données de référence ont été utilisées pour évaluer les performances de plusieurs autres détecteurs automatiques de génération antérieure (Staba et al., 2002; Gardner et al., 2007; Crépon et al., 2010; Zelmann et al., 2012). Les performances de MOSSDET sont proches de celles de Delphos et supérieures à celles de tous les autres détecteurs publiés à ce jour. Nous en reparlerons en section 5.2 (figure 42), lorsque nous comparerons les performances de Ladybird, notre détecteur, à celle des autres sur les mêmes données. De manière surprenante, MOSSDET détecte des événements même à 0 dB ce qui pourrait poser un problème en conditions réelles et sur signal bruité, étant donné que les événements dont l'intensité ou la puissance ne dépasse pas de l'activité de fond peuvent difficilement être considérés comme des FRs. Cet excès de sensibilité à faible SNR pourrait se traduire par la détection de trop grandes quantités de fausses alarmes.

Les données réelles utilisées pour construire et évaluer le détecteur MOSDDET ont été recueillies au centre médical de Freiburg en Allemagne, dans le cadre d'hospitalisations en SEEG de patients épileptiques implantés avec des électrodes macro classiques. L'évaluation de la performance a porté sur 8 minutes d'enregistrement, acquises au cours des stades de sommeil lent profond chez un patient. Si le détecteur s'est montré très sensible (sens = 100%), près d'un événement détecté sur deux était une fausse alarme (prec = 51%) alors que les périodes artéfactées du signal avaient été rejetés manuellement au cours d'une étape de pré-traitement. Bien qu'encourageants pour de futurs travaux, ces résultats doivent être confirmés en généralisant l'analyse à d'autres patients, sur de plus longues périodes et si possible, sans intervention humaine de pré-traitement pour rejeter les artéfacts étant donné que ce type d'opération est en pratique difficilement réalisable au quotidien, à l'hôpital.

2.3.3.2 Seconde étude : détection par RNN Les réseaux de neurones récurrents (RNN, section 2.2.2.7) nécessitent moins de paramètres en entrée que les SVMs et sont composés de plusieurs couches profondes. Ces algorithmes sont potentiellement plus efficaces pour classer des événements appartenant à différentes catégories (des séries temporelles pour les RNNs ou des images pour les CNNs). De manière générale, les algorithmes d'apprentissage profond se

sont montrés plus efficaces par rapport à des algorithmes d'apprentissage *classique* de type SVM à noyaux (Karaca et al., 2017).

Dans une étude sur le modèle murin, Hagen et al. ont entraîné un RNN à reconnaître des oscillations rapides et abruptes dans les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe, appelées SPW-R pour sharp waves ripples (Hagen et al., 2021). Ces oscillations qui auraient un rôle dans la consolidation mnésique et dans la prise de décision, sont morphologiquement assez proche des événements intercritiques qui nous intéressent, comme les FRs. L'algorithme prenait en entrée les potentiels de champs locaux d'enregistrements iEEG bruts. L'architecture de leur réseau (tableau 11 en section 9.4) se composait d'une combinaison de couches convolutives 1D et de couches récurrentes (LSTM : Long Short Term-Memory). Le signal cérébral des animaux était enregistré en période de veille et de sommeil sur deux canaux d'enregistrement intracérébraux échantillonnés à 20 kHz et sous-échantillonnés à 2 kHz, en comptant une électrode de référence à la surface du crâne.

La portion de signal utilisée pour évaluer l'algorithme par fenêtres glissantes durait 10 minutes, chez une seule souris. Avec 86 SPW-R détectés par leur détecteur appelé RippleNet, la sensibilité était portée à 91% et la précision à 42,9%. Par conséquent, plus d'un événement sur deux était une fausse alarme. Si la nature des données provenant du modèle animale, le nombre de canaux d'enregistrement utilisés et le type d'événement détecté ne sont pas totalement similaires avec les conditions qui nous intéressent, la méthode de détection par apprentissage profond pourrait se généraliser à de nouvelles conditions. La performance actuelle n'est toutefois pas suffisante et doit être améliorée.

2.3.3.3 Troisième étude : détection par CNN Les réseaux de neurones convolutifs (CNN, section 2.2.2.6) sont essentiellement utilisés pour traiter des images. Dans une étude chez l'être humain, Zuo et al. ont entraîné un CNN à reconnaître des ripples et des FRs. L'algorithme prenait en entrée l'image 2D du signal 1D filtré entre 200 et 500 Hz (Zuo et al., 2019). L'architecture de leur réseau comptait 4 couches convolutives, 3 couches de max pooling, 1 couche de dropout et 3 couches complètement connectées. Les couches cachées étaient activées par une fonction ReLu et la couche de sortie par une fonction softmax (figure 21).

Les données réelles utilisées pour construire et évaluer le détecteur ont été recueillies au centre médical de Xuanwu en Chine, dans le cadre d'hospitalisations en SEEG de patients épileptiques implantés avec des électrodes macro classiques. L'évaluation de la performance a porté sur 5 minutes d'enregistrements, acquises au cours des stades de sommeil lent profond chez 6 patient. Le détecteur obtenait une sensibilité variant de 77,7% à 90,1% et une précision de 71% à 88%. Les auteurs témoignent du fait que leur détecteur est facilement piégé par des événements de type PEI qui ont tendance à être classés comme des HFOs à cause de leur composante haute fréquence, retrouvée sur le signal filtré et donc sur l'image. Ils précisent avoir par conséquent éliminé les portions de signal contenant des artéfacts ou des événements transitoires de forte

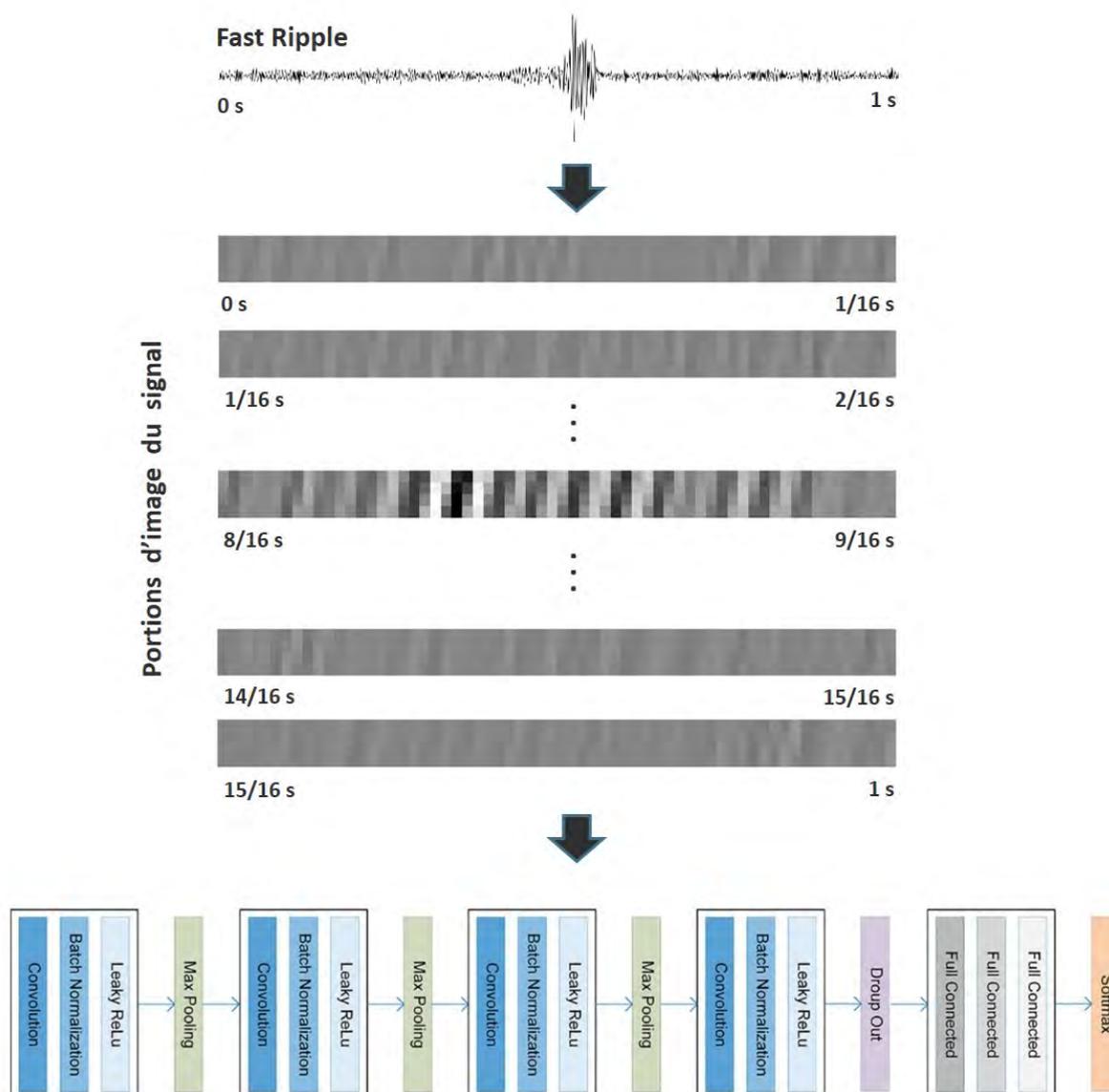


FIGURE 21 – Première ligne : une seconde de signal filtré entre 200 et 500 Hz dans laquelle se trouve un fast ripple. Au milieu : 16 images 2D en noir et blanc de quatre lignes chacune, représentant des fractions du signal d'une seconde. En bas : Architecture du CNN prenant en entrée les images du signal. Figure adaptée de (Zuo et al., 2019).

amplitude, susceptibles de générer ce type de fausses alarmes.

Pour comparer leur performance à celle d'autres détecteurs, les auteurs n'ont pas fait le choix de s'évaluer sur un jeu de données commun à partir duquel les autres ont déjà été évalués. Ils ont préféré tester eux-mêmes les autres détecteurs sur leur propre jeu de données réel. De manière à pouvoir bien comprendre les résultats obtenus et la nature des données utilisées, nous avons effectué une comparaison en tableau 4 des performances de chacun des détecteurs de la suite Ripplelab (Navarrete et al., 2016) sur les données de Zuo et al. (Zuo et al., 2019) et sur les données simulées de Roehri et al. (Roehri et al., 2017), qui avaient déjà été utilisées pour les évaluer. Par cette approche, on constate que les performances des détecteurs sont assez

proches entre le jeu de données de Zuo et al. et celui de Roehri et al. Ce résultat suggère que le signal de Zuo et al. est probablement de haute qualité c'est-à-dire aussi peu bruité et artéfacté qu'un signal simulé, tel que celui de Roehri et al. Par conséquent, il s'éloigne de ce que nous considérons comme des *véritables* données de patients, qui ne peuvent pas être aussi propres. Ce que les auteurs ne cherchent pas à dissimuler par ailleurs puisqu'ils expliquent bien que les périodes de signal susceptibles de générer des erreurs ont été rejetées.

Tableau 4 – Comparaison des performances de détection automatique de FRs sur données réelles (celles de Zuo) et sur données simulées librement accessibles (celles de Roehri). Les résultats de la colonne *données simulées* correspondent à la performance moyenne de chaque détecteur à 5, 10 et 15 dB. Pour ne pas pénaliser injustement la performance des détecteurs, nous n'avons pas considéré les événements à un SNR de 0 dB qui ne devraient pas être considérés comme des FRs.

Détecteur	Données réelles Sens - Prec (%)	Données simulées Sens - Prec (%)
Zuo et al.		
(Zuo et al., 2019)	83,2 - 79,4	N/A
STE		
(Staba et al., 2002)	16,4 - 64,7	18 - 52,6
SLL		
(Gardner et al., 2007)	36,7 - 46,5	89,2 - 72,4
HIL		
(Crépon et al., 2010)	25,8 - 78,3	23,8 - 42,5
MNI		
(Zelmann et al., 2012)	74,8 - 27	78 - 11,3

Malgré ses limites, cette étude montre que l'utilisation des CNNs peut être envisagée comme une partie de la solution au problème de détection automatique des FRs. Pour aller plus loin, il est nécessaire d'évaluer l'algorithme sur des données non pré-traitées, ou très faiblement. Par ailleurs, au lieu d'utiliser l'image 2D du signal 1D filtré, le CNN pourrait être entraîné et testé avec d'autres types d'images, en particulier les scalogrammes. Les scalogrammes ont la particularité de contenir plusieurs caractéristiques utiles à la caractérisation des FRs : leur durée (taille du blob en x), leur distribution spectrale (taille du blob en y) et leur puissance (intensité du signal). Ces éléments peuvent être facilement appris au travers des différentes couches d'un CNN. Contrairement à la méthodologie utilisée par Zuo et al., il ne serait a priori plus nécessaire de retirer les périodes artéfactées ni celles contenant des PEIs, qui sont par ailleurs fréquemment associées à des FRs (Roehri et al., 2018) et qui risqueraient donc d'être omis.

2.3.3.4 Quatrième étude : classification par LSTM Dans cette étude chez l'être humain intitulée *A Long Short-Term Memory neural network for the detection of epileptiform spikes and*

high frequency oscillations (Medvedev et al., 2019), les auteurs utilisent un LSTM (section 2.2.2.7) pour classer (et non pas détecter comme suggère le titre) des activités intercritiques parmi 4 catégories : PEI, ripple, ripple on spike (RonS) et activité de fond. Les FRs ne sont pas représentées dans ces catégories, mais la méthodologie utilisée pourrait s'y généraliser. L'algorithme prenait en entrée les valeurs du spectre de puissance, distribuées dans 8 bandes de fréquence à pas de temps ainsi que les valeurs pour le pas de temps précédent et suivant (pour une dimension de 8x3). La sensibilité du détecteur testé chez 7 patients pour la catégorie *ripple* variait entre 81,9% à 100% et la précision entre 93,5% à 100%. Néanmoins, il n'est pas clair que ce travail soit bien un travail de détection et non pas de simple classification. En effet, dans les méthodes, il est précisé que l'algorithme a été évalué sur des catégories équilibrées, préalablement extraites et confrontées les unes aux autres (500 événements par classe et par patient). Or, une difficulté majeure des opérations de détection automatique réside dans le fait que les quantités d'événements dans chaque catégories sont fortement déséquilibrés avec une grande quantité d'activités physiologiques, de type activité de fond, et seulement quelques activités physiopathologiques comme des FRs.

2.4 Conclusion

Actuellement, on estime à environ 10 heures le temps nécessaire pour marquer visuellement des FRs sur 10 minutes d'activité cérébrale enregistrée sur 10 canaux (Zelmann et al., 2009; Zelmann et al., 2012; Migliorelli et al., 2020). En plus d'être chronophage cette activité est très laborieuse et difficile. Jonathan Curot (J.C.), neurologue expert en électrophysiologie au CHU Purpan et chercheur au CerCo, a besoin de 3 jours pour analyser une heure d'activité sur 4 électrodes hybrides : soit environ 40 macro-canaux et 30 micro-canaux si on compte 8 tétrodes, pour un total d'environ 70 canaux.

Ces conditions provoquent inévitablement chez n'importe quel individu des biais attentionnels et de lassitude dont l'impact est loin d'être négligeable sur la pertinence du résultat final. Le coût temporel de la détection manuelle des FRs, ou des HFOs en général, provient du fait qu'ils ne peuvent être visualisés que sur 3 à 6 canaux simultanément, à cause de l'espace que prennent à l'écran les multiples panneaux d'affichage du signal (brut, filtré, scalogramme) pour chaque canal d'enregistrement, sur des fenêtres temporelles inférieures à une demi-seconde. A titre d'exemple, visualiser une heure d'activité sur 70 canaux consiste à passer en revue 126 000 figures (3600 secondes x 2 fenêtres par seconde de signal x [70 canaux / 4 canaux par écran]). Par ailleurs, la quantité de données disponible pour chaque patient est énorme, avec souvent près de 200 heures d'enregistrement.

Contrairement aux PEIs, les FRs ne peuvent pas encore être utilisés dans la routine clinique car ils sont strictement invisibles à l'oeil nu sur les outils d'affichage utilisés à l'hôpital. Chercher manuellement des PEIs pose déjà d'énormes difficulté alors que ce sont des événements relative-

ment remarquables. Il est impensable de demander aux médecins de procéder sans assistance à la recherche manuelle des FRs qui sont encore beaucoup plus discrets, dans un volume de données qui lui, est colossal. Pour cette raison, il est indispensable de mettre à leur disposition des outils automatisés de détection d'anomalies physiopathologiques. Plusieurs tentatives ont déjà fait l'objet de publications, mais aucune n'est à ce jour suffisamment performante ou consensuelle pour rencontrer les besoins de la pratique clinique.

Par ailleurs, l'étude des FRs basée sur des technologies utilisant les micro-électrodes sont rares et aucun détecteur n'a été développé pour s'adapter à cette échelle. Or, **le signal EEG-micro pourrait répondre à des questions impossibles à résoudre en utilisant des macro-électrodes classiques**, trop peu sensibles à des activités focales et potentiellement désynchronisées comme les FRs. En effet, c'est probablement une délimitation trop imprécise de la ZE qui est à l'origine d'une impossibilité d'opérer dans 50% des cas et de l'échec thérapeutique de l'exérèse chirurgicale dans environ un tiers de cas chez les patients ayant pu en bénéficier.

Dans les sections suivantes, nous parlerons des outils que nous avons développés pour détecter automatiquement et massivement les PEIs (section 5.1), et principalement les FRs (sections 5.2 et 6). Les FRs représentent en effet le plus grand potentiel pour délimiter la ZE, mais sont aussi les biomarqueurs les plus difficiles à détecter. Avant tout, nous allons présenter la nature de nos données ainsi que la manière dont nous les avons acquises et structurées.

3 Objectifs

Comprendre l'épilepsie pour mieux la guérir est un travail qui appelle à s'intéresser aux déterminants neurobiologiques de la maladie. L'étude des marqueurs intercritiques en particulier se situe à l'interface entre des aspects biologiques d'un côté et physiques de l'autre, étant donné qu'ils sont d'origine électrophysiologique et de nature oscillatoire. Les techniques de traitement du signal classiquement utilisées pour traiter les ondes ou d'intelligence artificielle souffrent de nombreuses limites lorsqu'elles sont appliquées isolément sur des activités aussi complexes et bruitées que celles enregistrées dans le cerveau ou dans le corps en général. Nous avons créé et combiné plusieurs techniques appartenant aux champs du traitement du signal et de l'intelligence artificielle sur des données biologiques pour répondre à trois objectifs.

Le premier objectif consistait à répondre au problème du manque d'outils performants pour aider les cliniciens dans l'analyse du signal cérébral, réalisée en grande partie manuellement à ce jour. Plus spécifiquement, les neurologues ont besoin de visualiser des activités qui sont pour l'instant extrêmement difficiles à identifier [comme les pointes épileptiques intercritiques (PEIs)] voire totalement invisibles à l'oeil nu [comme les fast ripples (FRs)]. Ils ont également besoin que ces activités puissent être détectées automatiquement pour (a.) limiter le coût temporel de l'opération manuelle, (b.) éliminer une tâche laborieuse et fatigante et (c.) s'abstraire des effets des biais attentionnels liés à la déconcentration de l'expert lorsqu'il analyse des volumes immenses de données.

Le second objectif consistait à comprendre et à montrer l'apport des micro-électrodes dans l'enregistrement du signal cérébral et plus particulièrement des marqueurs intercritiques (PEIs et FRs). Ces électrodes bénéficient d'une précision spatiale et temporelle incomparable, ce qui leur permet d'enregistrer des événements discrets comme les FRs en plus grande quantité, et par ailleurs caractérisés par des composantes spectrales et temporelles différentes de ceux capturés par les macro-électrodes classiques. Les électrodes hybrides que nous utilisons devaient nous permettre d'enregistrer aux deux échelles EEG-macro et EEG-micro des zones cérébrales identiques, pour comparer les signaux qualitativement et quantitativement.

Enfin, le troisième objectif était focalisé sur l'étude des FRs, qui représentent à ce jour un grand espoir pour le diagnostic des épilepsies pharmacorésistantes car ils permettent une meilleure délimitation de la zone épileptogène (ZE) que n'importe quel autre type de biomarqueur. Comme ces signaux sont aussi les plus discrets, ils nécessitent l'utilisation d'approches complexes, multi-domaines et multi-échelles. Etant donné qu'ils ne sont pas encore utilisés dans la plupart des centres d'épilepsie car ils ne peuvent pas être détectés en quantités suffisantes d'une part et sont encore mal compris d'autre part, nous avons pour objectif de mieux comprendre l'émergence et la dynamique des FRs.

Nous souhaitons qu'à la suite de ces travaux, plus de patients soient éligibles à une opération

de résection chirurgicale grâce à une meilleure caractérisation des réseaux épileptiques, en particulier de la ZE. Par ailleurs, pour les patients qui pourront bénéficier d'une intervention par chirurgie, nous souhaitons un diagnostic plus rapide et plus efficace avec moins d'échecs thérapeutiques et un temps diagnostic qui pourrait passer de plus d'un an à quelques jours dans l'idéal.

4 Création et organisation des bases de données

DÉPUIS un peu plus de dix ans, les *big data* ont intégrées notre quotidien au point de changer les modes de vie et de consommation. Selon la société américaine d'études de marché, le volume de données produites et consommées dans le monde pourrait atteindre près de 150 zettaoctets (milliards de teraoctets) en 2024 contre environ 59 zettaoctets en 2020 et 40 zettaoctets en 2019. La quantité de données créées au cours des trois prochaines années devrait ainsi être supérieure à celle produite au cours des 30 dernières. A noter que seulement 10% des données actuellement existantes seraient "uniques" et 90% copiées ou reproduites. Nous devons ces transformations sociétales et numériques à trois paramètres :

1. Le développement des technologies permettant d'acquérir facilement toujours plus de données, de différents types : nouveaux moyens de capturer des informations et de les numériser (images, sons, variables physiques, psychologiques, de santé...).
2. L'augmentation des capacités de calcul et de stockage (serveurs gigantesques, super-calculateurs, algorithmes d'apprentissage profond...).
3. Des enjeux de performance, en particulier économiques, colossaux et grandissants.

Pour illustrer les enjeux avec des exemples extrêmes mais concrets, parlons un court instant des multinationales les plus influentes. En 2018, Google générait environ 116 milliards de dollars de revenus, soit la majeure partie de son chiffre d'affaire de 136 milliards de dollars, grâce aux publicités personnalisées (figure 22). Cette adaptation du contenu publicitaire aux utilisateurs est possible grâce à l'utilisation d'algorithmes ayant appris automatiquement à connaître leurs goûts et leurs habitudes de navigation. D'immenses bases de données stockent et organisent effectivement différentes informations sur les utilisateurs, qui sont automatiquement combinées et éventuellement mises en relation avec celles d'autres utilisateurs. Ces données permettent d'entraîner des algorithmes qui modélisent et prédisent les futurs comportements des utilisateurs (ex : cliquer sur une publicité ou acheter un produit). Le modèle économique de Facebook se base sur les mêmes principes. En 2018, la société réalisait 22 milliards de dollars de bénéfices net sur les 55 milliards de chiffre d'affaires qu'elle a générée au cours de l'année. La société Amazon quant à elle a réalisé 10 milliards de bénéfices net sur un total de 236,9 milliards de chiffre d'affaire.

Exploiter numériquement les *big data* est une mission complexe, mais incontestablement efficace pour obtenir des résultats inégalés. A tel point qu'il est nécessaire d'élaborer et d'actualiser sans cesse les règles morales et légales de l'utilisation des données, surtout personnelles. Au-delà des intrusions au quotidien dans nos modes de consommation, les répercussions sociétales, en particulier sur nos états démocratiques, peuvent être énormes. Un fait de société a récemment fait beaucoup de bruit, celui de l'affaire Cambridge Analytica dans laquelle Facebook a été condamné à 580 000€ d'amende pour avoir, entre autre, permis d'influencer les élections américaines de

2016 en laissant échapper les données de 30 à 90 millions d'utilisateurs. Ces données ont été utilisées pour orienter le contenu publicitaire reçu par les citoyens concernés afin d'influencer leur vote aux élections présidentielles.

Au-delà d'exemples comme celui-ci, il existe de nombreux cas où les données et leur traitement peuvent être exploités au bénéfice des individus, comme dans le diagnostic médical. Les immenses quantités de données acquises durant le suivi et le traitement des patients épileptiques pharmacorésistants, principalement électrophysiologiques mais pas uniquement, contiennent énormément d'informations potentiellement utiles aux équipes médicales, mais inaccessibles sans un traitement adapté.

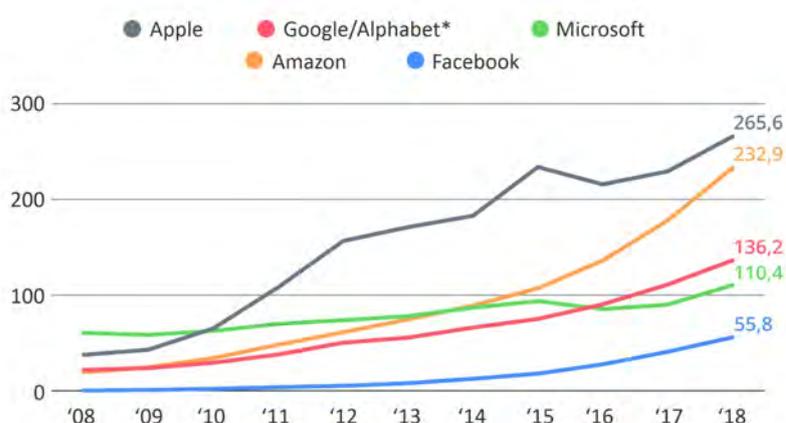


FIGURE 22 – L'ascension des GAFAM : revenus d'Apple, Alphabet, Microsoft, Amazon et Facebook en milliards de dollars de 2008 à 2018. *Revenus ajustés d'Alphabet à partir de 2013. Source : rapports d'entreprise. Figure de (Tristan, 2019).

Nous présentons dans ce chapitre les méthodes que nous avons utilisées pour collecter et organiser les données, avec l'idée d'une navigation optimale, facile, reproductible, indexée et accessible à la fois pour des agents humains et artificiels. Nous présenterons la nomenclature des électrodes hybrides que nous utilisons, le protocole de recherche à l'origine de l'acquisition des activités EEG, puis deux types de structures de données : l'une pour stocker les enregistrements de SEEG bruts, l'autre pour stocker plusieurs milliers de FRs et d'événements électrophysiologiques d'intérêt.

4.1 Protocole de collecte des données

4.1.1 Electrodes hybrides et tétrodes

Notre équipe d'épilepsie utilise des électrodes hybrides (figure 23, DIXI Medical) associant des macro-canaux (diamètre de 800 à 1300 microns) et des micro-canaux (diamètre de 20 microns). Si les électrodes hybrides forment un seul et même objet, elles sont reliées à deux systèmes d'acquisition indépendants : l'un pour le signal EEG-macro et l'autre pour le signal EEG-micro. Le signal EEG-macro était enregistré à partir d'un système d'acquisition 64 canaux SystemPLUS EVOLUTION (Micromed, France) avec une fréquence d'échantillonnage de 2048 Hz (filtre

anti-recouvrement : 926,7 Hz ; filtre passe-haut : 0,15 Hz ; filtre passe-bas : 1000 Hz). Le signal EEG-micro était enregistré à partir d'un système Cerebus 64 canaux (BlackrockMicrosystems, Salt Lake City, UT, USA) avec une fréquence d'échantillonnage de 30 kHz (bande passante : 0.3-7.5 kHz). Un macro-contact localisé dans la matière blanche ou dans l'os servait de référence à tous les canaux des deux systèmes d'acquisition.

Le signal EEG-micro n'est à ce jour utilisé que dans le cadre des protocoles de recherche, sans être analysé par les équipes médicales à des fins de diagnostic. Parmi les 5 à 15 électrodes implantées au patient, seules 3 à 4 sont des électrodes hybrides, les autres sont des macro-électrodes conventionnelles. Les micro-canaux des électrodes hybrides que nous utilisons ont la particularité d'être organisés en tétrodes (Despouy et al., 2019). Cette configuration, utilisée pour la première fois au monde, forme un quadrillage extrêmement serré permettant l'étude de dynamiques électrophysiologiques ténues et à très courte portée, comme celle des fast ripples. Chaque tétrode est composée de 4 micro-filaments, ou micro-canaux, pouvant enregistrer des activités aussi discrètes que les potentiels d'actions de neurones unitaires. Les deux ou trois tétrodes, en fonction du modèle, sont disposées à l'extrémité mésiale des électrodes hybrides. Elles sont déployées coniquement sur 2mm au maximum après que les électrodes hybrides aient été implantées, par l'intermédiaire d'une molette située sur le câble de liaison au système d'acquisition. Puis elles sont rétractées juste avant l'explantation. Les tétrodes sont en théorie déployés avec un angle de 30° par rapport au corps de l'électrode, mais il est difficile de s'en assurer précisément in-vivo tant leur diamètre est réduit : elles sont invisibles au scanner. Nous utilisons deux modèles d'électrodes hybrides : un modèle comprenant 2 tétrodes et l'autre comprenant 3 tétrodes. Parmi ces modèles, 3 longueurs sont possibles : 33, 40 ou 51 cm. Le choix du nombre de tétrodes et de la longueur sont guidés par les zones cérébrales à explorer. A ce jour, 70% des électrodes hybrides que nous avons implantées à Toulouse étaient des modèles avec 2 tétrodes, comptant donc 8 micro-canaux.

Petit point sur la terminologie :

Tout comme nous utilisons les termes **EEG-macro** et **EEG-micro** pour faire référence au signal enregistré sur les macro- et sur les micro-électrodes respectivement, nous appelons **macro-FR** et **micro-FR** les fast ripples enregistrés à chaque échelle, comme en figure 24.

Les activités enregistrées aux deux échelles EEG-macro et EEG-micro ne sont pas totalement comparables. S'il est plus précis et focal, le signal EEG-micro est aussi plus bruité et complexe. La figure 24 montre des exemples de FRs enregistrés aux deux échelles. Si les macro-FRs et les micro-FRs paraissent visuellement très similaires, les différences qui les distinguent feront l'objet de discussions dans l'étude que nous présenterons en section 6 sur la caractérisation de ces activités.

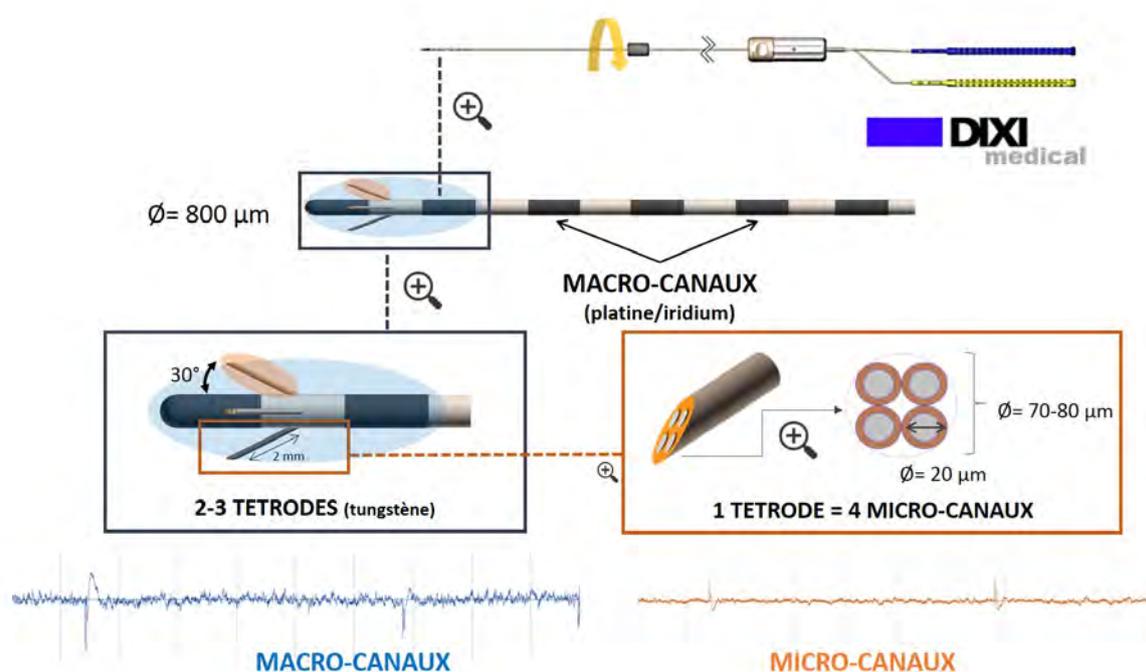


FIGURE 23 – Les électrodes hybrides DIXI medical sont constituées de macro-canaux d’enregistrement permettant de mesurer l’activité de large populations neuronales. Elles sont aussi constituées de micro-canaux qui permettent d’enregistrer un signal beaucoup plus focal, jusqu’à l’échelle du neurone unitaire. Les tétrodes sont situées entre les deux macro-canaux les plus profonds. Chaque tétrode est constituée de 4 micro-canaux.

Nos premiers patients ont été implantés avec des électrodes hybrides à partir 2015. La qualité du signal EEG-micro était assez mauvaise chez les premiers puis s’est améliorée au fur et à mesure que les équipes ont appris à se familiariser avec les nouveaux matériels et protocoles. De 2015 à 2020, 34 patients ont été explorés en SEEG avec le système d’acquisition Blackrock. A partir de 2020, le système d’acquisition du signal a changé au profit d’un amplificateur Neuralynx. Seuls les enregistrements EEG-micro ont été affectés par ces modifications, puisque le système clinique d’acquisition Micromed restait celui utilisé pour les enregistrements EEG-macro. Les projets présentés dans ce document se sont focalisés sur l’étude des 30 premiers patients. Les données Neuralynx n’ont donc pas encore été analysées dans le cadre de nos investigations sur les marqueurs intercritiques, mais elles le seront dans un futur proche. On s’attend à mieux détecter des signaux d’intérêt avec le dispositif Neuralynx, comme les marqueurs inter-critiques, grâce à un ratio signal sur bruit plus important et un meilleur système d’enregistrement, en particulier une parfaite coordination entre les systèmes EEG-macro et EEG-micro. Un inconvénient majeur du système Blackrock est que les signaux aux deux échelles sont désynchronisés ce qui nécessite un recalage manuel au moment des analyses.

4.1.1.1 Influence de l’organisation en tétrodes sur l’enregistrement des FRs Les électrodes EEG-macro classiquement utilisées dans les explorations par SEEG, offrent des enre-

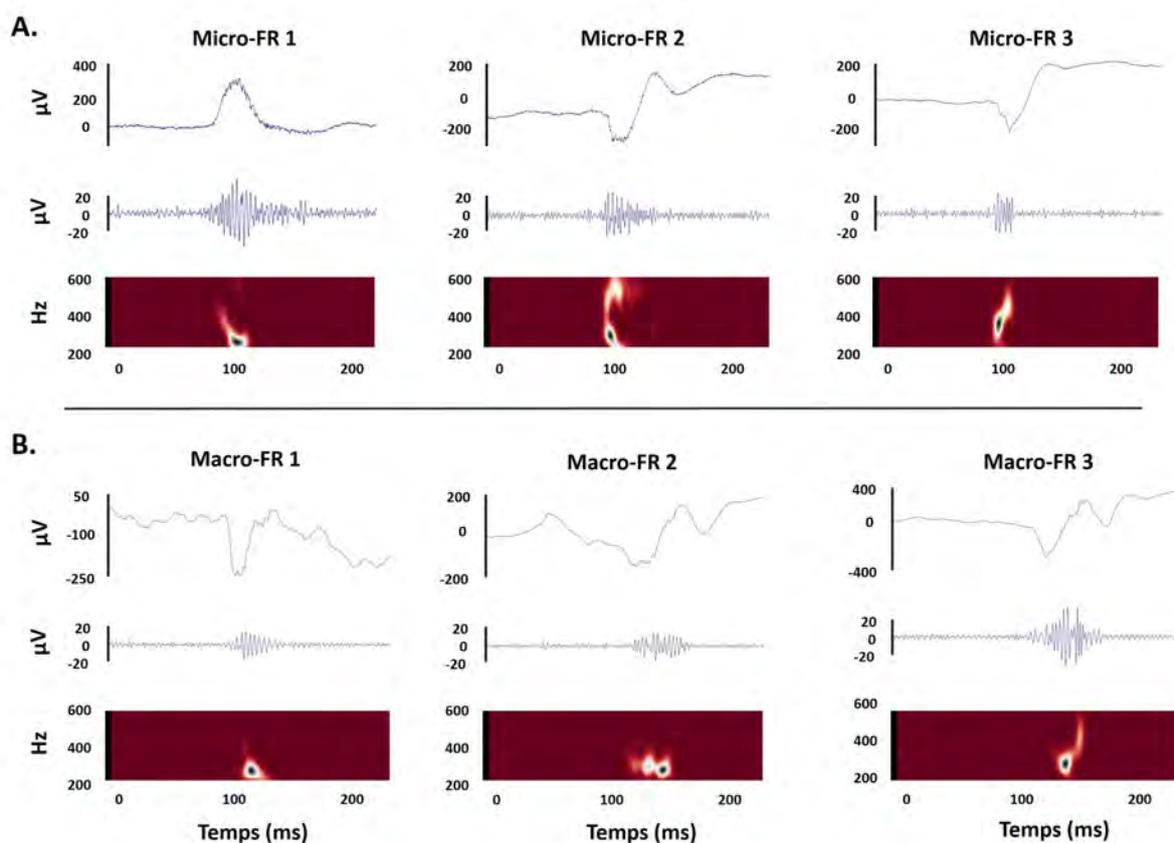


FIGURE 24 – Représentation multiple de FRs. A : à l'échelle EEG-micro. B : à l'échelle EEG-macro. En haut : signal brut. Au milieu : signal filtré entre 200 et 600 Hz. En bas : scalogramme normalisé.

gistements d'une extrême précision spatiale et temporelle mais sont encore trop imprécises pour étudier la micro-dynamique de populations neuronales discrètes et peu étendues. Certains signaux comme les FRs peuvent être si discrets que leur signature s'efface totalement dans les potentiels de champs locaux enregistrés à proximité. C'est pour cette raison que l'utilisation de micro-électrodes est indispensable. Elles enregistrent des activités électrophysiologiques extrêmement focales et à très courte portée. L'architecture des électrodes DIXI, avec leurs tétrodes déployées entre les deux macro-canaux les plus profonds, permet de mettre en évidence les différences de précision entre les deux échelles. En confrontant l'activité enregistrée sur une ou plusieurs tétrodes et l'activité enregistrée sur les macro-canaux voisins, on constate que des événements discrets comme des FRs sont capturés à l'échelle EEG-micro et pas à l'échelle EEG-macro. A la confrontation des signaux enregistrés aux deux échelles s'ajoute la possibilité de confronter les signaux enregistrés par deux tétrodes différentes ou par les quatre brins d'une même tétrode. La distance qui sépare les micro-canaux du macro-contacts le plus proche est d'environ 1 millimètre. La distance qui sépare deux tétrodes varie entre 1,5 et 3 millimètres. Enfin, la distance qui sépare les quatre brins d'une même tétrode varie entre 5 et 15 micromètres, soit une distance qui est 100 à 200 fois inférieure à toutes les autres. On s'attend donc à ce qu'une activité, même très focale, enregistrée sur un micro-contacts soit relativement similaire à

celle enregistrée par les autres micro-contacts de la même tétrode, avec parfois de très infimes différences. En revanche, on s'attend à observer des activités partiellement voire totalement différentes sur le macro-contact le plus proche ou sur les autres tétrodes quand l'activité est focale. Dans le cas où l'activité est relativement intense ou étendue, elle pourra être enregistrée simultanément par deux ou trois tétrodes ainsi que les deux macro-canaux qui les entourent. Un événement qui se propage à longue portée (supérieure ou égale à 1mm) sera observé à de multiples échelles (contacts d'une même tétrode, tétrode-tétrode, macro-micro) avec potentiellement un court décalage temporel et/ou une intensité différente, alors qu'un événement à courte portée (inférieure à 1mm) sera observé sur les canaux d'une tétrode unique avec ou sans décalage temporel et d'intensité. La figure 25.D illustre la dynamique spatiotemporelle d'un micro-FR enregistré sur une électrode hybride constituée de 3 tétrodes.

L'accès cette technologie représente une opportunité d'accéder à un niveau d'information plus fin et plus précis qu'avec d'autres types de configurations ou de matériel. Mais il constitue également un défi supplémentaire car la quantité de données est multipliée, avec jusqu'à 12 micro-canaux supplémentaires par électrode hybride comparativement à une macro-électrode conventionnelle. Comme nous sommes les premiers à utiliser une configuration en tétrodes, il n'existe encore aucune feuille de route pour optimiser l'analyse des données à cette échelle et suivant une architecture comparable. Nous avons utilisé un référentiel monopolaire avec comme référence un macro-contact situé dans la matière blanche ou dans l'os. Par ailleurs, s'il est difficile de vérifier précisément la localisation des micro-canaux une fois les tétrodes déployées à l'intérieur du cerveau des patients, les interprétations sont facilement réalisables et reproductibles. Sans localiser visuellement les brins individuels de chaque tétrode (le brin numéro 01 est-il en haut à droite de la tétrode ou ailleurs ?), on sait qu'ils sont toujours déployés selon la même organisation ce qui permet une analyse relative.

4.1.2 Inclusion des patients

Le protocole de recherche EPIFAR a démarré en 2015 et implique le CHU et les laboratoires de Toulouse et de Lyon. Ce protocole consistait initialement à étudier la faisabilité et l'intérêt de l'enregistrement des FRs dans l'exploration des épilepsies partielles pharmaco-résistantes (Despouy et al., 2019). L'activité cérébrale de 53 patients a été enregistrée par l'intermédiaire d'électrodes hybrides (présentées en figure 23) dont 43 à Toulouse et 10 à Lyon. Au total, ce sont 160 électrodes hybrides qui ont été implantées à Toulouse et près de 200 au total. Chez les 34 premiers patients enregistrés avec le système d'acquisition Blackrock, l'activité EEG-micro n'était pas enregistré en permanence. Pour chaque patient, 5 heures d'enregistrements simultanés EEG-macro/EEG-micro étaient disponibles. Ces enregistrements étaient réalisés en cinq sessions d'une heure durant les jours 2 ; 3 ; 4 ; 5 et 6 d'hospitalisation, où les patients regardaient les épisodes d'une série télévisée (Friends), sans consigne particulière.

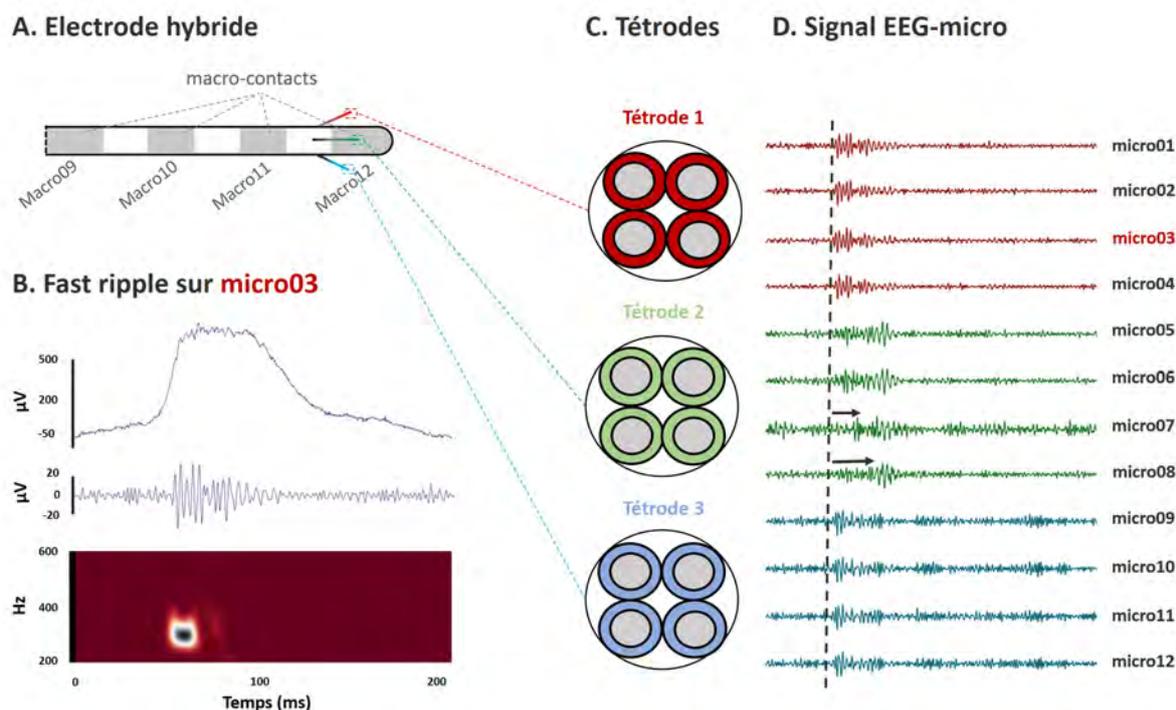


FIGURE 25 – A : Schéma d'une électrode hybride. B et C : Un FR est enregistré sur le brin *micro03* de la tétrode 1. D : Ce FR est enregistré par tous les micro-canaux de la tétrode 1 (en rouge), mais aussi par ceux des tétrodes 2 (en vert) et 3 (en bleu) avec une légère modification de forme et d'amplitude. Il montre un pattern temporellement décalé sur la tétrode 2, particulièrement sur les brins *micro07* et *micro08*.

4.2 Organisation des données de SEEG

La structure BIDS, pour Brain Imaging Data Structure, est née d'un consensus entre différents acteurs du champ des neurosciences (www.bids.neuroimaging.io). Imaginée à l'origine pour les acquisitions d'IRM et d'IRMf, la structure s'est rapidement appliquée à d'autres types de données et continue à être améliorée pour mieux prendre en charge l'EEG (Perneta et al., 2019), la SEEG (Holdgraf et al., 2019; Holdgraf et al., 2018) et les données comportementales. Cette volonté d'homogénéisation s'incarne au travers d'une feuille de route claire et précise pour ranger, commenter et formater les données pour en faciliter l'accès et le partage.

Avant 2018, les données de recherche étaient stockées sur des serveurs sécurisés mais mal organisés. La navigation était compliquée et la reproduction de certaines analyses également. L'utilisation d'outils automatisés était strictement inenvisageable à cause de la diversité presque infinie des chemins d'accès et de la nomenclature des fichiers. Ci-dessous, l'exemple de deux arborescences sensées donner accès aux IRMs chez deux patients différents :

- *Patient_1* > DICOM > pre-op > [IMG0001 : IMG0191] pour le premier patient, et
- *patient_02* > IRM_DICOM > preop > img > [IMG0001 : IMG0250] pour le second.

Les différences entre les deux ont été colorées en rouge pour faciliter les comparaisons. Le

nombre de combinaisons de noms, de majuscules/minuscules, du nombre de dossiers/sous-dossiers, ou de types de contenu est immense et imprévisible. En épilepsie, les données d'hospitalisation comprennent des images (IRM, IRMf, TEP scan, CT scan, schémas d'implantation), des séries temporelles (EEG de scalp, SEEG, ECG), des vidéos ou encore des bilans neuropsychologiques et psychiatriques. Toutes ces données sont acquises à différentes échelles, par différents professionnels, sur différentes durées, différents formats et peuvent atteindre des volumes de plusieurs centaines de giga-octets (Go). Les centres de recherche en neurosciences et même les centres hospitaliers sont de plus en plus nombreux à adopter la structure BIDS (Roehri et al., 2021; Yarkoni et al., 2019; Appelhoff et al., 2019). Nous avons suivi la tendance dès 2018 en convertissant les données du protocole EPIFAR (section 4.1.2), et prévoyons de généraliser le processus à l'ensemble des données. Puisque le cahier des charges BIDS n'est pas encore totalement abouti pour la SEEG, encore moins pour les protocoles avec des électrodes hybrides, nous avons élaboré une architecture adaptée et respectant les spécifications en vigueur, illustrée en figure 26

4.2.1 Données d'imagerie

Pour entrer en conformité avec le cahier des charges BIDS, toutes les données IRM et CT ont été converties en *NIFTI* depuis le format *DICOM*. A l'heure actuelle, les données de tomodensitométrie ne peuvent pas être correctement intégrées aux structures BIDS. En attendant que la nomenclature évolue, ces données doivent être archivées dans un dossier *derivatives* prévu pour contenir toutes les données non prises en charge.

4.2.2 Données EEG-macro

Tous les enregistrements EEG-macro acquis avec le système Micromed étaient nativement disponibles au format européen d'organisation des données (EDF). Au moment de l'inclusion dans la structure BIDS, nous avons modifié le montage au profit d'un mode bipolaire (Zelmann et al., 2009). Habituellement c'est un macro-contact localisé dans la matière blanche ou dans l'os qui sert de référence pour mesurer le courant électrique. Dans un montage bipolaire, le potentiel mesuré correspond à la différence entre deux canaux adjacents au sein d'une même électrode. Ce type de montage permet de réduire ou d'annuler l'influence d'activités provenant de sources situées à distance. Ce montage permet d'enregistrer des fluctuations électriques très locales provenant des structures corticales qui sont dans l'environnement immédiat du canal concerné, ce qui est particulièrement intéressant pour l'étude des événements intercritiques comme les PEIs ou les FRs. Une limite à prendre en considération concerne le fait que l'enregistrement devient aveugle aux fluctuations affectant de manière équivalente les sites des deux dipôles (Lachaux et al., 2003).

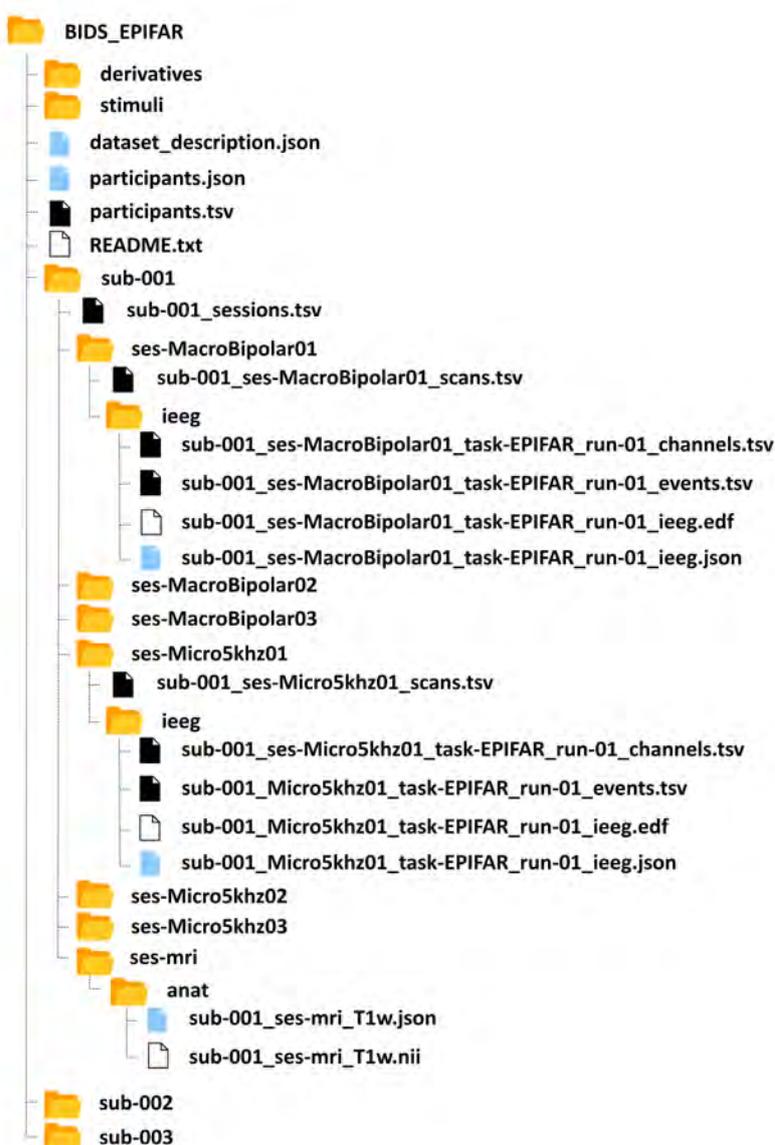


FIGURE 26 – Structure BIDS :

Une arborescence de répertoires prototypique d'un ensemble de données BIDS pour l'iEEG. Au niveau de la racine du répertoire, les fichiers *README*, *participants.tsv* et *dataset_description.json* fournissent des informations de base sur l'ensemble des données. Le fichier *participants.json* contient la description des colonnes du fichier de données *participants.tsv*. Habituellement, chaque fichier *.tsv* est accompagné d'un fichier *.json* qui fournit des méta-données. Les données EEG et les analyses IRM anatomiques sont enregistrées par sujet dans les sous-répertoires *eeg* et *anat* respectivement. Si les données d'origine ne sont pas prises en charge par BIDS, elles peuvent être incluses dans un répertoire de sources supplémentaires, le dossier *derivatives*. Enfin, un répertoire *stimuli* contient les stimuli qui ont été présentés aux participants durant l'expérience, s'il en existe. Figure et légende adaptées de (Perneta et al., 2019). L'arborescence représentée correspondant à notre véritable BDDs.

4.2.3 Données EEG-micro

Tous les enregistrements EEG-micro acquis avec le système Blackrock étaient nativement au format *ns5*. Ce format n'étant pas BIDS compatible, les fichiers ont été convertis au format

EDF. Au moment du passage en BIDS, les données ont été sous-échantillonnées de 30 à 5 kHz afin d'en réduire la taille. Par ailleurs, chaque fichier d'environ une heure a été divisé en 6 à 8 portions de 10 minutes pour réduire le coût en mémoire vive à l'ouverture.

En optimisant l'organisation de nos données, nous avons largement facilité les opérations de navigation au sein des arborescences. Les outils automatisés développés par la suite, dont Ladybird, logiciel de visualisation et de détection automatique de FRs que nous avons créé et dont nous reparlerons plus tard (sections 5.2 et 9.1), ont été conçus pour fonctionner sur cette base.

4.3 Extraction des événements d'intérêt

Depuis 2016, une partie des enregistrements EEG acquis au cours du protocole EPIFAR a été analysée manuellement avec pour objectif la détection d'événements intercritiques (PEIs et FRs). Les procédures d'explorations longues et difficiles ont mis en lumière l'évidente nécessité de développer des outils automatisés, surtout pour détecter les FRs. Malgré plusieurs tentatives d'utilisation de méthodes développées par d'autres équipes dans le monde et décrites dans la littérature, aucune ne s'est montrée suffisamment performante ou compétitive vis-à-vis d'un travail manuel. A une exception près sur certaines portions de signal, Delphos a pu être utilisé pour alléger la tâche à l'échelle EEG-macro, mais sans succès à l'échelle EEG-micro. Pour résoudre ce problème, nous avons décidé de développer un logiciel comprenant un détecteur de FRs efficace, ergonomique et multiéchelle. La première étape de création a consisté à étudier précisément et formellement les besoins rencontrés par les experts, qui sont les potentiels futurs utilisateurs, au travers d'entretiens scénarisés.

Les entretiens ont fait émerger plusieurs points à prendre en considération lors de la conception de nouveaux outils destinés aux experts :

- Les fonctionnalités principales nécessaires sont : visualisation, détection automatique et interaction, prise en charge des données EEG-macro et EEG-micro.
- Les outils doivent être capables de présenter graphiquement et instantanément les données sur des fenêtres temporelles suffisamment courtes pour y voir les FRs.
- L'affichage doit présenter l'événement d'intérêt ainsi qu'une courte portion de son environnement immédiat, c'est-à-dire de l'activité de fond avant et après l'événement.

- Plusieurs représentations doivent être disponibles : le signal brut, le signal filtré entre 200 et 600 Hz ou d'autres bornes et le scalogramme normalisé.
- L'utilisateur doit disposer d'un accès optionnel, non-systématique pour ne pas surcharger l'affichage, à l'ensemble de l'activité EEG (totalité des canaux et de la durée d'enregistrement) à titre consultatif en cas d'hésitation ou d'incertitude sur un événement.
- La navigation doit simple être rapide, avec éventuellement la possibilité de choisir des filtres pour n'afficher par exemple que les événements répondant à certains critères.
- L'utilisateur doit pouvoir modifier les événements présentés, en particulier le label attribué au cours des procédures de détection manuelle ou automatique. Exemple : un événement présenté comme un FR par l'outil car enregistré sous ce label dans la base de données (BDD), doit pouvoir être modifié de manière permanente en cas de rejet par l'utilisateur.
- Les modifications réalisées doivent être archivées pour éventuellement être consultées ou annulées en cas de fausse manipulation ou d'avis contradictoires.

La contrainte d'un affichage rapide et de partage des données ont immédiatement éliminé l'option de conserver les FRs annotés dans les enregistrements EEG bruts. Chaque FR a donc été individuellement extrait de son fichier d'origine et stocké sous forme de courte série temporelle. L'intervalle choisi était 400 ms, comprenant l'événement d'intérêt et l'activité environnante. Les informations relatives à chaque événement étaient également extraites pour assurer leur traçabilité. Pour un événement nous avons donc : une série temporelle et les méta données qui y sont associées : nom du patient, fréquence d'échantillonnage, fichier d'origine... L'organisation des méta données était une question délicate et décisive. Comme manière optimale de répondre aux multiples contraintes d'agrégation de ces données hétérogènes et complexes ainsi que d'accessibilité et d'interaction, nous avons choisi les formats *.txt* et *.json* (JavaScript Object Notation).

Le format JSON est léger, maniable, sécable et son contenu peut être lu et compris facilement par un humain ou par une machine. L'organisation des éléments est dite No-SQL (Not only SQL), ou No-Rel pour *Not only Relational*. Comme ce format ne dépend d'aucun langage, il peut être pris en charge par la plupart de ceux qui sont utilisés aujourd'hui : JavaScript, Java, Python, R, Matlab, PHP, Perl, Ruby... Par ailleurs, de nombreux types de variables peuvent être considérés : chaînes de caractères, nombres, listes, tableaux à *une* ou *n* dimensions, dictionnaires, objets,

booléens (true, false), la valeur null...

Nous avons constitué 3 bases de données dont l'architecture est strictement identique. Ces BDDs ont servi à l'apprentissage et au stockage des résultats des réseaux de neurones artificiels utilisés pour la détection automatique des FRs, dont nous parlerons en sections 5.2, 6 et 9.1 :

1. *JSON_Fast-Ripples* : Pour l'entraînement des algorithmes de détection automatique (classe 1 : événements d'intérêt). La figure 28 illustre l'architecture et montre des exemples.
2. *JSON_BG-Activity* : Pour l'entraînement des algorithmes de détection automatique (classe 2 : distracteurs). La figure 29 illustre l'architecture et montre des exemples.
3. *JSON_Automatic-detection-results* : Pour le stockage et la consultation des résultats obtenus en détection automatique.

4.3.1 JSON_Fast-Ripples

Cette base de données comprend 4 954 FRs détectés manuellement, dont 4 625 à l'échelle EEG-micro et 329 à l'échelle EEG-macro (figure 27). Ces événements ont été détectés sur 11 heures d'activité SEEG chez 13 patients du protocole EPIFAR (section 4.1.2) principalement par J. Curot (MD, PhD) et E. Despouy (PhD).

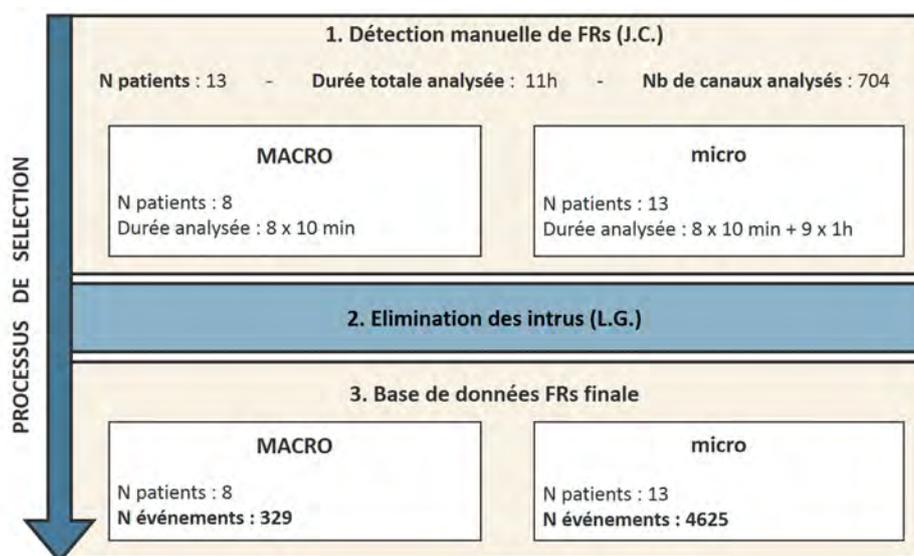


FIGURE 27 – Processus de sélection des FRs et chiffres clés. 1 : Plusieurs milliers de FRs ont été détectés au cours de l'analyse manuelle de 11 heures de signal SEEG chez 13 patients (J. Curot, E. Despouy). 2 : Les FRs ont été extraits dans une nouvelle base de données *JSON_Fast-Ripples*. Au cours d'un processus de double validation visuelle (L. Gardy), ceux pour lesquels il existait une incertitude ont été supprimés. 3 : La BDD finale contient les événements détectés et doublement validés aux échelles EEG-macro et EEG-micro.

Pour que des comparaisons puissent être réalisées aux deux échelles, seul le signal des électrodes hybrides a été analysé. Les macro-électrodes conventionnelles, non-équipées de micro-canaux

n'étaient donc pas considérées, la tâche étant déjà extrêmement laborieuse et longue puisqu'elle a nécessité plusieurs mois de travail en continu. Comme les micro-canaux sont organisés en tétrodes, il n'est pas rare qu'un même événement ait été considéré plusieurs fois en EEG-micro. Sur les 4 625 FRs détectés à cette échelle, environ 2 500 étaient des *échos*. Selon notre définition, le terme *écho* fait référence aux émanations ou à la propagation d'un événement principal sur plusieurs micro-canaux d'une tétrode. Par exemple si un FR a été enregistré sur les quatre brins d'une même tétrode, on considère un seul événement et trois échos. Attention toutefois de ne pas considérer les échos comme de simples doublons ou signaux inutiles, puisqu'ils peuvent mettre en lumière la micro-dynamique d'activités électrophysiologiques d'intérêt, comme nous l'avons vu en figure 25 où un événement enregistré sur la tétrode 2 (et sur les deux autres tétrodes) témoigne d'une amplitude, d'une durée et d'un moment d'apparition différents.

La BDD est organisée selon un principe simple et épuré, avec une architecture en seulement deux parties (illustrée en figure 28) :

1. Un fichier commun *events_info.json* répertorie les méta données, donc les informations liées à chaque événement.
2. Un dossier *events_data* répertorie les séries temporelles. La série temporelle de chaque événement est stockée dans un fichier texte individuel (*event_i.txt*) pour ne pas avoir un seul énorme fichier, volumineux et illisible.

Tous ces FRs qui étaient à l'origine dissimulés dans des dizaines de fichiers d'enregistrement EEG pour un volume de plusieurs terra octets (To), sont aujourd'hui accessibles très simplement dans une base de données *json* épurée d'un volume inférieur à 300 Mo. Cette BDD peut être utilisée pour répondre à différents besoins, comme entraîner des algorithmes d'apprentissage automatique ou des personnes à reconnaître les FRs. Comme la plupart des méthodes automatiques, y compris celles que nous utiliserons, sont basées sur des procédures de classification, il était nécessaire de constituer une base de données de distracteurs. Ainsi, nous avons créé une seconde BDD contenant des milliers d'exemples de signaux ne contenant aucun FR pour que les algorithmes puissent s'y confronter.

4.3.2 JSON_BG-Activity

Cette base de données est organisée selon la même architecture que la base JSON_Fast-Ripples, à la différence qu'elle contient des portions *d'activité de fond*, sans FR. Elle a été complétée automatiquement avec 9000 signaux extraits aléatoirement dans l'activité SEEG de 13 patients. Chaque événement a été visualisé et validé manuellement. Si un FR ou un artéfact électrique important était présent par hasard, l'événement était supprimé. Au total, 425 événements ont été supprimés, portant le nombre final à 8 575 (n macro = 1 535 ; n micro = 7 040). Le déséquilibre EEG-macro / EEG-micro est volontaire et vise à se rapprocher de celui existant dans la BDD JSON_Fast-Ripples.

4.3.3 JSON_Automatic-detection_results

Cette dernière base de données peut être considérée comme une *méta-BDD*. A chaque fois qu'une procédure de détection automatique est effectuée, une nouvelle BDD est générée pour stocker les résultats selon une architecture exactement similaire aux deux précédentes : une série temporelle pour chaque événement détecté et un fichier JSON répertoriant les méta données de tous les événements détectés.

4.4 Conclusion

Au cours du protocole de recherche EPIFAR, nous avons acquis 5 heures d'enregistrements EEG-macro et EEG-micro, réparties sur 5 jours chez 43 patients à Toulouse. L'adoption du cahier des charges BIDS pour organiser nos données a été une étape déterminante des procédures automatisées que nous avons développées par la suite. Les seules variables des chemins d'accès sont : le numéro du patient et de la session d'enregistrement. N'importe quel algorithme peut ainsi naviguer dans les arborescences facilement et efficacement. Comme la nomenclature de la structure BIDS n'est pas encore aboutie pour les enregistrements SEEG avec des électrodes hybrides, nous l'avons mise à jour en proposant une architecture qui vérifie et respecte les spécifications en vigueur (figure 26). Cette actualisation pourra être proposée aux autres investigateurs utilisant des électrodes comme les nôtres.

Nous avons manuellement analysé 11 heures sur les 5 heures d'enregistrements hybrides disponibles pour chaque patient pour détecter des marqueurs intercritiques, en particulier des FRs. Les séries temporelles de chacun de ces événements et leurs méta données ont été extraites des fichiers d'origine, ce qui nous a permis de constituer une nouvelle base de données beaucoup moins volumineuse basée sur le format JSON. Une seconde base de données reprenant exactement la même architecture a été constituée pour stocker une grande quantité d'événements qui ne sont pas des FRs. Ces bases de données ont pu être utilisées pour entraîner des algorithmes à reconnaître les FRs d'autres catégories d'événements (*JSON_Fast-Ripples* versus *JSON_BG-Activity*). Nous expliquerons dans la seconde partie de la prochaine section comment ces bases de données ont pu être utilisées.

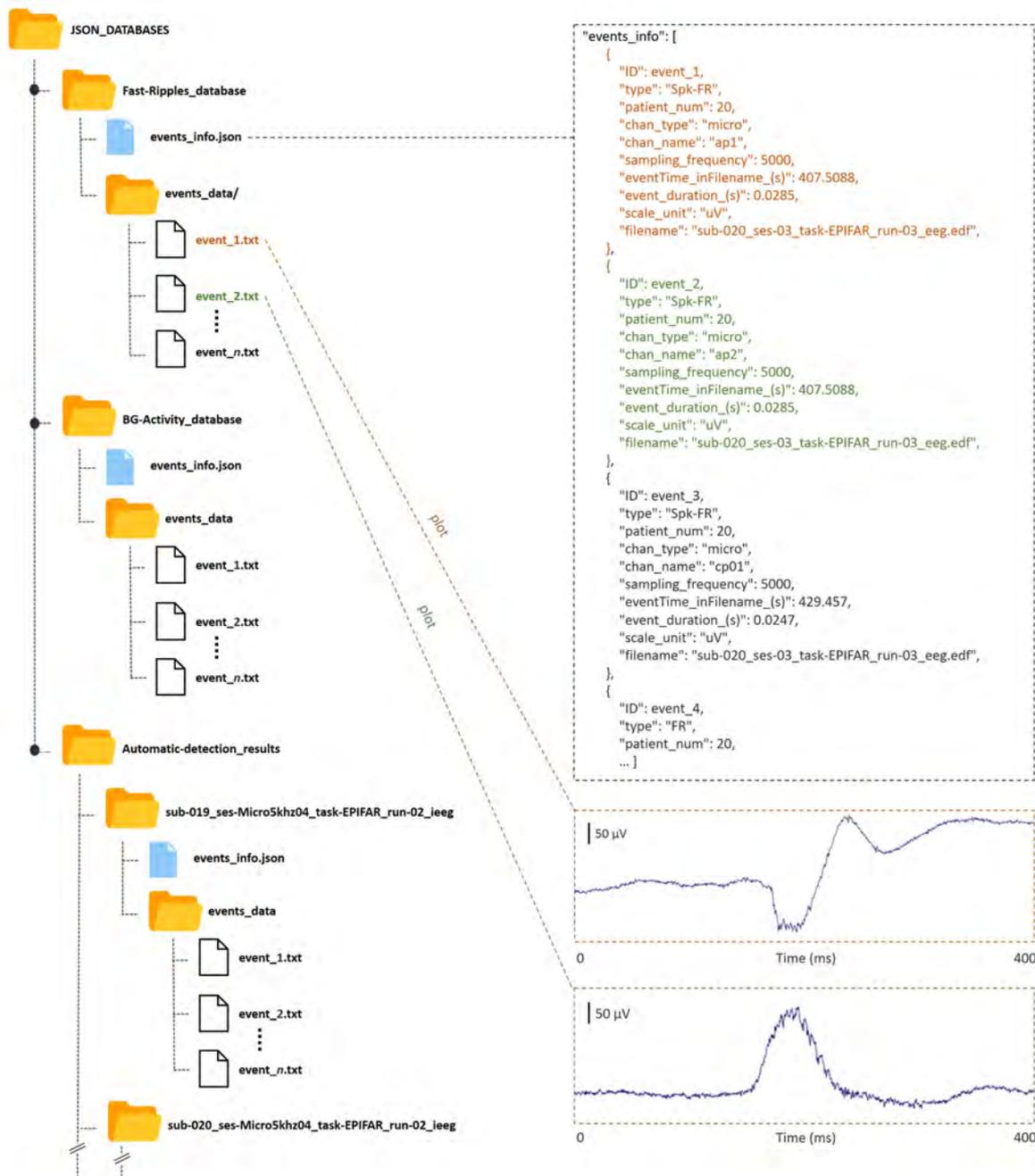


FIGURE 28 – Fast Ripples :

Structure de la base de données dans laquelle sont stockés les FRs. Les séries temporelles d'une durée de 400 ms sont stockées dans de multiples fichiers *.txt*. Soit un fichier par série temporelle. Les informations propres à chaque événement sont stockées dans un unique fichier *.json*.

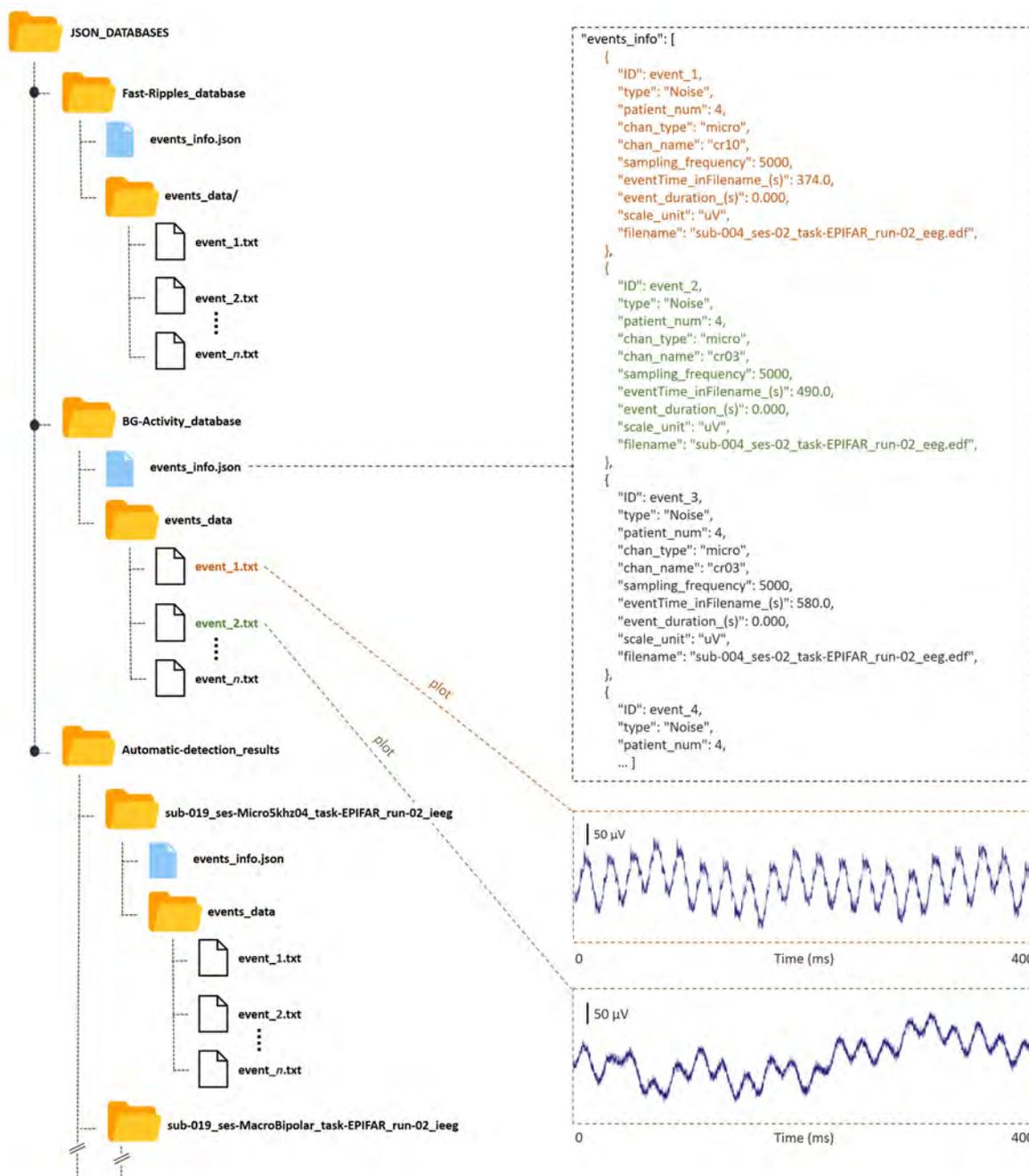


FIGURE 29 – BG-Activity :

Structure de la base de données dans laquelle sont stockés les "bruits de fond". Les séries temporelles d'une durée de 400 ms sont stockées dans de multiples fichiers *.txt*. Soit un fichier par série temporelle. Les informations propres à chaque événement sont stockées dans un unique fichier *.json*.

5 Détection d'activités EEG pathologiques

Nous avons développé deux méthodes de détection automatique d'événements intercritiques. La première méthode (section 5.1) se basait sur des techniques de traitement de l'image dans le but de détecter des pointes épileptiques intercritiques (PEIs). Des portions de signal EEG-macro, donc des séries temporelles, étaient transformées en images, donc en matrices, sur lesquelles nous appliquions un noyau convolutif pour extraire des densités. Ces densités étaient utilisées pour améliorer la visualisation des PEIs et en permettre la détection automatique. La seconde méthode (section 5.2) fonctionnait selon une logique bio-inspirée multi-étape pour détecter les fast ripples (FRs). Cette méthode était aussi multi-échelle et pouvait ainsi s'adapter aux enregistrements EEG-macro et EEG-micro. Une première étape de détection massive était réalisée par un réseau de neurones convolutif entraîné sur les scalogrammes de milliers d'exemples de FRs que nous avons détectés manuellement aux deux échelles (macro-FRs et micro-FRs), extraits de leur signal d'origine et organisés en base de données (BDD expliquée en section 4.3). Tous les événements détectés par le réseau de neurones étaient analysés en profondeur au cours d'une seconde étape, basée sur des opérations de traitement du signal temporel pour rejeter les fausses alarmes.

5.1 Etude 1 : Détection automatique de pointes intercritiques

Les PEIs sont des biomarqueurs physiopathologiques largement utilisés par les épileptologues pour caractériser le réseau épileptogène. Ces activités se trouvent dans les zones irritatives (ZI) et de propagation (ZP), pouvant parfois chevaucher la zone épileptogène (ZE), qui doit être retirée chirurgicalement. Leur signature sur l'activité EEG est assez facilement identifiable à l'oeil nu par un neurologue ou un expert en électrophysiologie de l'épilepsie grâce à leur amplitude et à leur morphologie caractéristique. Toutefois, la recherche manuelle de ces biomarqueurs dans de grandes quantités de données reste une activité très chronophage et pénible.

Nous avons développé une nouvelle approche de détection des PEIs par cartes de densités du signal temporel. Notre hypothèse était que les changements amples et rapides d'amplitude qui caractérisent les PEIs devraient influencer l'agrégation des pixels sur une image en densité du signal brut.

5.1.1 Estimer des densités

Pour mesurer la densité de pixels *actifs* d'une série temporelle, la première étape consiste à transformer cette suite numérique en image. Nous avons détourné l'utilisation d'une technique appelée Kernel Density Estimation (KDE), ou estimation des densités par noyau, pour réaliser cette opération. Cette méthode non-paramétrique est classiquement utilisée en statistiques

pour estimer la densité de probabilités d'une variable aléatoire. Par application d'un noyau sur une série de valeurs à une dimension, on calcule une densité à chaque intervalle entre la valeur minimale et la valeur maximale de la série. Plus il y a de valeurs dans l'espace (nombre d'intervalles) couvert par le noyau, plus la densité locale est importante. Les figures 30.A et 30.B illustrent une approche classique d'estimation des densités par histogramme, où le nombre de valeurs dans un certain intervalle est simplement quantifié. Les figures 30.C et 30.D illustrent l'estimation des densités par KDE, où un noyau est appliqué pour pondérer les densités dans chaque intervalle.

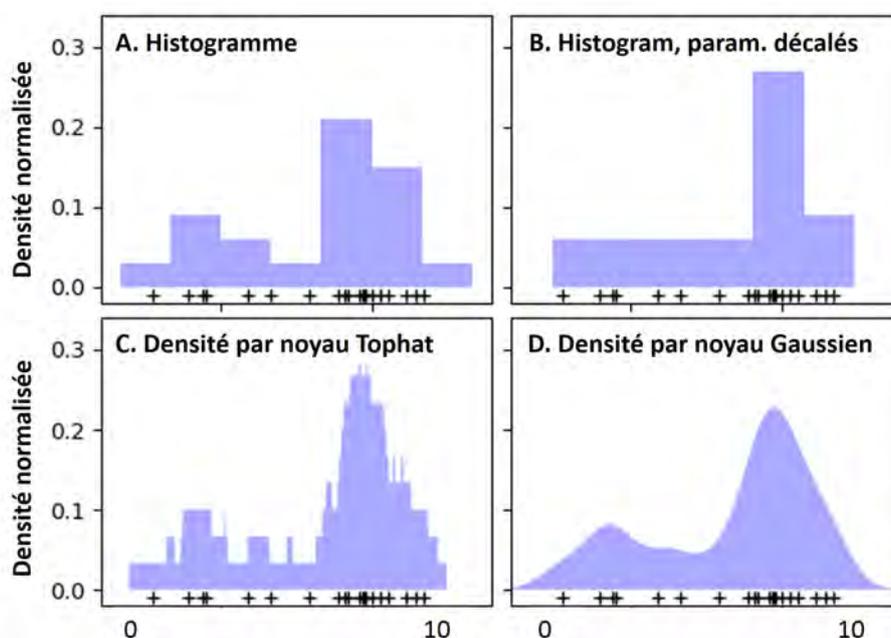


FIGURE 30 – Estimation des densités sur une série de valeurs (1D) comprise entre 0 et 10. En haut : exemple d'estimation de densités par histogrammes. Plus le nombre de valeurs comprises dans un intervalle donné est important, plus la densité associée à cet intervalle sera grande. En général, l'utilisateur choisit la tailles des intervalles à considérer. En bas : exemple d'estimation de densités par KDE avec un noyau tophat (à gauche) et un noyau gaussien (à droite). Figure de (sic, 2020), réalisée par (Pedregosa et al., 2011).

5.1.1.1 Du signal temporel à l'image Nous avons utilisé la KDE avec un noyau gaussien pour transformer le *signal EEG-macro* en *image du signal EEG-macro*, comme si on photographiait son affichage à l'écran (signal d'origine = 1D, photographie du signal = 2D). La procédure était la suivante. D'abord, une fonction gaussienne, appelons la $g(x)$, était itérativement appliquée ($i = [0,1,2\dots n]$) à chaque valeur de la série temporelle de taille n , appelons la $f(x)$. Cette fonction $g(x)$ était bornée entre le minimum et le maximum de la série temporelle et centrée autour de la valeur $f(i)$. Par exemple, pour une série temporelle $f(x)$ constituée de valeurs variant entre 0 et 10, la fonction $g(x)$ appliquée à chaque pas de temps sera bornée entre 0 et 10. Par contre elle sera centrée sur une valeur différente à chaque itération, c'est-à-dire

autour de $f(i)$. Les figures 31.A et 31.B illustrent un exemple portant sur la dernière valeur de la série temporelle, c'est-à-dire $f(9) = 5$. Ici, la fonction gaussienne est bornée entre 0 et 10 et centrée sur 5.

Après cette opération, chacune des n valeurs de la série temporelle est ainsi transformée en un vecteur de valeurs, donc une suite numérique, comme illustré en figure 31.B. L'étape suivante consiste à agréger l'ensemble des vecteurs pour obtenir une matrice, donc une image du signal d'origine ainsi passé d'une dimension (figure 31.A) à deux dimensions (figure 31.C).

Les variations d'amplitude peuvent alors être considérées comme l'éloignement ou le rapprochement graphique des pixels actifs (>0) sur l'axe des valeurs (y), du temps (x), ou les deux. L'image obtenue est de dimension $x \times y$, où x correspond au nombre de pas de temps et y au nombre de valeurs constituant chacun des vecteurs concaténés. Ce changement d'espace de représentation rend possible l'application de noyaux convolutifs à deux dimensions pour obtenir un espace de densité 2D et caractériser les modifications horizontales et/ou verticales du signal.

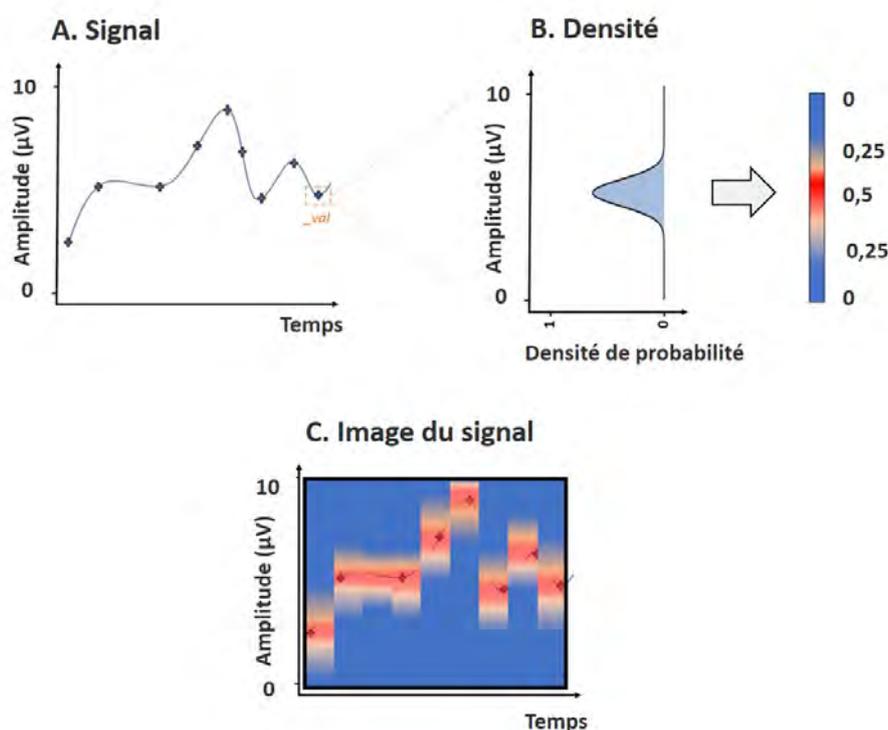


FIGURE 31 – A : exemple d'une série temporelle composée de 9 valeurs comprises entre 0 et 10. B : Une fonction gaussienne bornée entre 0 et 10 est appliquée à chaque pas de temps. Exemple pour la valeur située au dernier pas de temps de la série temporelle : après application de la fonction, on obtient un vecteur où les valeurs de densités sont distribuées dans l'intervalle $[0 : 10]$. C : les vecteurs obtenus à chaque itération, ou pas de temps, sont concaténés pour former une matrice (2D), qui est une augmentation du signal d'origine (1D).

5.1.1.2 Convolution de l'image du signal La convolution impliquant des signaux unidimensionnels est appelée convolution 1D ou simplement convolution. Mais la convolution 1D

est insuffisante car elle ne fait que lisser le signal d'entrée. En revanche, une convolution bi-dimensionnelle, ou convolution 2D, permet d'accéder à un niveau supplémentaire d'interprétations et d'applications, en particulier pour les aspects liés à la visualisation. Les noyaux convolutifs à deux dimensions introduisent la possibilité d'appliquer des variations morphologiques pour des applications verticales, horizontales ou une combinaison des deux. La convolution est effectuée dans l'espace numérique en multipliant et en accumulant les valeurs des échantillons qui se chevauchent. Ce type d'opération est largement utilisé dans le domaine du traitement des images, où une matrice 2D représentant l'image est convoluée avec une matrice comparativement plus petite appelée *noyau 2D*. Considérons d_{ij} comme la valeur du pixel d'une image et V sa valeur après traitement pour illustrer cette procédure en équation 5.

$$V = \left| \frac{\sum_{i=1}^q (\sum_{j=1}^q f_{ij} d_{ij})}{F} \right| \quad (5)$$

Avec :

- f_{ij} = le coefficient d'un noyau convolutif à la position i,j (dans le noyau)
- d_{ij} = la valeur du pixel correspondant à f_{ij} ;
- q = la dimension du noyau s'il est carré (si $q = 3$, le noyau est 3×3) ;
- F = la somme des coefficients du noyau, ou 1 si cette somme est 0 ;
- V = la valeur du pixel en sortie.

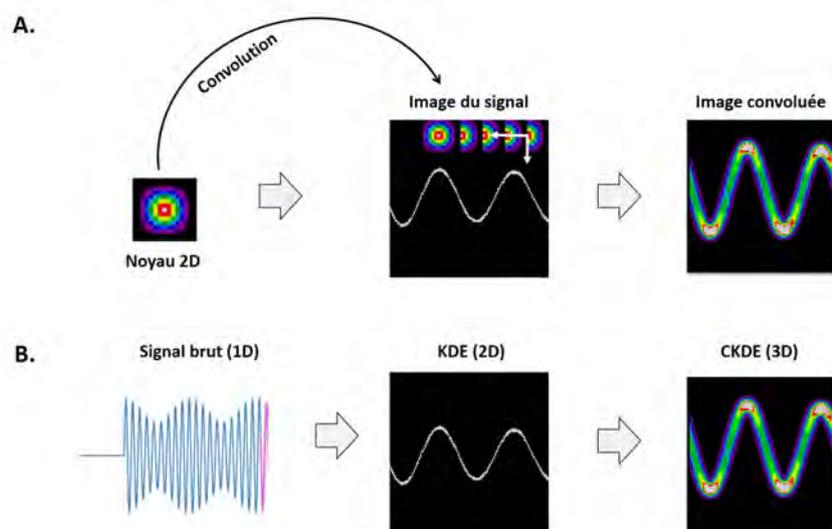


FIGURE 32 – A : un noyau 2D gaussien carré est appliqué à l'image du signal. L'image convoluée fait apparaître un signal en densités. B : processus complet de transformation du signal par CKDE. A gauche : le signal d'entrée. Au milieu : l'image du signal obtenue par KDE. A droite : l'image convoluée (CKDE).

L'image du signal après convolution 2D prend l'aspect d'un espace de densités dont l'allure reflète celle de la série temporelle originelle. Le gradient coloré représente l'importance des densités dans un intervalle donné (dernière colonne de la figure 32). Si le noyau 2D est de forme carrée, les pixels actifs rapprochés horizontalement (x) ou verticalement (y) sont renforcés. Mais

le noyau peut prendre n'importe quelle forme. S'il est rectangulaire horizontal, la convolution sera plus étendue dans la dimension temporelle. S'il est rectangulaire vertical, elle sera plus étendue dans la dimension des tensions. N'importe quelle combinaison de formes et de valeurs du noyau peuvent être envisagées pour mettre en évidence le type d'événements recherché, ici des PEIs. Nous avons baptisé cette technique la CKDE, pour Convolutional Kernel Density Estimation.

5.1.2 Visualisation et détection automatique des PEIs

Les PEIs se caractérisent par des changements brefs et intenses d'amplitude sur 30 à 100 ms (De Curtis and Avanzini, 2001) suivis par une composante lente de retour à la ligne de base d'une durée de 150 à 200 ms. Les premiers changements rapides s'expriment sur une image à deux dimensions par l'écartement vertical des pixels actifs sur une courte portion temporelle (horizontale). Les pixels actifs, qui constituent la trace du signal original sur l'image, restent relativement proches les uns des autres lorsque l'activité est "normale", mais s'éloignent verticalement lorsqu'une PEI survient. Après application d'un noyau 2D, toutes les portions du signal qui n'appartiennent pas à une PEI forment des zones de fortes densités car tous les pixels actifs sont rapprochés, ce qui provoque un chevauchement de multiples noyaux convolutifs. Cet effet persiste en cas de variations amples mais progressives de l'activité cérébrale. Au contraire, lorsqu'une PEI survient, les pixels actifs sont éloignés et les noyaux convolutifs ne peuvent pas affecter les pixels voisins ce qui forme des zones de faibles densités (figure 33.B). Pour isoler la PEI, il suffit d'appliquer un filtre passe bas ayant pour effet de supprimer les espaces de fortes densités (figure 33.C). La somme des densités de tous les pixels à l'image peut-être alors être calculée pour estimer si oui ou non une PEI se trouve dans la portion de signal EEG analysée, après application d'un second seuil. La difficulté réside dans le choix des seuils à appliquer, c'est-à-dire (1) la valeur au-dessus de laquelle les densités doivent être éliminées et (2) la valeur de somme des densités sur l'image pour conclure à la présence ou à l'absence d'une PEI après application du filtre passe-bas.

5.1.3 Interface utilisateur

La CKDE s'applique à deux aspects du traitement du signal EEG et des PEIs en particulier : un aspect visualisation et un aspect automatisé de la détection. Pour permettre aux agents concernés par l'étude de ces signaux une interaction simple et efficace, nous avons conçu une interface graphique utilisateur (GUI). Les architectures front-end et back-end ont été réalisées sur Python 3.6 (figure 34) avec PyQt5. Pour que notre méthode fonctionne de manière optimale, l'utilisateur doit paramétrer plusieurs éléments comme : le type et la taille du noyau (gaussien et carré par défaut), la quantité de signal à analyser (durée totale par défaut) et les valeurs des filtres (aussi fixées par défaut mais non-adaptatives).

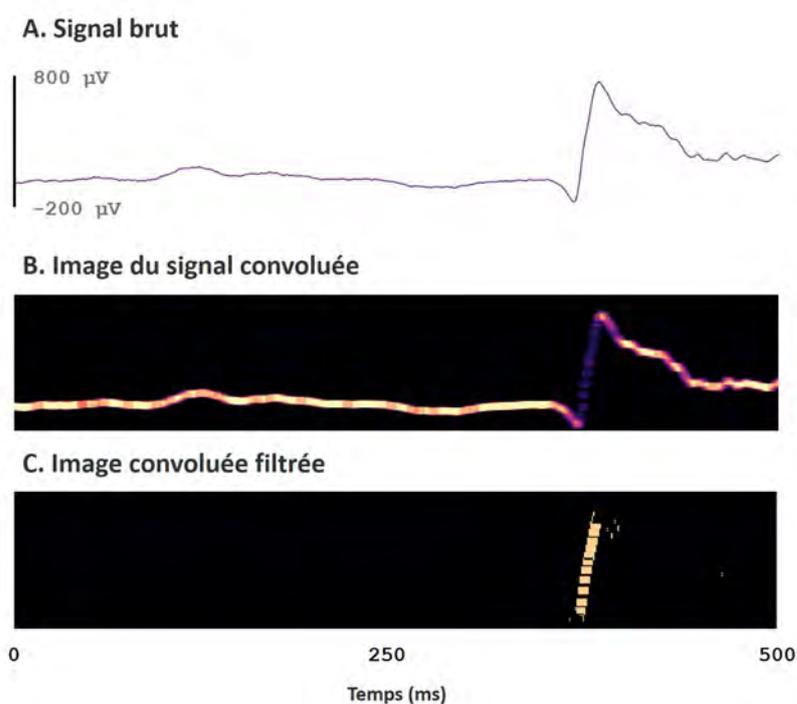


FIGURE 33 – A : Signal EEG-macro brut d'une durée de 500 ms, montrant une PEI. B : Après transformation en image et application d'un noyau 2D, les pixels proches les uns des autres sont renforcés faisant apparaître des champs de fortes densités. Les pixels éloignés les uns des autres font au contraire apparaître des champs de faibles densités. C : L'application d'un filtre passe-bas laisse apparaître la PEI alors que tout le reste du signal disparaît.

La procédure est la suivante. L'utilisateur importe un enregistrement EEG à partir de la barre des menus. Le signal s'affiche sur 6 canaux et 10 secondes par défaut, mais ces paramètres peuvent être modifiés interactivement via l'espace des options situé à gauche de la fenêtre principale. Lorsque le signal EEG est chargé, l'activité cérébrale défile comme sur une vidéo-EEG, en direct ou à vitesse variable en fonction des paramètres sélectionnés. L'utilisateur peut choisir d'appliquer un noyau convolutif au signal EEG, dont il peut modifier la taille (x, y), la forme (carré, rectangulaire, circulaire, personnalisée, etc.) et le type (gaussien, convergeant, divergeant, personnalisé, etc.), comme illustré en figure 34.A. Après la sélection du noyau, un nouveau panneau apparaît à droite de la fenêtre (figure 34.B). Le signal sur chaque ligne correspond à l'application de la CKDE aux 500 dernières millisecondes (en jaune sur l'image) du signal EEG brut qui défile dans le panneau central. Chaque ligne, c'est-à-dire chaque canal du signal EEG, est gérée par un *thread* unique ce qui permet d'appliquer des transformations individuelles à chacune. L'utilisateur peut mettre le défilement en pause et redémarrer à tout moment, gérer les options de grossissement sur le signal ou sur l'image, changer les échelles de couleur ou appliquer un filtre pour faire ressortir les PEIs (le panneau de droite restera noir tant qu'aucune PEI n'est présente). L'utilisateur peut choisir d'initier une procédure de détection automatique des PEIs sur l'ensemble d'un enregistrement EEG, auquel cas l'affichage du défilement s'arrête pour ne pas ralentir inutilement les calculs. La localisation spatiale et temporelle des événements détectés est sauvegardée dans un fichier qui peut être consulté par l'utilisateur à la fin du processus de détection.

de notre équipe, puisque son cas avait été étudié au cours de précédents protocoles de recherches (Despouy et al., 2019) où son activité cérébrale avait été précisément analysée et annotée. L'emplacement spatial et temporel des PEIs pouvait donc être connu à l'avance. L'enregistrement utilisé comportait 109 macro-canaux intracérébraux échantillonnés à 2048 Hz, sous-échantillonnés à 512 Hz. La portion d'enregistrement SEEG considérée était parcourue itérativement par fenêtres temporelles d'une seconde. Les images convoluées mesuraient 512 pixels (dimension horizontale) x 150 pixels (dimension verticale). Un noyau convolutif carré, très simple, de taille 7 x 7 et avec pour toute valeur 9, sauf au centre fixé à 10, était appliqué :

$$Noyau2D = \begin{pmatrix} 9 & \dots & 9 \\ \vdots & 10 & \vdots \\ 9 & \dots & 9 \end{pmatrix}$$

Au total, 15 événements ont été détectés sur la portion de signal analysée. Parmi ces derniers, 13 étaient des PEIs et 2 étaient des fausses alarmes. La totalité des PEIs qui avaient été annotées visuellement ont été détectées, soit une sensibilité (équation 4) de 100% et une précision (équation 3) de 87%. Les fausses alarmes étaient liées à une accumulation de densités résiduelles sur l'image. Ces résidus pouvaient être causés par des oscillations rapides de forte amplitude, durables ou répétées, causant des faibles densités locales dispersées et de ce fait non-affectées par les noyaux convolutifs, donc non-éliminées par le filtre passe-bas (figure 35). La somme de ces densités résiduelles sur toute la surface de l'image pouvait atteindre celle attendue pour une voire plusieurs PEIs. Nous présenterons en discussion des idées pour résoudre ce problème.

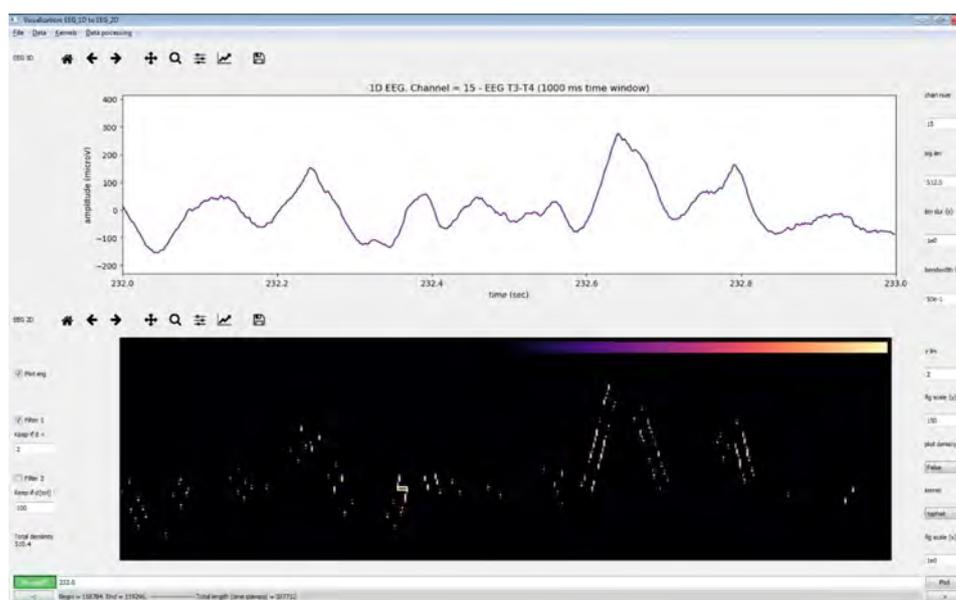


FIGURE 35 – Exemple d'une fausse alarme. Les oscillations brusques dans le signal créent des faibles densités locales ne pouvant pas être éliminées par le filtre passe-bas. La somme absolue de ces densités sur toute la surface de l'image peut atteindre une valeur équivalente ou supérieure à celle d'une PEI.

Le tableau 5 récapitule les résultats et les paramètres utilisés au cours du processus de détection automatique.

Tableau 5 – Résumé des paramètres utilisés pour la CKDE et résultats de la détection automatique.

Paramètres du signal	
Type	SEEG macro
Durée	10 minutes
Fréquence d'échantillonnage	512 Hz
N électrodes intracérébrales	109
Paramètres de l'image	
Taille X	512
Taille Y	150
Paramètres du noyau	
Format	Carré
Taille X	7
Taille Y	7
Résultats de la détection automatique	
Filtre de densité	Passé bas
Nb événements détectés	15
Nb vrais positifs	13
Nb faux positifs	2

5.1.5 Discussion

L'objectif de cette étude était de développer et d'évaluer une nouvelle méthode pour faciliter la visualisation et la détection automatique des PEIs. Les PEIs sont des marqueurs intercritiques importants pour caractériser le réseau épileptogène, en particulier la zone irritative et la zone de propagation, pouvant parfois chevaucher avec la zone épileptogène, qui doit être retirée chirurgicalement. A ce jour, les PEIs sont recherchées manuellement par les neurologues dans le signal EEG-macro brut. Les médecins ne disposent d'aucun outil d'assistance, encore moins automatisé. Les méthodes développées par le passé se sont montrées inefficaces pour plusieurs raisons. D'abord le signal cérébral est extrêmement complexe et bruité. Il est très difficile d'utiliser des algorithmes pour chercher des signaux d'intérêt, que ce soit par des stratégies algébriques ou de reconnaissance de pattern. Ensuite, les PEIs sont des événements visibles à l'oeil nu : le défi consiste donc non-seulement à pouvoir les détecter sans faire trop d'erreur, mais aussi à être concurrentiel par rapport à un expert qui réaliserait la même tâche manuellement. Les méthodes basées sur des seuils d'amplitude sont limitées par le nombre rédhibitoire de fausses alarmes détectées, causées par des activités intenses et transitoires non-pathologiques. Les méthodes basées sur la reconnaissance de patterns souffrent au contraire d'un manque de sensibilité et omettent de nombreux événements dont la morphologie s'éloigne plus ou moins fortement de la requête. Notre approche était basée sur les attributs morphologiques et

dynamique des PEIs, estimés à partir d'une analyse des densités sur l'image convoluée du signal EEG brut. Cette approche n'avait encore jamais été mise en oeuvre à notre connaissance. Nous proposons une liste des avantages de l'approche par CKDE, qui devrait être confirmée au travers d'études plus approfondies dans le futur :

- Contrairement aux techniques classiques de détection automatique basées sur les séries temporelles ou sur leur spectre de puissance, les changements de densités ne sont affectés ni par l'orientation des changements d'amplitude du signal EEG (positifs ou négatifs), ni par des oscillations susceptibles d'artéfacter le spectre fréquentiel.
- Seules les variations d'amplitude brusques sont détectées, ce qui évite la fausse détection d'événements amples et lents non-pathologiques.
- Aucune phase d'entraînement sur une grande quantité de données pré-labélisées n'est nécessaire.
- La représentation du signal sous l'aspect d'images convoluées est très facilement compréhensible pour n'importe quel utilisateur.

5.1.6 Limites et travaux futurs

Cette étude a servi de preuve de concept mais n'a pas encore été validée à grande échelle car des améliorations doivent être apportées concernant plusieurs points. D'abord, l'ensemble des paramètres guidant la procédure devraient pouvoir être définis et s'adapter automatiquement en fonction des caractéristiques du signal analysé : taille du noyau 2D, valeur du filtre passe-bas sur l'image, seuil de densités pour détecter une PEI. Jusqu'à présent ces paramètres ont été déterminés empiriquement et hyper-optimisés sur les données d'un patient, sans avoir été généralisés à d'autres. Le calcul des paramètres devrait notamment prendre en considération l'intensité et les variations du bruit de fond. Une fois ces modifications réalisées, la méthode devrait être évaluée sur l'activité EEG de plusieurs patients et à différentes échelles : EEG-macro et EEG-micro des électrodes hybrides en particulier.

Le problème des fausses alarmes liées à l'accumulation de faibles densités résiduelles pourrait être résolu de deux manières. D'abord, l'opération itérative de segmentation du signal EEG en fenêtres d'une seconde pourrait être modifiée en réduisant la taille des fenêtres temporelles jusqu'à 300 ms ou moins. Ces fausses alarmes sont causées par des anomalies discrètes, mais qui sur une grande surface peuvent représenter une somme importante de densités. Au contraire, les PEIs sont caractérisées par une somme importante de densités sur une faible surface (temporelle). La seconde possibilité serait, sans modifier la fenêtre temporelle d'intérêt voire en l'augmentant, de fragmenter a posteriori les images convoluées pour estimer l'importance des densité par unités de temps. Le problème si on s'intéresse à des fenêtres temporelles plus longues c'est que la définition de la ligne de base, donc des paramètres comme les seuils, est plus compliquée à réaliser car le signal EEG renferme potentiellement différents types d'événements, parfois très

amples, et donc davantage de variabilité.

5.1.7 Conclusion

L'idée d'appliquer des techniques de traitement de l'image à des séries temporelles, donc des signaux 1D, était de profiter des avancées qui ont été faites dans le secteur ces dernières années. Néanmoins, les noyaux convolutifs utilisés dans notre étude et le post-traitement de l'image n'étaient pas très complexes. En réalité, cette technique n'a peut-être pas vocation à être utilisée seule mais pourrait s'associer à d'autres méthodes pour en améliorer le potentiel. Par exemple, les densités pourraient être utilisées comme paramètre d'entrée dans un modèle linéaire ou un réseau de neurones.

Si la CKDE montre des résultats potentiellement intéressants pour détecter les PEIs, elle pourrait souffrir de difficultés importantes pour se généraliser à d'autres types d'événements plus pertinents pour localiser la ZE : les fast ripples (FRs). Pour cette raison, nous avons construit un autre détecteur automatique pour spécifiquement dédié à ces biomarqueurs. Ce nouvel outil n'est pas sans lien avec la CKDE, ou plutôt avec la convolution en général, dans le sens où il fait appel à un réseau de neurones convolutif appliqué à des images qui cette fois sont des scalogrammes.

5.2 Etude 2 : Détection automatique de Fast Ripples

La recherche manuelle des fast ripples (FRs) est une activité pénible et chronophage. Lorsque les enregistrements sont réalisés avec des électrodes hybrides, l'opération est encore plus complexe. J.C., médecin épiléptologue expert en électrophysiologie au CHU Purpan de Toulouse, a besoin de 3 jours consécutifs pour analyser une heure de signal sur quatre électrodes hybrides. Comme les médecins ne disposent d'aucun outil efficace pour les aider, la détection manuelle des FRs en clinique dans l'objectif de guider la chirurgie paraît à cette heure totalement inconcevable (Zelmann et al., 2009; Migliorelli et al., 2020).

Nous proposons une approche écologique de détection automatique des FRs en trois étapes visant à imiter la procédure visuelle d'inspection du signal par un expert médical. La première étape exploite la capacité de traitement des images d'un réseau de neurones convolutif (CNN) entraîné à détecter la trace des FRs sur les scalogrammes. Lorsqu'un FR est détecté par le réseau, la seconde étape s'applique pour vérifier le résultat en sortie du CNN et éliminer les fausses alarmes (FAs). Cette procédure met en jeu différentes techniques d'analyses quantitatives du signal filtré et de son enveloppe. Plusieurs paramètres du *potentiel FR* sont calculés : sa durée, son amplitude et le nombre d'oscillations qui le composent. Notre méthode a été développée pour fonctionner sur de grandes quantités de données brutes, mêmes bruitées, aux échelles EEG-macro et EEG-micro, ce qui n'a encore jamais été réalisé. La double particularité multiétape, multiéchelle de cette procédure permet de détecter d'importantes quantités de FRs sans qu'un nombre rédhibitoire de FAs ne contamine les résultats. Des interprétations peuvent alors être réalisées simplement et rapidement puisque l'algorithme copie le fonctionnement de l'expert humain. Avec les FRs comme nouvel élément pour formuler les hypothèses cliniques et localiser la zone épiléptogène (ZE), l'acte chirurgical pourrait être à la fois plus efficace et beaucoup plus rapide. Pour mieux comprendre comment notre méthode copie celle du médecin, nous présentons les étapes d'analyses que ce dernier met en oeuvre pour réaliser l'opération.

5.2.1 Analyse de la tâche de l'épiléptologue

La détection manuelle des FRs implique plusieurs modes d'analyse que l'on pourrait classer en trois étapes ou trois niveaux :

- l'étude des scalogrammes pour voir efficacement et rapidement la trace des FRs dans l'espace temps-fréquence,
- l'étude du signal filtré pour vérifier la conformité du potentiel FR vis à vis des éléments de définition,
- la synthèse épistémologique où l'expert rassemble ses connaissances et les indices disponibles pour évaluer la pertinence du résultat et en faire une interprétation.

La tâche est énorme : analyser plus d'une centaine de canaux EEG sur plusieurs minutes ou heures d'enregistrements. La représentation multiple des signaux EEG prend beaucoup d'espace

à l'écran et les FRs sont très courts et discrets. La visualisation s'opère donc sur 3 à 6 canaux simultanément au maximum et par portions de 400 à 600 ms. Si l'on considère seulement une heure d'activité sur des électrodes hybrides, l'agent doit analyser plus de 200 000 figures. Or plus de 200 heures d'enregistrement sont disponibles par patient. La tâche étant irréalisable pour de longues durées, les sessions sont analysées par portion de dix minutes à une heure au maximum.

5.2.1.1 Etape 1 : l'expert analyse les scalogrammes La première étape de détection se base sur l'aspect visuel des scalogrammes, qui sont les représentations les plus discriminantes quand on recherche des FRs. Pour optimiser sa tâche de détection manuelle, l'agent navigue dans le signal par courtes fenêtres glissantes (<0,5 sec) jusqu'à ce qu'une trace sur l'image attire son attention. Nous avons illustré l'aspect caractéristique des FRs sur les scalogrammes en figure 24, avec une tâche isolée entre 200 et 600 Hz, plutôt uniforme mais pas toujours, souvent peu étendue. Lorsqu'un scalogramme semble évoquer la présence d'un FR, une seconde étape d'analyse s'amorce.

5.2.1.2 Etape 2 : l'expert analyse le signal temporel Comme les événements pris en charge par cette seconde étape doivent avoir validés la première, la quantité de signaux devant être analysée est largement réduite. Nous sommes ici sur le signal filtré, où l'expert porte son regard sur la portion temporelle concernée par la tâche sur le scalogramme, pour vérifier les caractéristiques oscillatoire du FR *candidat*. Plusieurs éléments sont alors contrôlés : l'amplitude doit dépasser deux fois celle du bruit du fond et l'oscillation doit contenir au minimum 4 pics (correspondant à une durée d'au minimum 6,7 ms, soit 4 oscillations à 600 Hz). Si un événement répond aux critères précédents il s'agit probablement d'un FR. A ce moment-là, une troisième et dernière étape d'analyse entre en jeu pour décider du statut final de l'événement.

5.2.1.3 Etape 3 : l'expert réalise une synthèse épistémologique L'expert met en jeu l'ensemble de ses connaissances générales et spécifiques à propos de l'EEG en cours d'étude (activité sur les canaux adjacents, événements passés et futurs...) et des caractéristiques du patient (type d'épilepsie, sémiologie...), pour valider le statut de l'événement : FR, oui ou non. Dans certains cas, la réponse n'est pas évidente. L'organisation en tétrodes de nos micro-électrodes peut être utilisée pour augmenter la confiance dans le résultat à cette échelle. Un FR enregistré peut en effet montrer une activité comparable sur les 4 micro-contacts qui la composent, ou une dynamique spatiotemporelle particulière à très courte portée. Si le FR est plutôt de forte amplitude, il pourra peut-être s'observer également sur les tétrodes adjacentes ou sur les macro-canaux environnants.

Pour que les FRs puissent être utilisés en pratique, ils doivent être détectés massivement et rapidement. Ce résultat ne peut être obtenu que grâce à l'aide d'outils de détection automatique.

Les outils doivent être précis, sensibles, et retourner un résultat facilement compréhensible par les utilisateurs, en particulier les médecins qui doivent pouvoir justifier des choix thérapeutiques qu'ils font.

5.2.2 Notre méthode

La méthode que nous avons développée respecte un haut niveau d'exigence vis-à-vis des étapes réalisées par l'expert médical. Puisqu'il réalise la tâche avec un très haut niveau de performance, sa contrainte étant surtout le coût temporel, nous avons cherché à l'imiter. L'approche artificielle que nous proposons surpasse l'approche biologique grâce au fait que ses ressources attentionnelles et en énergie sont illimitées, contrairement à celles de l'agent humain. La figure 36 illustre les parallèles et la convergence entre la procédure de l'épileptologue et la nôtre.

5.2.3 Notre outil : Ladybird

Ladybird est un logiciel développé dans le cadre de ce travail de thèse. Il offre un environnement dédié à la visualisation et à la détection automatique des FRs. La figure 37 montre un exemple d'affichage et d'utilisation où l'agent consulte des résultats. La section 9.1 fait l'objet d'une description détaillée de Ladybird.

5.2.4 Détection automatique

5.2.4.1 Pré-traitement des données Aucune procédure de pré-traitement n'est nécessaire avant d'initier une séquence de détection automatique à l'échelle EEG-macro. A l'échelle EEG-micro, la seule opération de pré-traitement est réalisée automatiquement. Elle consiste à effectuer la moyenne des signaux enregistrés sur les quatre micro-électrodes d'une même tétrode (figures 38.B et 38.C). Cette opération est optionnelle, mais conseillée pour le moment car nous n'avons pas encore suffisamment de recul pour analyser la micro-dynamique des événements enregistrés à cette échelle. Ignorer l'opération de moyennage n'aura pas d'impact négatif sur la performance du détecteur, il risque simplement de détecter quatre fois les mêmes événements ce qui ne représente, pour le moment, aucun réel intérêt. De plus, cette opération n'empêche pas l'utilisateur de consulter le signal d'origine non-moyenné pour étudier les détails sur chaque brin de la tétrode, ce qui peut être réalisé très simplement grâce à l'interface graphique (GUI) de Ladybird.

5.2.4.2 Etape 1 : Le réseau analyse les scalogrammes

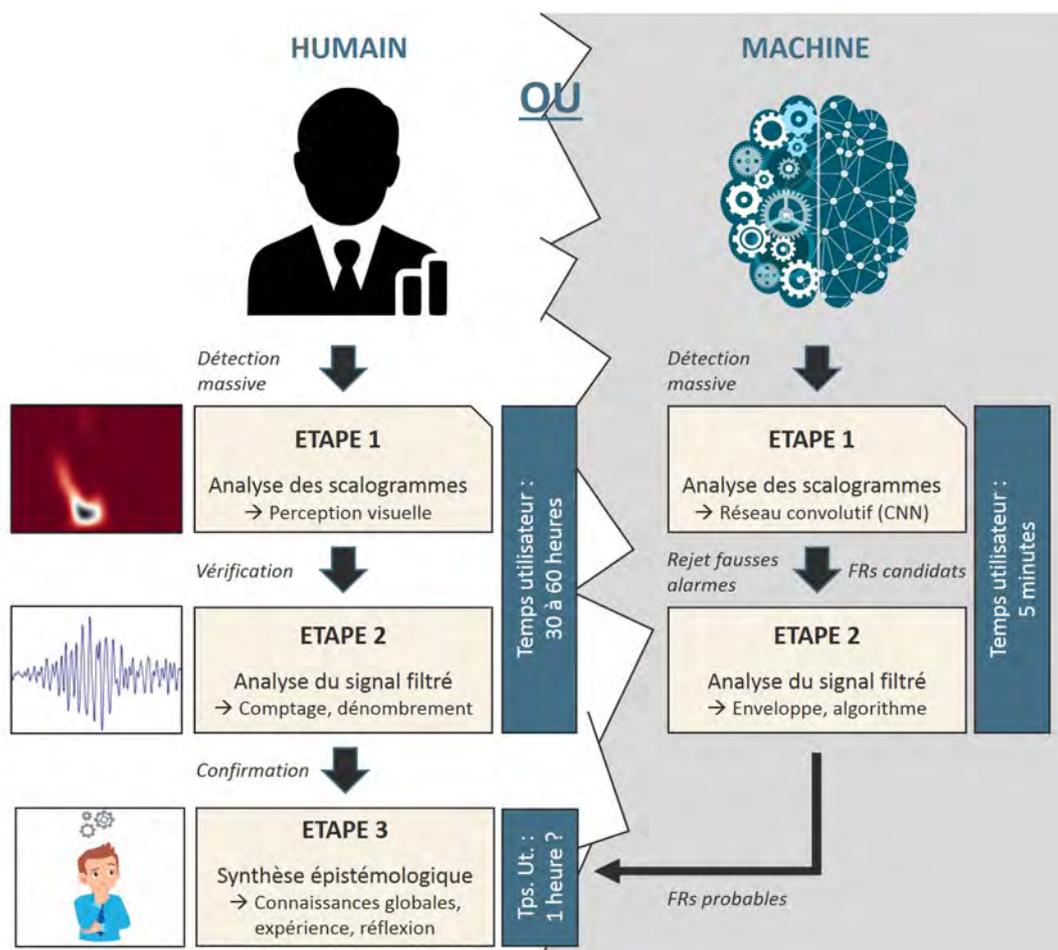


FIGURE 36 – Comparaison de la procédure de détection des FRs entre un expert médical et une machine. Les deux premières étapes sont les mêmes et utilisent des attributs identiques. Etape 1 : l'expert utilise son système visuel et sa capacité à détecter des patterns pour analyser les scalogrammes. La machine utilise un réseau de neurones convolutif, conçu pour imiter ce système. Etape 2 : l'expert analyse le signal filtré au travers de ses capacités de dénombrement, de comptage et de comparaison à des normes. La machine fait de même, en utilisant les mêmes indices et les mêmes normes. Etape 3 : Les deux procédures convergent vers l'expert qui est le seul à pouvoir prendre une décision finale. Cette dernière étape est très peu chronophage, elle peut être réalisée rapidement mais nécessite beaucoup d'expérience. Le temps à fournir par l'agent, humain ou artificiel, à chaque étape ou groupe d'étapes, a été estimé pour 1 heure d'enregistrement chez un patient implanté avec des électrodes hybrides. Tps. Ut. = temps utilisateur.

Entraînement du modèle L'entraînement du CNN a pu être réalisé grâce aux bases de données décrites en sections 4.3.1 et 4.3.2, contenant respectivement 4 954 FRs et 8 575 non-FRs. Les scalogrammes étaient obtenus par transformation en ondelettes continues et normalisés par un z -score H_0 (Z_{H_0}) afin de renforcer le ratio signal sur bruit (SNR) des FRs sur les images. La couche de sortie du réseau était binaire. L'événement proposé en entrée pouvait donc être soit un FR, soit autre chose (non-FR). La figure 39 montre quelques exemples d'événements appartenant à ces deux catégories, utilisées pour entraîner le modèle. Les images ont une taille d'origine de 100 (fréquences) \times 2000 pixels (pas de temps). Leur taille a été réduite à 50 \times 500 pixels pour faciliter et accélérer l'entraînement du modèle, sans que cela n'altère

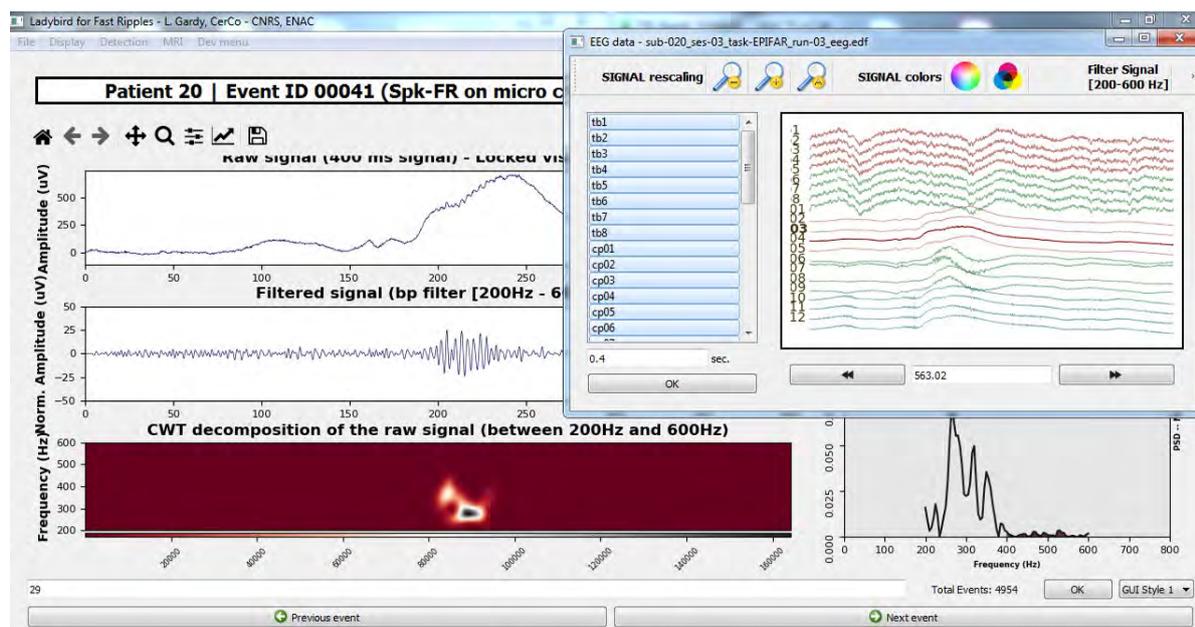


FIGURE 37 – Exemple de visualisation d'un micro-FR détecté automatiquement avec Ladybird. La fenêtre principale, en plein écran au second plan, montre une portion de 400 ms d'activité EEG contenant un FR selon plusieurs représentations : le signal brut (en haut), le signal filtré (au milieu), le scalogramme (en bas) et la densité spectrale de puissance (PSD, à droite, légèrement cachée). Une seconde fenêtre, au premier plan, permet de situer l'événement détecté dans son contexte. Comme il s'agit d'un événement détecté à l'échelle EEG-micro, les quatre tracés d'une même tétrode sont affichés avec une couleur identique pour faciliter l'interprétation. L'utilisateur peut naviguer librement dans les événements détectés à partir de la fenêtre principale, ou naviguer dans le signal EEG spatio-temporellement co-localisé. Toutes les opérations sont interactives et interconnectées, lorsqu'un élément change, les autres s'actualisent.

significativement la qualité des images.

Le CNN a été entraîné sur 15 époques (epochs) avec un taux d'apprentissage (learning rate) de 0,001. La taille de lot (batch size) était fixée à 64, les couches cachées étaient activées par une fonction ReLu et la couche de sortie par une fonction sigmoïde. Plus de détails sur les paramètres du modèle sont proposés en tableau 12, en annexes. Nous avons procédé à une étape d'augmentation des données avant l'entraînement pour la catégorie des FRs, créant ainsi 3 000 nouveaux FRs. Ce sont des copies des événements d'origine ayant subi une translation horizontale pouvant aller jusqu'à 35° sur la droite ou sur la gauche de l'image, pour faciliter la généralisation du modèle avec des exemples excentrés. La base d'entraînement contenait 13 703 événements (FRs : 6 846 ; non-FRs : 6 857), la base de validation de 1 713 événements (FRs : 840 ; non-FRs : 868), et la base de test de 1 713 événements également (FRs : 840 ; non-FRs : 868). Une représentation graphique du processus d'entraînement du modèle et de son architecture est proposée en figure 40. La figure 40.D a été réalisée en utilisant Net2Vis, un outil en ligne libre de droits développé par Bäuerle et collaborateurs (Bauerle et al., 2021), prenant en entrée la portion de code utilisée pour entraîner le modèle.

Le modèle a été entraîné par l'intermédiaire de l'API Keras pour tensorflow 2.1.0 sur Python

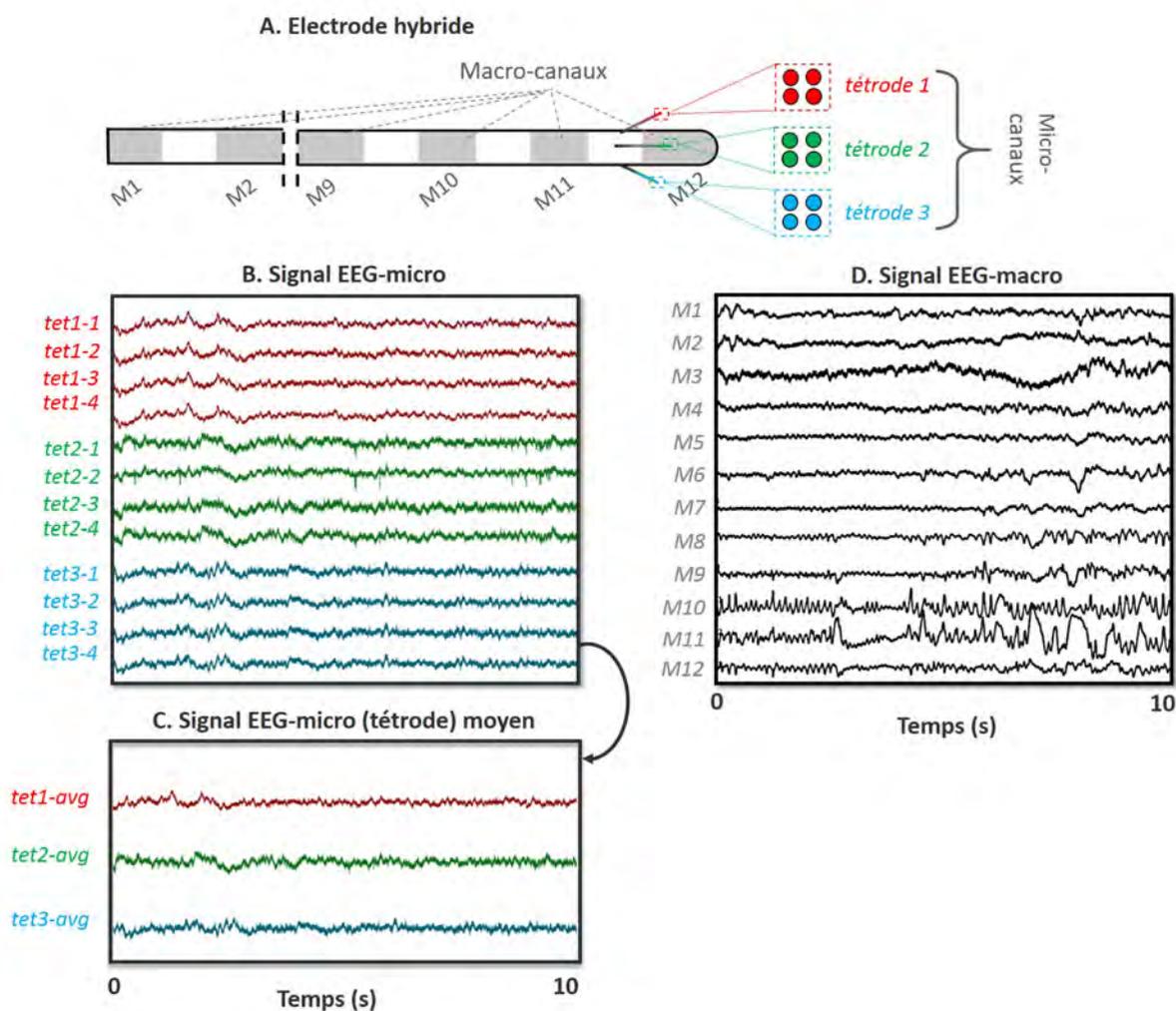


FIGURE 38 – A : Electrode hybride constituée de macro-canaux d'enregistrements (plots gris) et de trois tétrodes localisées entre les deux derniers macro-canaux. B : Signal EEG-micro des quatre micro-électrodes de chaque tétrode. C : Moyenne des signaux des quatre micro-électrodes de chaque tétrode. D : signal EEG-macro.

3.7. Son architecture comptait 3 couches convolutives, 3 couches de max pooling, une couche de dropout, une couche d'aplatissement et 3 couches complètement connectées. Toutes les opérations ont été réalisées avec un processeur Intel (R) Core (TM) i7-6820HQ; de 2,70 GHz, une mémoire vive (RAM) de 32 GB, et un système d'exploitation Windows 7 Pro 64-bit.

Utilisation du modèle entraîné Une fois entraîné, le modèle est utilisé pour chercher des FRs dans une séquence complète d'enregistrements en SEEG. Tout comme l'expert humain, l'algorithme analyse les scalogrammes entre 200 et 600 Hz, par fenêtres glissantes de 400 ms. Un recouvrement de 20 ms est appliqué pour éviter l'omission de FRs qui seraient situés à cheval entre deux fenêtres. Si l'événement est classé dans la catégorie FR, il prend le statut de *FR candidat* et la seconde étape du processus de détection s'applique pour rejeter les fausses alarmes.

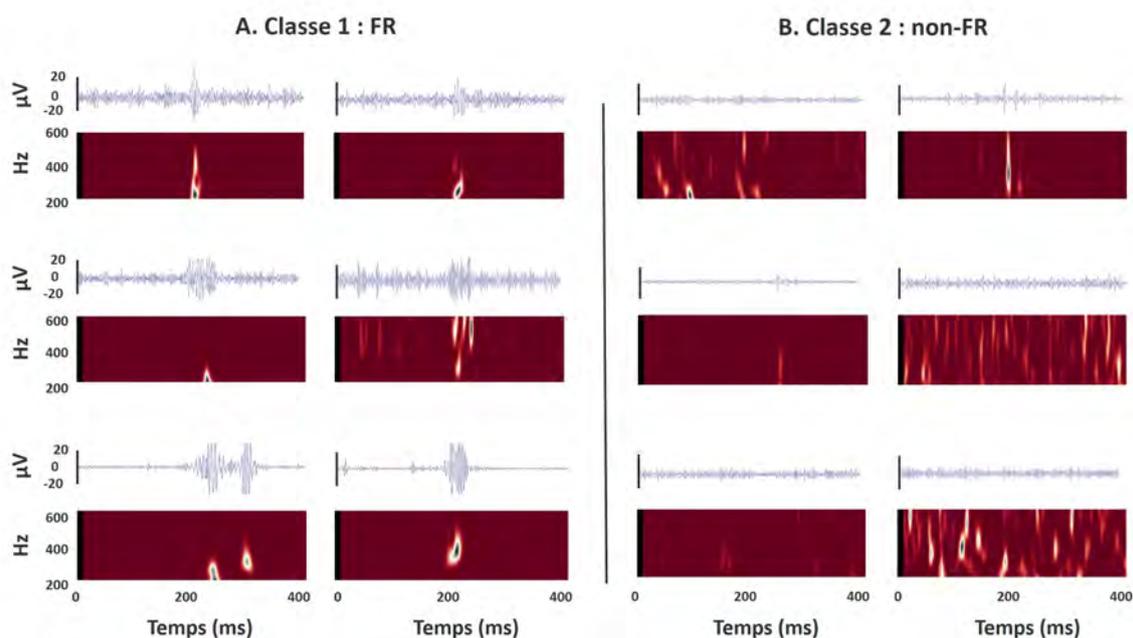


FIGURE 39 – Le réseau de neurones artificiels est entraîné sur les scalogrammes appartenant à deux catégories : FR ou non-FR. Le signal filtré (200-600 Hz) est représenté pour faciliter la compréhension, mais n'est pas traité par le réseau à ce stade. Le signal filtré sera en revanche analysé à l'étape 2.

5.2.4.3 Etape 2 : Le réseau analyse le signal temporel Un FR est forcément visible sur le scalogramme, mais le scalogramme seul est insuffisant pour assurer qu'une trace, même si elle y ressemble, est absolument un FR. C'est pourquoi d'autres indices doivent s'ajouter à la prise de décision. Tout comme un expert humain, l'algorithme procède à cette étape de vérification en mesurant le nombre d'oscillations du FR candidat et son amplitude.

$$Z_{env} = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \chi_i - \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \psi_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(\psi_i - \psi)^2}{n-1}}} \quad (6)$$

Le nombre d'oscillations (appelons-le N_{osc}) est estimé en utilisant une fonction de détection des pics. Le critère d'amplitude est évalué à partir de l'enveloppe d'Hilbert, en calculant un Z-score (Z_{env}) d'amplitude entre la valeur moyenne d'une portion d'intérêt (appelons-la χ) et celle de tout le reste de l'enveloppe (appelons-la ψ). Les valeurs appartenant à χ doivent répondre à deux critères : être situées au-delà du 97,5^{ème} percentile de l'enveloppe et être comprises dans un groupe de points séparés par moins de 2 ms et dont la durée totale (du groupe de points) doit excéder une durée que nous appellerons D_{min} . Sachant que N_{osc} doit être au minimum 4, D_{min} peut être calculé en utilisant le mode spectral (appelons-le λ) de l'oscillation comme ceci : $D_{min} = \frac{4}{\lambda} \times 1000$ soit 6,7 ms pour un λ à 600 Hz et 20 ms pour un λ à 200 Hz, par exemple. L'équation 10 exprime le calcul du Z-score d'amplitude. La portion d'enveloppe en orange sur la figure 41.B illustre un groupe de valeurs χ répondant aux critères de durée et de nombre

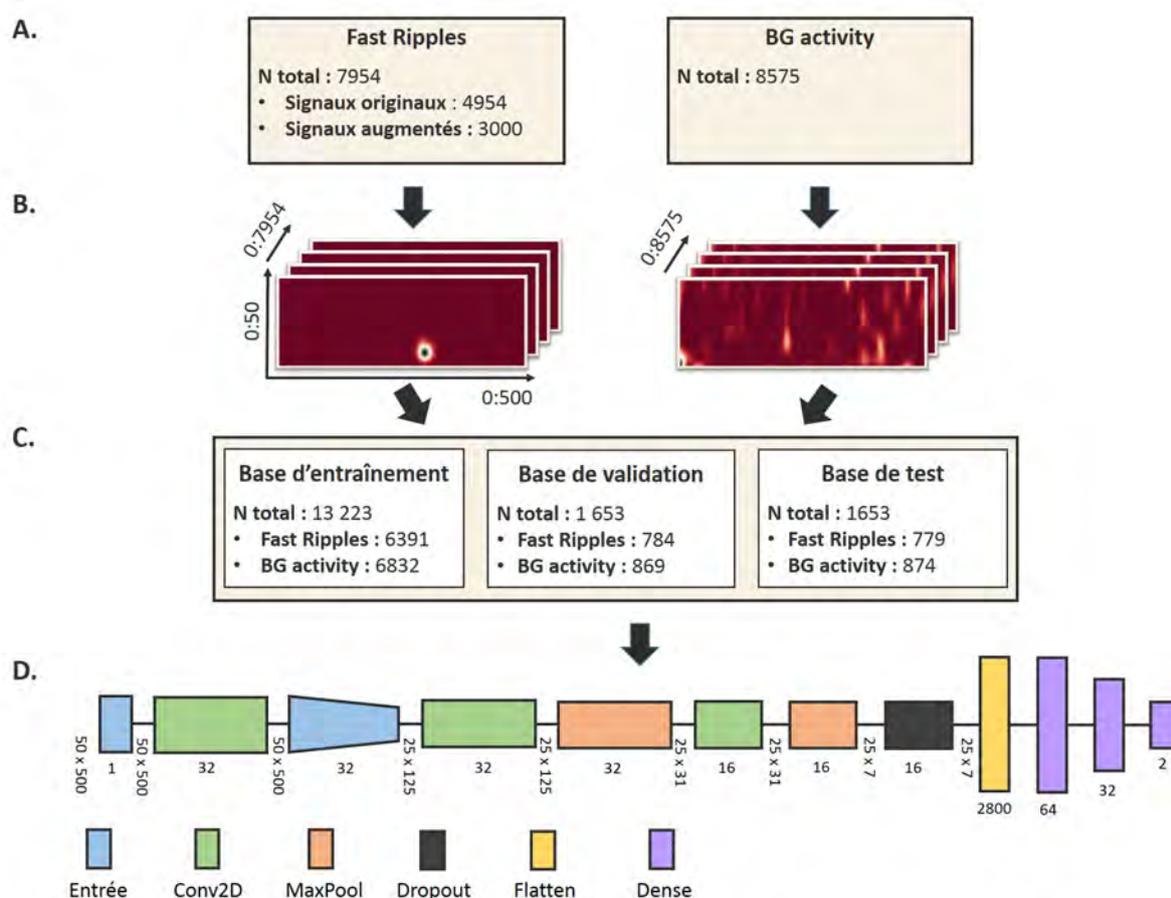
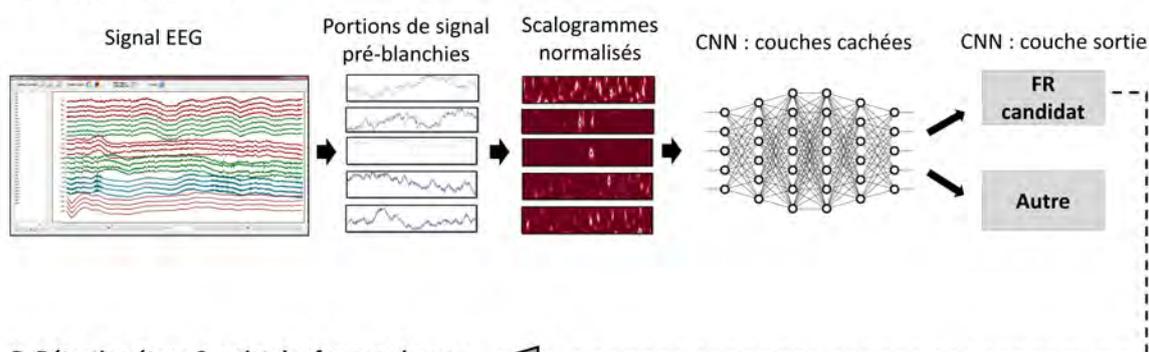


FIGURE 40 – Processus d'entraînement et architecture du modèle. A : Les bases de données FRs et BG-activity (non-FRs) sont importées (sections 4.3.1 et 4.3.2). B : Chaque événement est transformé en scalogramme normalisé et redimensionné. Pour la catégorie FRs, 3 000 événements sont dupliqués et décalés horizontalement pour faciliter la généralisation du modèle par ajout d'exemples excentrés. C : Les images sont séparées en bases d'entraînement, de validation et de test. D : Le modèle est entraîné et testé. Une légende en bas de la figure explique la nature des différentes couches du réseau de neurones artificiels.

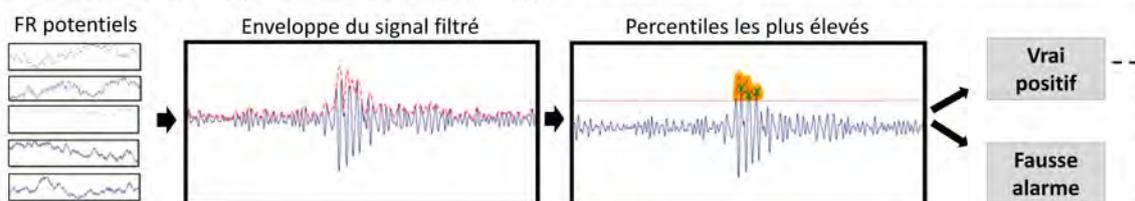
d'oscillations. Cette oscillation valide la seconde étape et peut ainsi passer à la troisième et dernière.

5.2.4.4 Etape 3 : Le réseau rend la main à l'utilisateur Comme illustré en figure 36 et expliqué précédemment, cette étape de convergence consiste à rendre la main à l'utilisateur pour une validation finale. Grâce au GUI de Ladybird, l'expert peut consulter un résumé statistique ou chaque événement détecté individuellement pour rejeter les FAs restantes ou affiner les annotations si nécessaire (figure 41.C).

A. Détection étape 1 : CNN



B. Détection étape 2 : rejet des fausses alarmes



C. Détection étape 3 : Synthèse épistémologique avec Ladybird et résultats

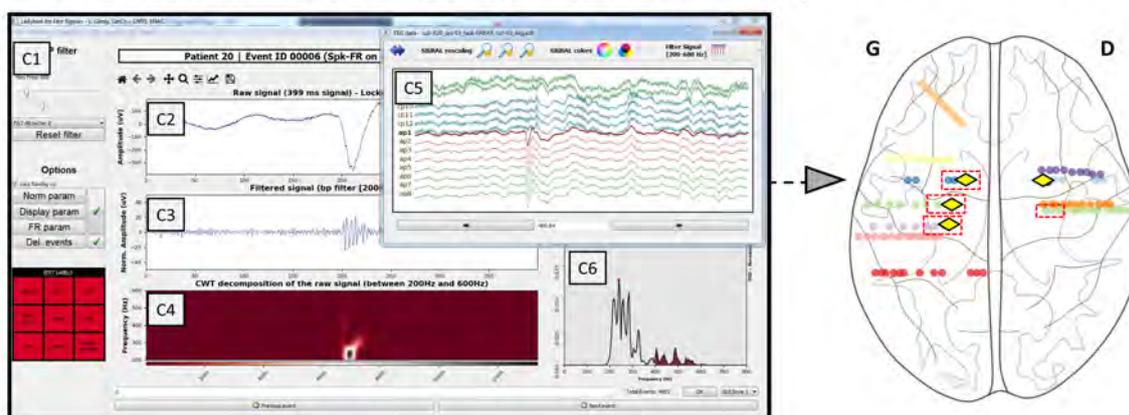


FIGURE 41 – Résumé du processus de détection automatique. A : représentation schématique de l'étape 1 de détection automatique par CNN. B : représentation schématique de l'étape 2, basée sur l'enveloppe d'Hilbert. C : Interface graphique permettant à l'utilisateur de vérifier les résultats en sortie de la détection et de modifier leur label (FR, artefact, etc.). C1 : Barre d'outils dont l'utilisateur peut se servir pour modifier des paramètres ou modifier le label de l'événement en cours. C2 : signal brut dans une fenêtre de 400 ms. C3 : signal filtré (200-600 Hz) dans une fenêtre de 400 ms. C4 : Scalogramme dans une fenêtre de 400 ms. C5 : Fenêtre additionnelle synchronisée dans le temps, montrant le signal brut ou filtré des contacts adjacents. La taille de la fenêtre temporelle peut être ajustée par l'utilisateur. C6 : Représentation graphique de la densité de puissances spectrales, calculée sur le signal filtré (C3). D : représentation graphique des résultats de la détection sur la coupe axiale d'un cerveau.

5.2.5 Evaluation du détecteur : les données utilisées

Dans une étude publiée en 2020, Remakanthakurup et collaborateurs (Remakanthakurup Sindhu et al., 2020) ont répertorié les tendances dans l'utilisation d'algorithmes automatiques pour la

détection d'oscillations à hautes fréquences associées à l'épilepsie. Pour maximiser la reproductibilité et la compréhension des résultats, ils suggèrent un guide de validation multiétape des détecteurs automatiques. Pour suivre leurs recommandations, nous avons évalué notre méthode de trois manières différentes :

1. D'abord, sur des données simulées ayant déjà été utilisées dans d'autres études, afin de comparer nos résultats aux leurs dans un environnement similaires.
2. Ensuite, nous avons comparé les résultats obtenus par détection automatique à ceux obtenus par détection manuelle, sur un véritable jeu de données de courte durée, pour estimer des différences de sensibilité (équation 4) et de précision (équation 3).
3. Enfin, nous avons initié un processus de détection de grande envergure, c'est-à-dire sur les enregistrements de plusieurs patients, aux deux échelles EEG-macro et EEG-micro. Les résultats ont été inspectés manuellement pour estimer une valeur de précision. En revanche, nous ne pouvions pas calculer de valeur de sensibilité car ici le nombre d'omissions (faux négatifs) est inconnu.

5.2.5.1 Premier jeux de données : données simulées EEG-macro Ces données proviennent d'une publication de référence signée par Roehri et collaborateurs et sont en libre accès (Roehri et al., 2017). Elles ont été utilisées pour évaluer la performance de plusieurs détecteurs, qui ont été rendues accessibles dans le même dépôt en ligne. Ces données de SEEG à l'échelle EEG-macro ont été générées en utilisant les enregistrements, hors sommeil paradoxal, de patients épileptiques suivis pour une investigation pré-chirurgicale. Leur fréquence d'échantillonnage était fixée à 2 048 Hz, avec un filtre anti-recouvrement (anti-aliasing) fixé à un tiers de la fréquence d'échantillonnage, soit 688 Hz. Des marqueurs intercritiques (PEIs, ripples et FRs) simulés ont été intégrés de manière aléatoire dans l'activité SEEG, simulée également, de plusieurs aires cérébrales. Les biomarqueurs utilisés comme référence pour créer ces simulations ont été sélectionnés manuellement par des experts sur un montage bipolaire en utilisant une interface graphique. Les événements étaient insérés dans le signal aléatoirement à hauteur de 3 événements par minute, à une échelle permettant de s'accorder avec l'activité environnante. Ainsi, plusieurs événements peuvent apparaître simultanément (par exemple une PEI co-occurant avec un ripple ou un ripple co-occurant avec un FR). L'enregistrement durait deux minutes et simulait 30 fois le signal de 8 régions cérébrales avec 4 valeurs de SNR pour chacune : 0 dB, 5 dB, 10 dB et 15 dB, pour un total de 960 séries temporelles (ou canaux d'enregistrement) (Migliorelli et al., 2020).

5.2.5.2 Second jeux de données : données réelles EEG-macro et micro Nous avons utilisé 10 minutes d'enregistrements chez 5 patients implantés au CHU de Toulouse avec des électrodes intracérébrales hybrides, participant au protocole EPIFAR (précédemment décrit

en section 4.1.2). La médication des patients était transitoirement arrêtée ou significativement réduite pendant l'hospitalisation afin d'enregistrer des crises. Toutefois, les portions de signal analysées étaient situées à distance des crises d'au minimum deux heures. Les données ont été acquises le matin au cours de sessions d'une heure d'enregistrement pendant laquelle les patients regardaient une série télévisée, sans aucune autre consigne particulière. Au cours de ces sessions, le signal EEG-macro de toutes les électrodes et le signal EEG-micro des électrodes hybrides étaient co-enregistrés, ce qui nous a permis de réaliser des comparaisons intra- et inter-échelles.

5.2.6 Evaluation des performances

Nous avons analysé les labels obtenus en sortie du détecteur ("FR" ou "non-FR") après l'étape 1 et après l'étape 2, puis les avons comparés aux véritables labels fournis avec le jeu de données simulées. Les événements correctement catégorisés comme "FR" par le détecteur automatique étaient considérés comme Vrais Positifs (VP). Les événements correctement catégorisés comme "non-FR" étaient considérés comme Vrais Négatifs (VN). Les événements catégorisés comme "FR" par erreur par le détecteur étaient considérés comme Fausses Alarmes (FA). Les événements catégorisés comme "non-FR" par erreur étaient considérés comme "Omissions" (Om). Nous avons utilisé les mesures de précision (*prec*, équation 3) et de sensibilité (*sens*, équation 4) pour mesurer la performance du détecteur automatique, ainsi que la F_{mesure} (7) qui est une combinaison des valeurs de précision et de sensibilité.

$$F_{mesure} = 2 \times \frac{Prec \times Sens}{Prec + Sens} \quad (7)$$

5.2.7 Résultats

5.2.7.1 Evaluation des FRs détectés sur données simulées Les données simulées contenaient 23 040 FRs. Plus précisément, 5 760 FRs étaient distribués dans chaque condition de SNR (0 dB ; 5 dB ; 10 dB et 15 dB). Parmi ces 23 040 FRs, 13 195 ont été détectés par notre méthode. A l'issue des deux étapes de détection automatique, notre outil Ladybird obtenait de faibles performances à 0 dB (*sens* : 4.8% ; *prec* : 68.3%) ce qui était attendu et espéré car les éléments de définition d'un FR impliquent que son amplitude doit excéder celle du bruit de fond, ce qui n'est pas le cas à 0 dB. La performance s'améliorait nettement à partir de 5 dB (*sens* : 39.6% ; *prec* : 93.2%) et au-delà, où l'amplitude des FRs devient remarquable par rapport à l'activité environnante. La performance atteignait un plateau à 10 dB (*sens* : 77% ; *prec* : 95.6%) et ne montrait pas d'amélioration à 15 dB (*sens* : 80% ; *prec* : 92%), seulement une légère alternance des valeurs de précision et de sensibilité comparativement à 10 dB. Les résultats à chaque étape du traitement (étape 1 : CNN, étape 2 : rejet des FAs) sont détaillés

dans le tableau 6. Le nombre total de FAs chutait de 4 377 après l'étape 1, à 1 746 après l'étape 2 (-60,1%). Le nombre total de vrais positifs chutait de 13 195 après l'étape 1, à 12 495 après l'étape 2 (-5.3%).

Tableau 6 – Performances de Ladybird sur données simulées après l'étape 1 et après l'étape 2. On peut noter une amélioration de la précision au prix d'une diminution de la sensibilité. VP : vrais positifs. Om : omissions. FA : fausses alarmes.

Etape 1. Détection par CNN						
SNR	VP	Om	FA	Sens (%)	Prec (%)	F (%)
0 dB	511	5249	270	9.00	65.4	15.6
5 dB	2859	2901	347	49.6	89.2	63.8
10 dB	4768	992	584	82.8	89.0	85.8
15 dB	5057	703	854	87.8	85.6	86.7
Etape 2. Rejet des fausses alarmes						
SNR	VP	Om	FA	Sens (%)	Prec (%)	F (%)
0 dB	401	5486	127	5.00	68.3	8.90
5 dB	2450	3477	167	39.6	93.2	55.6
10 dB	4638	1326	204	77.0	95.6	85.3
15 dB	5006	1152	398	80.0	92.0	85.6

Comparaison aux autres détecteurs Avec le jeu de données simulées (Roehri et al., 2017), sont disponibles en téléchargement les résultats de 5 autres détecteurs. La publication du détecteur MOSSDET par Lachner et collaborateurs rapporte également des résultats sur le même jeu de données (Lachner-Piza et al., 2020). Nous présentons leurs performances et la nôtre pour chaque valeur de SNR en figure 42 [MOSSDET : (Lachner-Piza et al., 2020), Delphos : (Roehri et al., 2017), HIL : (Crépon et al., 2010), MNI : (Zelmann et al., 2012), SLL : (Gardner et al., 2007), STE : (Staba et al., 2002)]. Notons toutefois que ces détecteurs ont été conçus pour détecter des HFOs en général, y compris des FRs et parfois des PEIs comme Delphos et MOSSDET. Les comparaisons que nous proposons concernent uniquement la catégorie FR. Les détecteurs présentés, à l'exception de Delphos, sont accessibles dans les suites RippleLab (Navarrete et al., 2016) et RippleNet.

Les détecteurs de première génération HIL, STE et MNI montrent des performances relativement mauvaises. MOSSDET, Delphos et SLL sont ceux qui obtiennent les meilleures performances globales (F_{mesure}). En regardant plus en détails, on remarque que MOSSDET et Delphos sont en pratique supérieurs à SLL grâce à un rapport sensibilité / précision plus avantageux. Une forte sensibilité est importante car cela signifie que peu de vrais positifs sont omis, mais une bonne précision est essentielle. En cas de faible précision, le nombre trop important de FAs

peut rendre les résultats trop difficiles ou longs à interpréter. A faible ratio signal sur bruit (0 et 5 dB), le détecteur MOSSDET montre une performance supérieure aux autres ce qui n'est pas forcément un avantage étant donné que nous ne souhaitons pas détecter les événements à des niveaux de puissance et d'amplitude confondus avec l'activité de fond, comme c'est le cas à 0 dB. Les performances de Ladybird équivalent à celles de Delphos en termes de précision et de sensibilité, donc de F_{mesure} , et suit la même amélioration au fur et à mesure que le SNR augmente. Entre l'étape 1 et l'étape 2, Ladybird conserve une F_{mesure} stable mais perd une partie de sa sensibilité au profit d'une meilleure précision. Ce transfert de scores entre sensibilité et précision vise à faciliter la lecture des résultats par l'utilisateur afin que le nombre de FAs à traiter soit moins important.

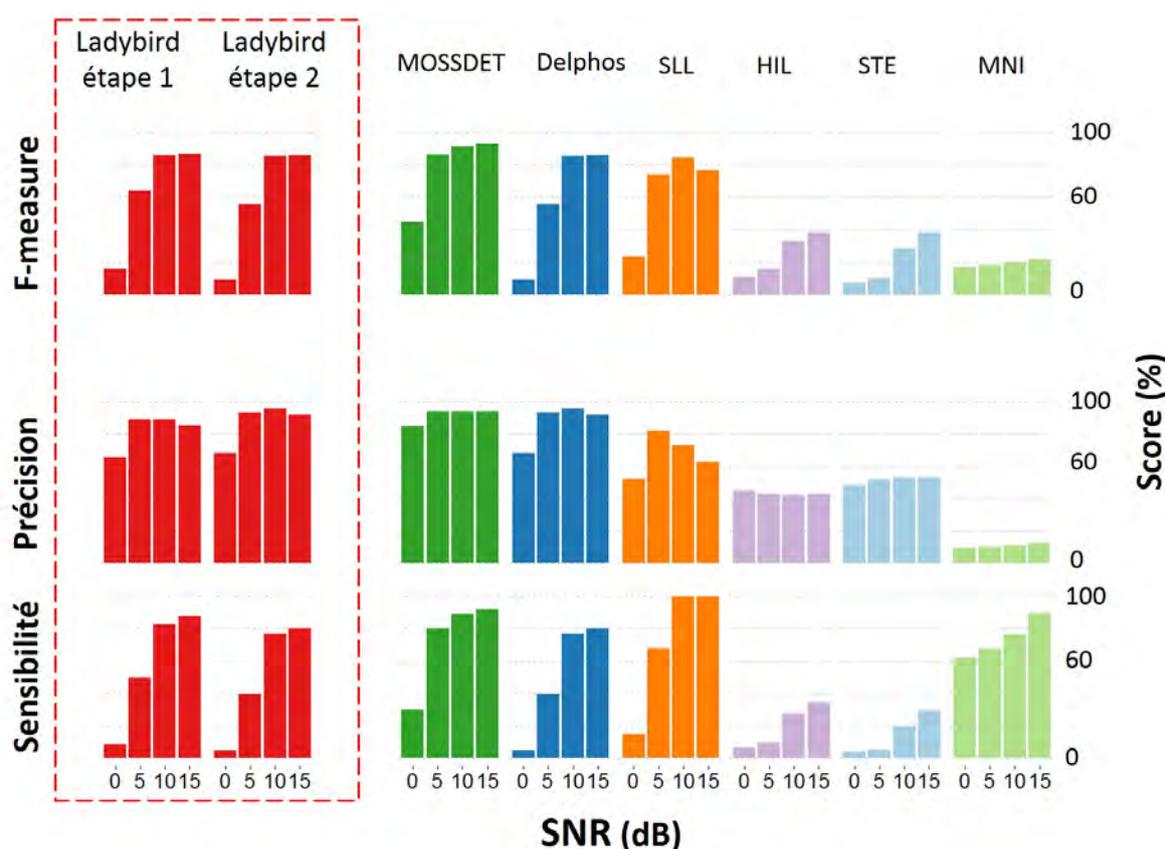


FIGURE 42 – Comparaison de la performance des détecteurs sur données simulées. Ladybird étape 1 correspond à la performance en sortie du CNN. Ladybird étape 2 correspond à la performance après l'étape de rejet des FAs.

5.2.7.2 Détection de FRs sur données réelles La validation sur données simulées étant réalisée et satisfaisante, nous avons évalué notre méthode sur de vraies données. Contrairement aux données simulées qui étaient constituées uniquement d'enregistrements à l'échelle EEG-macro, nos données réelles contenaient des enregistrements aux deux échelles EEG-macro et EEG-micro.

Nous avons analysé 10 minutes de signal sur 532 macro-canaux et 43 tétrodes chez 5 patients (tableau 7), soit 50 minutes multiéchelles au total. Après la première étape de détection, donc en sortie du CNN, nous avons manuellement catégorisés les événements détectés en 5 types : une catégorie pour les vrais positifs et quatre catégories pour les FAs. Cette distinction avait pour objectif (1) de nous aider à comprendre quels types d'événements étaient le plus susceptibles de piéger le CNN et (2) d'évaluer l'efficacité de la seconde étape de détection sur chacune de ces catégories.

Les événements étaient catégorisés de la manière suivante :

- **FR** (VP = vrai positif, figure 43.A) : Evénement que nous cherchons à détecter.
- **FR-like** (FA, figure 43.B) : Evénement semblable à un FR sur le scalogramme et/ou sur le signal temporel filtré et/ou sur le signal temporel brut mais ne pouvant pas être considéré comme tel (par exemple une amplitude trop faible ou un nombre d'oscillations insuffisant). Eliminer ce type de FAs est très difficile sans une intervention humaine car cela nécessite d'avoir une vision et une compréhension globales de la dynamique du signal, parfois même au niveau de ce qui se passe sur les canaux d'enregistrement proches ou distants, avant et pendant la survenue de l'événement considéré.
- **Potentiel d'action** (FA, figure 43.C) : Cette classe n'existe que pour les micro-canaux. A cette échelle, l'activité neuronale unitaire peut être capturée sous forme de potentiels d'action. Ces signaux sont très intenses et brefs, générant une trace sur les scalogrammes parfois proche de celle des FRs, surtout si plusieurs potentiels d'actions se succèdent. L'étape 2 de rejet des FAs est relativement efficace pour éliminer ces événements, à conditions qu'ils ne se présentent pas en rafales.
- **Artefact** (FA, figures 43.D) : Changement d'amplitude anormal, ample et très bref. Ces événements étant souvent très courts et contenant un faible nombre d'oscillations, ils sont facilement éliminés par l'étape 2 du processus de détection.
- **Autre** (FA, figure 43.E) : Portions de signal dans lesquelles aucun événement spécifique ne peut être identifié ou reconnu.

Sources de fausses alarmes après l'étape 1 (sortie du CNN) à l'échelle EEG-macro : La grande majorité des FAs à l'échelle EEG-macro appartenait à la catégorie "autre" (75,6%, voir figure 43.C). La seconde source de FAs (17,2%, voir figure 43.B) provenait des événements de type "FR-like", ne pouvant pas être catégorisés comme des FRs à cause d'une ou plusieurs raisons subtiles : (a) un nombre à peine insuffisant d'oscillations, par exemple 3 oscillations, ou 4 oscillations et plus mais *discontinues*. (b) Une amplitude trop faible. (c) Une ou plusieurs incohérences identifiés lors de l'étape de synthèse épistémologique (étape 3 de la figure 36). Les 7.2% de FAs restantes provenaient d'activités artéfactuelles diverses (figure 43.D).

Sources de fausses alarmes après l'étape 1 (sortie du CNN) à l'échelle EEG-micro : La répartition des FAs à l'échelle EEG-micro était assez comparable à celle observée à l'échelle

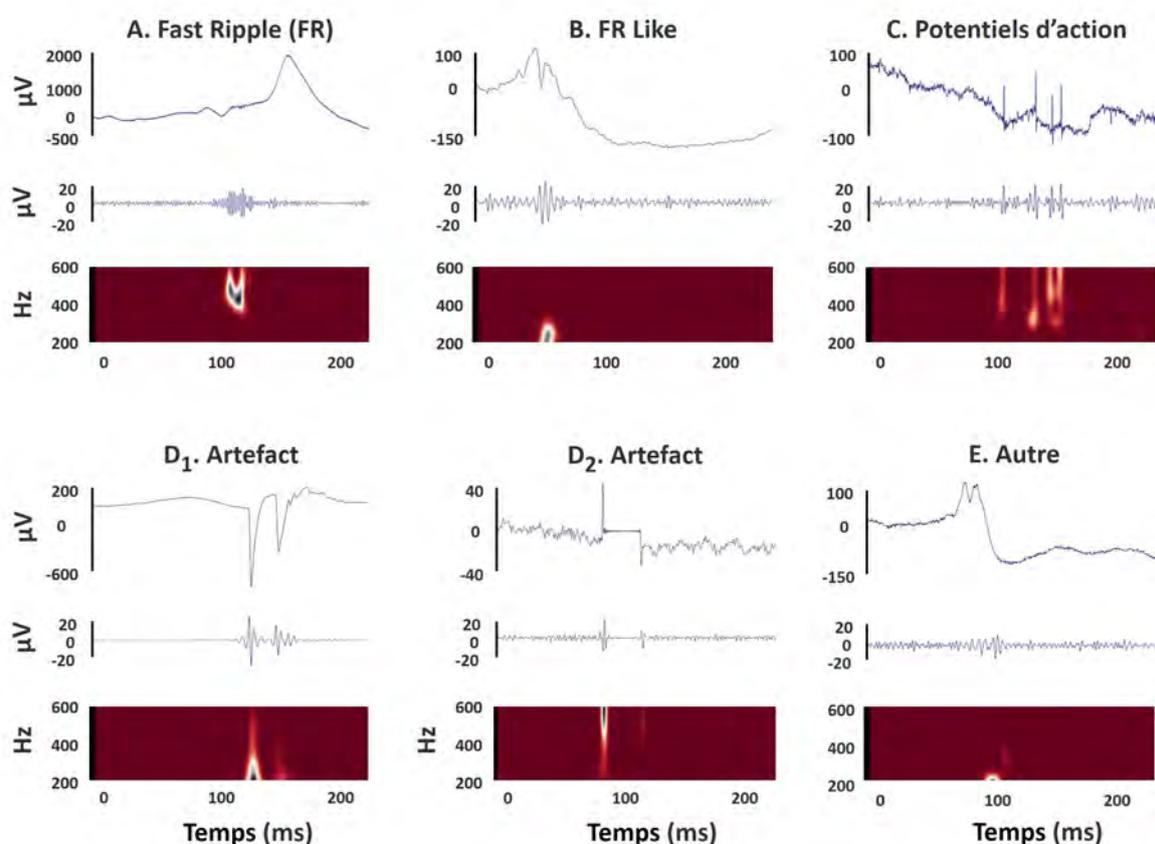


FIGURE 43 – Nous avons catégorisés les événements détectés automatiquement en 5 classes : une pour les vrais positifs (FR) et quatre pour les fausses alarmes (FR-like, potentiel d'action, artefact, autre). Pour chaque ligne triple, en haut : signal brut. Au milieu : signal filtré entre 200 et 600Hz. En bas : scalogramme.

Tableau 7 – Tableau d'implantation des patients. Une électrode hybride est composée de 5 à 18 macro-canaux et de 2 à 3 tétrodes, soit 8 à 12 micro-canaux.

Patients	Nb d'électrodes (dont hybrides)	Nb de macro-canaux	Nb de micro-canaux
<i>Tlse_{A-18}</i>	11 (4)	105	40
<i>Tlse_{B-20}</i>	10 (4)	106	36
<i>Tlse_{C-25}</i>	11 (4)	105	32
<i>Tlse_{D-26}</i>	14 (4)	108	32
<i>Tlse_{E-28}</i>	11 (4)	108	32

EEG-macro, avec une majorité de FAs (64,8%) classées dans la catégorie "autre". Les autres FAs provenaient d'artéfacts (18,4%), de potentiels d'action (15,1%) et d'événements de type FR-like (12,5%).

Tableau 8 – Performance de Ladybird sur données réelles, du service d'épilepsie du CHU de Toulouse (Tlse).

Macro canaux						
Patient ID	Vrais Positifs		Faux Positifs		Precision (%)	
	Etape 1	Etape 2	Etape 1	Etape 2	Etape 1	Etape 2
Tlse_A (18)	687	580	1148	694	37.4	45.5
Tlse_B (20)	12	6	565	209	2.1	2.8
Tlse_C (25)	2	2	579	216	0.3	0.9
Tlse_D (26)	167	130	745	347	18.3	27.3
Tlse_E (28)	56	49	463	180	10.8	21.4

Micro canaux						
Patient ID	Vrais Positifs		Faux Positifs		Precision (%)	
	Etape 1	Etape 2	Etape 1	Etape 2	Etape 1	Etape 2
Tlse_A (18)	421	346	927	450	31.2	43.5
Tlse_B (20)	21	17	335	90	5.9	15.9
Tlse_C (25)	9	6	148	51	5.7	10.5
Tlse_D (26)	191	162	531	205	26.5	44.1
Tlse_E (28)	109	83	337	92	24.4	47.4

Impact de de l'étape 2 de rejet des fausses alarmes 5 687 FAs ont été détectées après l'étape 1 (n macro : 3 405, n micro : 2 282), alors que 1 680 FRs ont été détectés (n macro : 926, n micro : 754), pour une précision de 21,4% à l'échelle EEG-macro et de 24,8% à l'échelle EEG-micro. Après l'étape 2, qui a été spécialement conçue pour rejeter les FAs, il restait 2 567 FAs (n macro : 1 658, n micro : 909), alors que 1 385 FRs étaient conservés (n macro : 770, n micro : 615), pour une précision de 31,7% à l'échelle EEG-macro et de 40,4% à l'échelle EEG-micro (voir équation 3. Parmi les FAs, les artéfacts étaient largement éliminés (total à l'étape 1 : 667 ; total à l'étape 2 : 132). Une grande part des événements appartenant à la catégorie "autre" était également éliminée (total à l'étape 1 : 3 803 ; total à l'étape 2 : 1 736) ; de même que les potentiels d'action sur les micro-canaux (total à l'étape 1 : 345 ; total à l'étape 2 : 51). En revanche et comme nous nous y attendions, seule une petite quantité des événements de type FR-like était éliminée (total à l'étape 1 : 872 ; total à l'étape 2 : 648). Les FRs, donc les vrais positifs, subissent aussi une légère perte au cours du processus (total à l'étape 1 : 1 680 ; total à l'étape 2 : 1 385). Ces résultats sont résumés en figure 44. Le gain en précision, soit la diminution du nombre de FAs, apporté par la seconde étape du processus de détection automatique est loin d'être négligeable, mais il s'accompagne d'une légère perte de sensibilité, soit une augmentation du nombre d'omissions.

Similarités aux échelles EEG-macro et micro Nous observons pour tous les patients une correspondance dans la localisation des FRs détectés aux deux échelles. La majorité des évé-

ments classés comme du bruit par l'expert au moment de la vérification manuelle des résultats étaient enregistrés sur les canaux où de vrais FRs étaient aussi détectés, ce qui suggère que ces événements ne témoignent pas d'activités aléatoires mais sont peut-être d'origine physiopathologique, en lien avec l'activité des FRs. D'autres événements de type bruit de fond, artefacts ou potentiels d'action, surtout à l'échelle EEG-micro, sont largement distribués sur l'ensemble des canaux d'enregistrement.

Performances de détection : Homme versus Machine Nous avons évalué l'impact des biais attentionnels et de la fatigue en comparant les performances d'un agent humain à celle de agent artificiel au cours d'une procédure de détection de FRs sur d'immenses quantités de données. Pour ce faire, nous avons utilisé 10 minutes de signal EEG-micro qui n'ont pas été utilisées pour entraîner le CNN. Ces 10 minutes ont été tirées parmi les 11 heures d'enregistrements hybrides analysés manuellement par notre expert. Après les deux étapes de détection, Ladybird a identifié 44 FRs que nous avons vérifiés et validés. L'expert en avait identifié seulement 8. L'écart entre ces deux performances représente une amélioration de sensibilité de 550% en faveur du détecteur automatique (équation 4). Ce résultat ne signifie pas que le détecteur est meilleur qu'un épiléptologue. Ladybird a d'ailleurs été trompé par 43 FAs, ce qui représente une précision de 51%. Toutefois, notre expert a eu besoin de plusieurs heures pour analyser ces 10 minutes d'activité et de plusieurs semaines pour analyser la totalité des enregistrements, ce qui est un travail extrêmement laborieux, pénible et fatiguant. En revanche, pour vérifier les résultats de l'algorithme et tirer des conclusions cliniques sur cette partie du signal, il a eu besoin d'à peine cinq minutes.

5.2.8 Discussion

La résection chirurgicale des tissus cérébraux associés aux FRs permet de prédire une issue thérapeutique plus favorable pour les patients épileptiques pharmacorésistants (Kuroda et al., 2021; Frauscher et al., 2017; Thomschewski et al., 2019; Nevalainen et al., 2020; Scott et al., 2020; Remakanthakurup Sindhu et al., 2020; Fedele et al., 2016), mais ils sont trop difficiles et longs à détecter manuellement. La création de nouveaux outils ergonomiques et automatisés est indispensable pour envisager une utilisation en clinique de ces biomarqueurs. Mais les FRs sont très discrets et le signal cérébral très bruité, si bien qu'à ce jour il n'existe aucun détecteur automatique suffisamment performant ou consensuel.

Dans cette étude, nous avons présenté un nouveau détecteur multiéchelle en trois étapes. Contrairement aux autres détecteurs, celui-ci est capable de s'adapter à l'échelle EEG-macro et pour la première fois, à l'échelle EEG-micro. Au cours d'une première étape, un CNN reconnaît la trace des FRs sur les scalogrammes. Le signal filtré des FRs candidats est ensuite analysé au cours d'une seconde étape. Enfin, l'expert reprend pour la troisième étape de trie final si

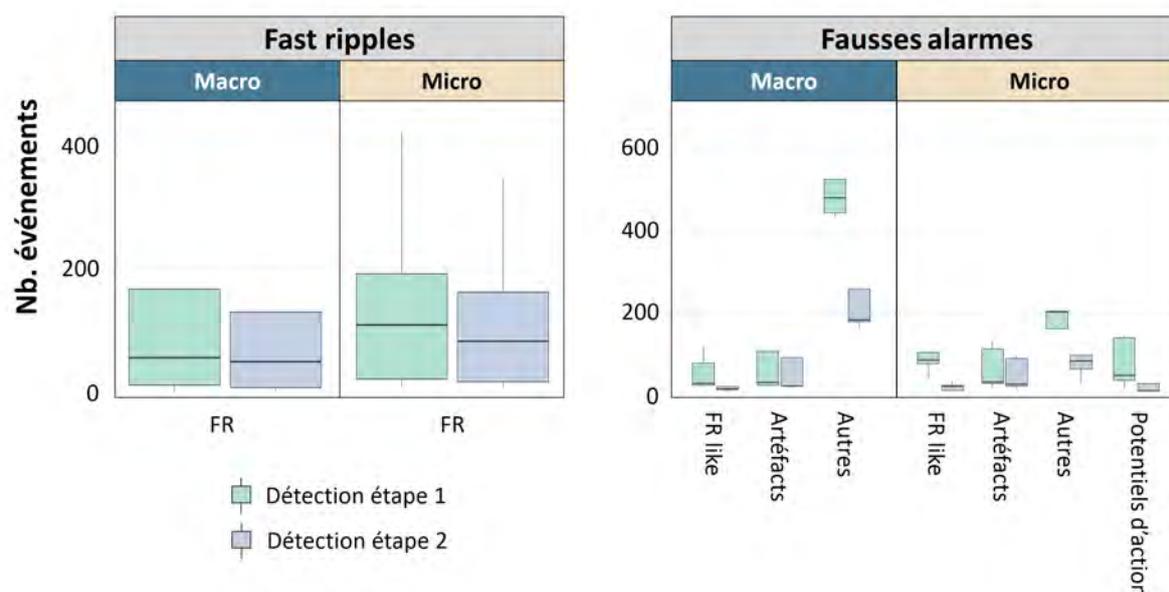


FIGURE 44 – Distribution des événements détectés au cours des deux étapes de détection automatique, aux échelles EEG-macro et EEG-micro. Les résultats ont été manuellement classés dans 4 (EEG-macro) ou 5 (EEG-micro) catégories après inspection visuelle. Chaque boîte à moustache représente le résultat pour cinq patients. L'activité de chaque patient était analysée sur 10 minutes aux deux échelles. Pot. action = potentiels d'action de neurones unitaires.

nécessaire, de synthèse et d'interprétation grâce à une interface utilisateur dédiée. Cette dernière étape est déterminante car elle permet de réintégrer le clinicien au coeur de la procédure. Il peut ainsi examiner les résultats pour une meilleure acceptabilité, modifier le label des événements détectés (FR/non FR) et obtenir une impression clinique des événements physiopathologiques (dans ce cas, les FRs) qui sous-tendent l'épilepsie du patient. Ces aspects de transparence et de visualisation sont essentiels au raisonnement clinique qui se base habituellement sur une lecture manuelle des EEGs pour établir le schéma d'apparition des crises.

Nous avons comparé Ladybird à six autres détecteurs déjà publiés. Ladybird a obtenu des performances équivalentes à celles des meilleurs sur des données EEG-macro simulées. Ladybird s'est aussi montré efficace sur des données réelles à l'échelle EEG-macro, ainsi qu'à l'échelle EEG-micro. Enfin, il s'est montré supérieur à un expert humain, victime de biais attentionnels et de fatigue en condition de détection massive. L'impact des FAs était mineur étant donné qu'elles étaient détectées en quantités raisonnables et que le résultat final était très facilement interprétable avec moins de 100 événements au total à vérifier, grâce à l'interface de Ladybird.

5.2.8.1 Un détecteur spécifique aux signaux pathologiques : les Fast Ripples A ce jour, nous avons identifié 8 détecteurs proposant de détecter automatiquement des oscillations rapides en épilepsie. Cependant, la plupart d'entre eux proposent de détecter des HFOs en général et pas spécifiquement des FRs, qui sont les seules oscillations permettant de circonscrire précisément la ZE (Nevalainen et al., 2020; Frauscher et al., 2017; Thomschewski et al., 2019; Jacobs et al.,

2010; Höller et al., 2015). En effet, ces méthodes associent les oscillations gamma, les ripples et les FRs alors que certaines de ces HFOs peuvent être physiologiques (von Ellenrieder et al., 2017; Jefferys et al., 2012).

De plus, les performances de ces détecteurs sur des données simulées sont déjà trop faibles pour certains (Staba et al., 2002; Crépon et al., 2010; Zelman et al., 2012; Gardner et al., 2007), ce qui rend leur utilisation difficilement justifiable et réalisable en conditions réelles. L'utilisateur devrait trier une trop grande quantité d'événements, entre les HFOs qui ne sont pas des FRs et le nombre dissuasif de FAs liées à des événements non pertinents. D'autres détecteurs, basés sur l'analyse des scalogrammes, proposent de distinguer les FRs d'autres types d'événements et ont une performance plus proche de celle que nous obtenons sur données simulées (Roehri et al., 2017; Lachner-Piza et al., 2020). En conditions réelles, leur performance semble aussi relativement bonne à l'échelle EEG-macro, mais la quantité de données analysées pour l'évaluation est faible et il est parfois nécessaire de procéder à des étapes de pré-traitement. Ces étapes peuvent être très difficile à appliquer par les utilisateurs, surtout quand il s'agit de supprimer des périodes artéfactées, ce qui peut être long et mener à l'omission d'événements sur certains canaux d'enregistrement.

5.2.8.2 Utilisation pionnière d'un CNN pour détecter des FRs Détecter des FRs en utilisant l'apprentissage profond permet d'aborder le problème sous un angle différent et potentiellement plus efficace ou du moins complémentaire aux méthodes passées. Ces algorithmes font efficacement preuve d'une certaine forme de subjectivité et de résilience vis-à-vis de la mauvaise qualité des données d'entrée, y compris pour des scénarios à classes multiples (Zuo et al., 2019; Hagen et al., 2020; Medvedev et al., 2019).

Néanmoins, les quelques détecteurs basés sur cette approche nourrissent leurs réseaux avec des portions de signal temporel, brut ou filtré. Pourtant, les scalogrammes sont beaucoup plus informatifs et discriminants (Donos et al., 2020; Quitadamo et al., 2018; Roehri et al., 2016), si bien que les séries temporelles ne devraient être utilisées que pour réaliser des analyses fines des caractéristiques oscillatoires du signal. Par ailleurs, aucun détecteur même récent n'a été entraîné ou évalué pour s'adapter à un mode d'enregistrement hybride du signal cérébral EEG-macro et micro, qui deviendra probablement le gold standard en épilepsie dans les années à venir.

Nous avons combiné les forces et avantages de trois générations de détecteurs d'oscillations à hautes fréquence, au service de la détection des FRs : ceux basés sur l'analyse des séries temporelles, ceux basés sur l'analyse des scalogrammes et ceux basés sur l'apprentissage profond. A cela, nous avons ajouté deux éléments essentiels : d'abord une approche écologique pour une meilleure performance et une plus grande acceptabilité des résultats par les cliniciens, ensuite une capacité adaptative d'analyses à différentes échelles d'enregistrement EEG. Les résultats que nous obtenons par rapport aux autres détecteurs de référence en EEG-macro situent notre méthode à la tête du classement. Ceux que nous obtenons sur données réelles EEG-macro et

micro sont également très satisfaisantes et pourraient permettre de répondre aux exigences cliniques.

5.2.8.3 Un détecteur adapté aux enregistrements multiéchelles L'analyse de données réelles représente un défi majeur pour plusieurs raisons. D'abord, ces enregistrements sont beaucoup plus bruités que les données simulées. Ensuite, nous n'avons aucune idée a priori de la localisation, du moment d'apparition et du nombre de FRs qui sont présents, si tant est qu'il y en ait. Il est presque impossible de répondre à ces questions en raison du temps nécessaire au traitement des données à l'échelle EEG-macro comme à l'échelle EEG-micro. Cependant, nos résultats démontrent que Ladybird relève ce défi. Notre détecteur fonctionne à l'échelle EEG-macro et, pour la première fois, à l'échelle EEG-micro, qui est plus sensible et permet d'enregistrer de plus grandes quantités de FRs (Despouy et al., 2019; Worrell et al., 2008). Il est désormais établi que les électrodes hybrides sont le seul moyen d'accéder à la dynamique des activités pathologiques à l'échelle des microcircuits et dans les réseaux à grande échelle in vivo chez l'homme (Despouy et al., 2019; Lambrecq et al., 2017; Weiss et al., 2016). Dans ce contexte, les électrodes hybrides sont des dispositifs prometteurs pour les analyses cliniques multiéchelles des signaux EEG, que ce soit en période interictale (FRs et PEIs) ou ictale (début de crise).

Il était donc nécessaire de développer un détecteur automatique capable de s'adapter à n'importe quelle échelle de signal EEG. Ce type de détecteur permettra d'augmenter la quantité de données analysées à plusieurs échelles, en particulier à l'échelle EEG-micro. C'est un atout majeur car les FRs sont générés dans de très petites zones, soit environ 1 mm³ (Bragin et al., 2002; Jiruska et al., 2010). Collecter des FRs sur des enregistrements prolongés chez un plus grand nombre de patients présentant différents types d'épilepsies est le dernier obstacle à une compréhension des relations, des similarités ou des différences entre les FRs issus des potentiels de champs locaux détectés par les macro-contacts et ceux détectés par les micro-contacts. En effet, il est important de souligner que les premiers FRs décrits chez l'homme étaient liés à la ZE, suite à des enregistrements par micro-électrodes (Bragin et al., 1999a). Toutefois, depuis la découverte des FRs dans les mêmes bandes de fréquences avec des macro-électrodes, tous les essais cliniques et les détecteurs automatiques dédiés se sont basés exclusivement sur ce type de matériel. Seule une douzaine d'études ont été menées à ce jour avec des micro-électrodes [par exemple, (Weiss et al., 2016; Staba et al., 2002; Despouy et al., 2019; Worrell et al., 2008; Staba et al., 2007)], sans que le lien entre les micro-FRs et les macro-FRs soit clairement démontré. Ces lacunes pourraient expliquer en partie les doutes récemment exprimés sur la validité des FRs détectés sur les macro-électrodes dans les décisions chirurgicales (Kuhnke et al., 2019; Roehri et al., 2018; Jacobs and Zijlmans, 2020).

5.2.8.4 Traitement écologique et transparent des fausses alarmes Le facteur limitant de la plupart des détecteurs présentés, même ceux qui ont une sensibilité correcte, concerne le nombre de FAs en conditions réelles. Pour résoudre ce problème, nous avons développé une méthode écologique en trois étapes où une étape massive de détection est suivie d'une étape de rejet des FAs, puis d'une étape finale de validation par l'utilisateur. L'étape de détection massive repose sur un CNN. L'étape de rejet des FAs repose sur une combinaison de techniques de traitement du signal utilisées par d'autres détecteurs automatiques dans le passé mais de manière peu efficace. Les détecteurs précédents ont utilisé ces techniques isolément et dans un objectif de détection massive, alors qu'elles devraient être utilisées ensembles et dans un objectif d'analyses subtiles, c'est-à-dire pour un faible volume de données peu bruitées. Par exemple, l'estimation de l'amplitude des FRs est réalisée en calculant l'enveloppe d'Hilbert ou l'énergie glissante (line length) de l'activité cérébrale. Mais ces techniques sont très sensibles aux changements brusques ou amples dans le signal, sans forcément qu'ils soient associés à des FRs. Ces anomalies peuvent générer beaucoup de fausses alarmes en conditions réelles où l'activité varie énormément sur des volumes de données colossaux. Les fonctions de localisation des pics souffrent du même problème. Cependant, ces techniques combinées et appliquées uniquement aux événements préalablement sélectionnés par le CNN, relativement peu nombreux et a priori relativement propres, sont particulièrement efficaces pour une analyse fine, post-CNN. A l'issue de la procédure automatisée, l'expert réalise une dernière étape rapide de validation des résultats pour terminer de les nettoyer et pour les intégrer dans sa synthèse épistémologique afin de raffiner et de guider son diagnostic.

5.2.8.5 Perspectives Ladybird présente déjà des qualités ergonomiques dans son état actuel (facilité d'utilisation, interface graphique, transparence et visualisation aisée des marqueurs). Les résultats obtenus sont compréhensibles et suffisamment précis pour aider au diagnostic lorsque les cliniciens ne sont pas à l'aise avec certaines procédures de traitement du signal. Cette analyse offre une transparence pour le clinicien qui peut facilement visualiser les marqueurs et avoir confiance dans la sortie du détecteur pour comprendre le réseau épileptique. La méthode est cliniquement compatible car elle ne prend que quelques minutes par rapport à des heures de traitement manuel. En outre, contrairement à d'autres méthodes, ces qualités ergonomiques ont été développées pour fonctionner à la fois à l'échelle EEG-macro et micro et sont renforcées par la réduction des fausses alarmes, même sur des données bruitées.

Cependant, des améliorations doivent être envisagées pour une intégration complète dans la pratique clinique. Le formatage des données pour qu'elles puissent être introduites dans le CNN pose un problème majeur. Malgré le fait que cela puisse paraître trivial (et techniquement ça l'est), le formatage des données n'est pas si facile à organiser dans un environnement hospitalier où l'accès aux données est contrôlé et où l'intégrité des fichiers cliniques originaux doit être maintenue. La deuxième amélioration à envisager concerne la vitesse de traitement du détecteur,

que nous n'avons pas essayé d'optimiser jusqu'à présent. Cela devrait être mis en place prochainement avec des calculs sur GPU. Enfin, une question en suspens concerne la base de données utilisée pour entraîner notre CNN. Elle représente probablement l'aspect le plus coûteux de la procédure car elle a nécessité des mois de travail pour être constituée d'exemples suffisamment nombreux et qualitatifs de FRs. Il reste à déterminer si cette base de données initiale doit être améliorée en intégrant d'autres échantillons locaux ou provenant d'autres centres.

L'interface graphique pourrait également être améliorée. Une solution (déjà envisagée et mise en oeuvre mais non-évaluée) consiste à donner à l'utilisateur le choix du rapport sensibilité/précision. Les paramètres utilisés dans cette étude sont ceux qui présentent la F_{mesure} la plus élevée, c'est-à-dire le meilleur rapport sensibilité/précision. Dans la pratique, un utilisateur pourrait choisir l'une des trois options suivantes : sensibilité élevée, précision élevée ou rapport optimal, en fonction du temps disponible pour traiter les résultats. Enfin, nous prévoyons d'appliquer des éléments de transparence des algorithmes pour faciliter leur acceptabilité auprès des utilisateurs finaux.

5.3 Conclusion

Nous revenons ici sur les deux études présentées dans cette section : la première sur la détection des PEIs, la seconde sur la détection des FRs.

Les PEIs sont le biomarqueur intercritique le plus utilisé à ce jour pour aider les médecins à cartographier le réseau épileptique. Ces activités sont d'intensité et de durée relativement faibles, mais suffisamment importantes pour pouvoir être observées à l'oeil nu par un expert à partir des affichages disponibles à l'hôpital. Toutefois, rechercher manuellement des PEIs dans plusieurs jours d'enregistrements est extrêmement long et difficile. Nous avons développé une approche de détection automatique où les dimensions du signal temporel sont augmentées, pour obtenir une image en champs de densités. Après application d'un filtre convolutif, les PEIs sautent aux yeux sans effort, et peuvent même être détectées automatiquement. La méthode doit encore être améliorée, mais la limite principale concerne le fait que les PEIs ne sont pas des biomarqueurs suffisamment spécifiques pour délimiter la ZE. Les patients comme les médecins souffrent de cette situation, avec un taux d'échec thérapeutique de l'opération de résection chirurgicale qui touche un tiers des patients traités. Ce constat met en lumière la nécessité que de nouveaux biomarqueurs comme les FRs puissent être utilisés pour améliorer la précision du diagnostic et en réduire la durée.

La détection automatique et massive des FRs pourrait dispenser les médecins d'être presque totalement dépendants des crises enregistrées en SEEG pour caractériser le réseau épileptique et en particulier la zone épileptogène. Les FRs étant beaucoup plus discrets que les PEIs, leur détection à l'oeil nue est impossible sur un affichage clinique et leur détection automatique un véritable défi technique et technologique. Le détecteur de FRs que nous avons développé

dépasse les résultats de ceux qui ont été conçus jusqu'à présent, mais de manière encore plus importante, peut pour la première fois s'adapter à l'échelle EEG-micro. En effet, il pourrait être indispensable d'associer les FRs détectés sur les micro-électrodes à ceux détectés sur des macro-électrodes classiques. Le signal EEG-micro est à la fois plus focal, plus riche et témoigne potentiellement d'activités différentes, indétectables à de plus larges échelles. Pour une utilisation facile et rapide des chercheurs et cliniciens, nous avons intégré notre algorithme à Ladybird, un logiciel fait maison facile d'utilisation donnant accès à de nombreuses fonctionnalités utiles pour diagnostiquer et caractériser l'épilepsie des patients.

6 Etude 3 : Exploitation des résultats

PARMI les deux familles de biomarqueurs intercritiques étudiées en section 5 : les pointes épileptiques intercritiques (PEIs, section 5.1) et les fast ripples (FRs, section 5.2), notre intérêt s'est focalisé sur les FRs. Plus difficiles à détecter, ils représentent toutefois le plus grand espoir d'amélioration du diagnostic des formes pharmacorésistantes de l'épilepsie pour lesquelles l'ablation chirurgicale de la zone cérébrale à l'origine des crises doit être envisagée.

Comme suggéré par la large gamme de fréquences enregistrée avec les électrodes hybrides et le peu d'éléments disponibles à ce jour sur des enregistrements de ce type (Worrell et al., 2008; Blanco et al., 2011), nous avons émis l'hypothèse que les FRs enregistrés par les micro-électrodes (micro-FRs) et par les macro-électrodes classiques (macro-FRs) ont des caractéristiques électrophysiologiques différentes (fréquence, forme, entropie, amplitude, etc). Les propriétés spécifiques des micro-FRs, enregistrés à proximité de leur générateur, pourraient apporter des informations sur la genèse des macro-FRs, enregistrés à plus grande échelle, comme le suggèrent des données animales et des modèles in silico (Foffani et al., 2007; Ibarz et al., 2010; Jiruska et al., 2017; Demont-Guignard et al., 2012). Les objectifs de cette étude consistent à mieux comprendre l'émergence et la dynamique des FRs, ainsi qu'à évaluer l'apport des micro-électrodes pour enregistrer et caractériser ces événements. Pour ce faire, nous proposons d'étudier la question au travers d'analyses quantitatives et qualitatives des FRs aux deux échelles et au sein de différents réseaux épileptiques : la zone épileptogène (ZE), les zones irritatives (ZI) et les zones de propagation (ZP).

Nous avons d'abord montré que la quantité de FRs enregistrés à l'échelle EEG-micro était beaucoup plus importante que celle enregistrée à l'échelle EEG-macro. Les micro-FRs s'exprimaient globalement à des fréquences plus importantes que les macro-FRs. De plus, nous avons constaté que la proportion de micro-FRs enregistrés en ZI et en ZP était plus élevée que la proportion de macro-FRs enregistrés dans ces mêmes zones cérébrales. Ces zones hébergent par ailleurs des FRs de plus hautes fréquences que ceux enregistrés dans la ZE, principalement à l'échelle EEG-micro. Ces résultats permettent d'envisager une nouvelle manière de caractériser les réseaux épileptiques, plus rapide, plus précise et moins contraignante que l'approche actuelle qui dépend principalement des crises faites par le patient durant son séjour d'hospitalisation.

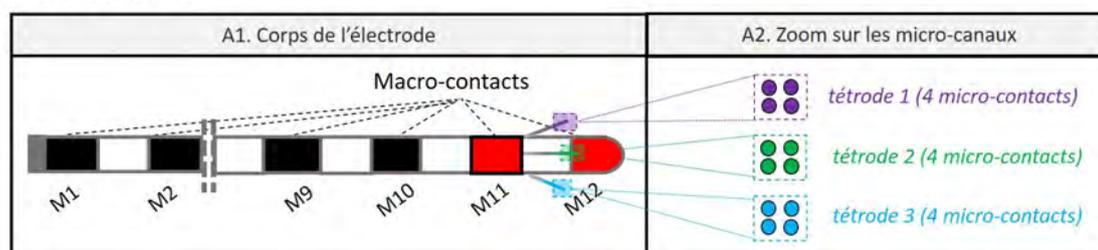
6.1 Méthodes

6.1.1 Patients et enregistrements

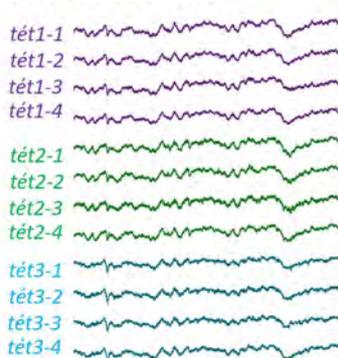
Nous avons utilisé les enregistrements SEEG de 30 patients implantés avec des électrodes intracérébrales hybrides (figure 45.A), participant au protocole EPIFAR, que nous avons expliqué

en section 4.1.2. Les données d'un patient, le numéro 22, n'ont pas pu être utilisées car elles ont été acquises à partir d'un système d'enregistrement différent au cours d'essais d'un nouveau matériel (Neuralynx, que nous avons finalement adopté définitivement un peu plus tard).

A. Electrode hybride

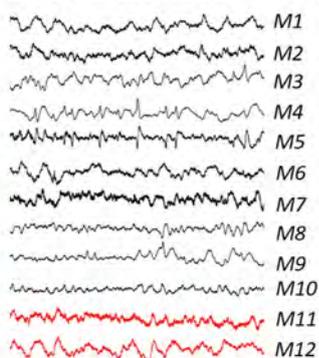


B1. Signal EEG-micro



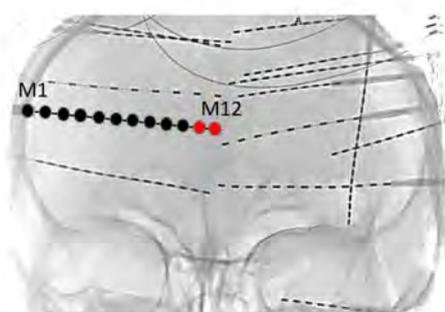
0 Temps (s) 5

B2. Signal EEG-macro



0 Temps (s) 5

C. Exemple d'une électrode hybride implantée



D. Localisations cérébrales incluses dans les analyses



FIGURE 45 – A : Electrode hybride constituée de macro-canaux d'enregistrement et de trois tétrodes localisées entre les deux derniers macro-canaux. B1 : Signal des 4 micro-canaux de chaque tétrode. B2 : Signal des 12 macro-canaux de l'électrode hybride. C : Scanner d'un patient implanté, avec l'exemple d'une électrode hybride schématisée. Les macro-canaux en rouge représentent la partie profonde de l'électrode, où sont aussi situées les tétrodes. D : Projection sur trois plans anatomiques de la localisation des zones cérébrales dont nous avons étudié l'activité chez 29 patients. Chaque point rouge représente la zone cérébrale couverte par les deux derniers macro-contacts et les tétrodes de chaque électrode hybride.

6.1.2 Détection des FRs

La procédure de détection des FRs a été réalisée chez les 29 patients inclus sur minimum 20 minutes d'enregistrements aux échelles EEG-macro et micro, réparties sur deux jours différents : les jours 3 et 4 du séjour d'hospitalisation. Ces jours ont été choisis pour s'éloigner des périodes de paramétrage et d'ajustement des systèmes d'acquisition souvent réalisés les deux premiers jours, ainsi que des périodes d'altération du ratio signal sur bruit pouvant survenir après le 10^{ème} jour. Les enregistrements de certains patients ont été analysés sur une durée supérieure à 20 minutes dans le cadre de précédentes études. Les résultats susceptibles d'être influencés par ce déséquilibre, comme la quantité brute d'événements détectés, ont été systématiquement normalisés. Ainsi, nous pourrions parler en proportions ou en "taux de FRs" (nombre de FRs par minute) plutôt qu'en nombres bruts. Au total, ce sont 20 heures d'enregistrements aux deux échelles qui ont été analysées chez nos 29 patients.

Deux procédures de détection ont été utilisées : une procédure manuelle et une procédure automatique. La détection manuelle (durée analysée : 620 minutes) avait pour objectif de construire une base de données de FRs utilisée pour entraîner un algorithme d'apprentissage profond à détecter automatiquement les FRs (BDD expliquée section 4.3.1). Les FRs détectés automatiquement résultent de cet algorithme (méthode présentée en section 5.2) que nous avons utilisé ici massivement (durée analysée : 580 minutes). Tous les événements détectés automatiquement ont été validés manuellement par un ou plusieurs experts : L.G., J.C. et E.J.B. Pour qu'un FR soit validé, il devait répondre aux critères suivants : (1) son amplitude devait être au moins deux fois supérieure à celle de l'activité de fond, (2) il devait être composé d'au moins 4 pics, (3) il devait être visible sur le scalogramme Z_{H_0} entre 200 et 600 Hz (de préférence au-delà de 250 Hz), sur le signal filtré et sur le signal brut. En plus de ces mesures objectives, le FR candidat devait convaincre l'expert au cours de l'étape de validation manuelle. Par exemple, une activité qui rencontrait tous ces critères mais observée simultanément sur l'ensemble des canaux d'enregistrement était rejetée comme un artefact.

6.1.3 Identification des réseaux épileptiques

Nous avons cartographié les FRs pour mieux en comprendre les mécanismes et l'implication physiopathologique. Les canaux des électrodes hybrides ont ainsi été catégorisés selon leur localisation dans le réseau épileptique : la zone épileptogène (ZE), la zone irritative ou de propagation (ZI/ZP) et les zones saines. La ZE correspond à la région d'origine des activités critiques et de leur propagation initiale (Charlton, 1965; Talairach and Bancaud, 1966; Kahane et al., 2006), soit la région minimale de cortex à retirer par chirurgie pour supprimer l'occurrence crises (Lüders et al., 2006). La ZI correspond aux régions cérébrales dans lesquelles des marqueurs intercritiques sont générés et peut parfois chevaucher la ZE (De Curtis and Avanzini, 2001). La ZP est activée par la zone épileptogène et peut parfois se synchroniser plus ou moins avec cette

dernière une fois que la crise a commencé. Les zones saines sont celles qui n'appartiennent à aucune des catégories précédemment évoquées. Nous avons associé la ZI et la ZP dans les analyses car la distinction entre ces deux réseaux n'est pas décisive en clinique la plupart du temps. La délimitation des régions pour chaque patient a été réalisée à l'aveugle, c'est-à-dire avant que les analyses pour cette étude ne soient réalisées.

6.1.4 Analyses quantitatives

Pour évaluer les caractéristiques des FRs en fonction de l'échelle à laquelle ils ont été enregistrés et de leur localisation, nous avons calculé différents indices : l'entropie, le mode spectral, l'index FR et le SNR (Ibarz et al., 2010). Ces indices ont été calculés à partir de la courbe de densité spectrale de puissance (PSD, courbes rouges sur fond gris en figure 46.A). Le PSD est une estimation de la distribution des puissances auxquelles s'expriment les fréquences qui composent le signal. Il correspond au carré du module de la transformée de Fourier, divisé par la largeur de la bande spectrale correspondant à l'inverse du temps d'intégration T . Ainsi, si x représente un signal et X sa transformée de Fourier, la densité spectrale de puissance peut s'exprimer selon l'équation 8. La puissance la plus élevée de cette distribution correspond au *mode spectral* (croix oranges en figure 46.A).

$$\Gamma_x = |X|^2 \times T \quad (8)$$

L'*entropie* mesure la monotonie du spectre fréquentiel. C'est une manière de quantifier la distribution des puissances spectrales. Un score élevé d'entropie suggère que le spectre est plat et uniforme, alors qu'un score faible suggère que toutes les puissances sont condensées en un seul intervalle fréquentiel, c'est-à-dire un signal moins complexe et plus prédictible (Sleigh et al., 2004; Abásolo et al., 2006). Des exemples de faible et de forte entropie sont illustrés en figure 46.A1 et en figure 46.A2 respectivement.

L'*index FR* représente la proportion du PSD dans la bande supérieure de fréquence des FRs (400-600 Hz). Son score varie ainsi entre 0 et 1. Un score élevé d'index FR suggère les puissances spectrales qui constituent l'événement sont principalement distribuées au-delà de 400 Hz alors qu'un score faible suggère qu'elles sont principalement distribuées entre 200 et 400 Hz. L'équation 9b illustre la manière dont nous avons calculé l'index FR, basé sur les valeurs d'aire sous la courbe du PSD (AUC, équation 9a), estimées par la méthode des trapèzes.

$$AUC = \sum_{T=1}^n (b-a) \frac{f(a) + f(b)}{2} \quad (9a)$$

$$Index_{FR} = \frac{AUC_{400-600}}{AUC_{200-400} + AUC_{400-600}} \quad (9b)$$

Nous avons utilisé d'autres mesures, calculées non-pas à partir du PSD mais à partir du signal filtré (200-600 Hz) ou de son enveloppe : la durée de l'événement, un Z-score d'amplitude et le nombre de fragments qui constituent l'événement. Le calcul de ces indices reprend la seconde étape de notre procédure de détection automatique des FRs, présentée en section 5.2.4.4 (figure 41.B). L'équation du Z-score prenait en paramètres l'amplitude moyenne de la portion de l'enveloppe d'Hilbert du signal filtré située au niveau du FR (X_{FR} , en orange sur la figure 46.B2), l'amplitude moyenne de tout le reste de l'enveloppe (X_{BG}) et son écart type (ET). L'équation 10 reprend ces éléments.

$$Z_{FR} = \frac{X_{FR} - X_{BG}}{ET} \quad (10)$$

La durée du FR était calculée par soustraction du dernier et du premier point de l'enveloppe surplombant le FR [(Fin du FR - Départ du FR) sur la figure 46.B2]. Nous parlons de FRs fragmentés lorsque l'oscillation sur le signal filtré subit une cassure, ou interruption, d'une durée inférieure à 3 ms (exemple d'un FR avec une interruption en figure 46.B2). Ces calculs sont entièrement automatisés mais l'utilisateur dispose de la possibilité de modifier les paramètres de calculs en utilisant l'interface de Ladybird. Il dispose par exemple de la possibilité d'augmenter ou de diminuer la durée tolérée des interruptions (3 ms par défaut) ou le nombre d'oscillations minimum (4 par défaut). Les paramètres définis par défaut sont ceux qui donnent la meilleure performance globale sur plusieurs milliers d'essais multiéchelles et dizaines de patients.

6.1.5 Analyses qualitatives

Les investigations réalisées sur des milliers de FRs nous ont amenées à constater que certains éléments subtiles qui les caractérisent sont difficiles à quantifier ou à extraire automatiquement. Par exemple, il apparaît clairement que des composantes morphologiques du signal temporel ou fréquentiel se répètent d'une région cérébrale à l'autre, d'un patient à l'autre ou au contraire présentent des aspects originaux ou excentriques. Ces aspects peuvent s'exprimer au travers d'une dynamique ou d'une forme particulière, de cohérences ou d'incohérences entre les signaux bruts, filtrés et fréquentiels, ou la combinaison de plusieurs de ces éléments. Nous proposons ainsi une analyse qualitative pour illustrer la diversité des aspects des FRs.

6.2 Résultats

6.2.1 Analyses qualitatives

Nous commençons par reporter les aspects qualitatifs des FRs aux deux échelles (figure 47). Certains FRs émettent une signature très localisée dans les hautes bandes fréquences (figure 47.H) alors que d'autres sont isolés dans les bandes inférieures (figure 47.I). D'autres encore,

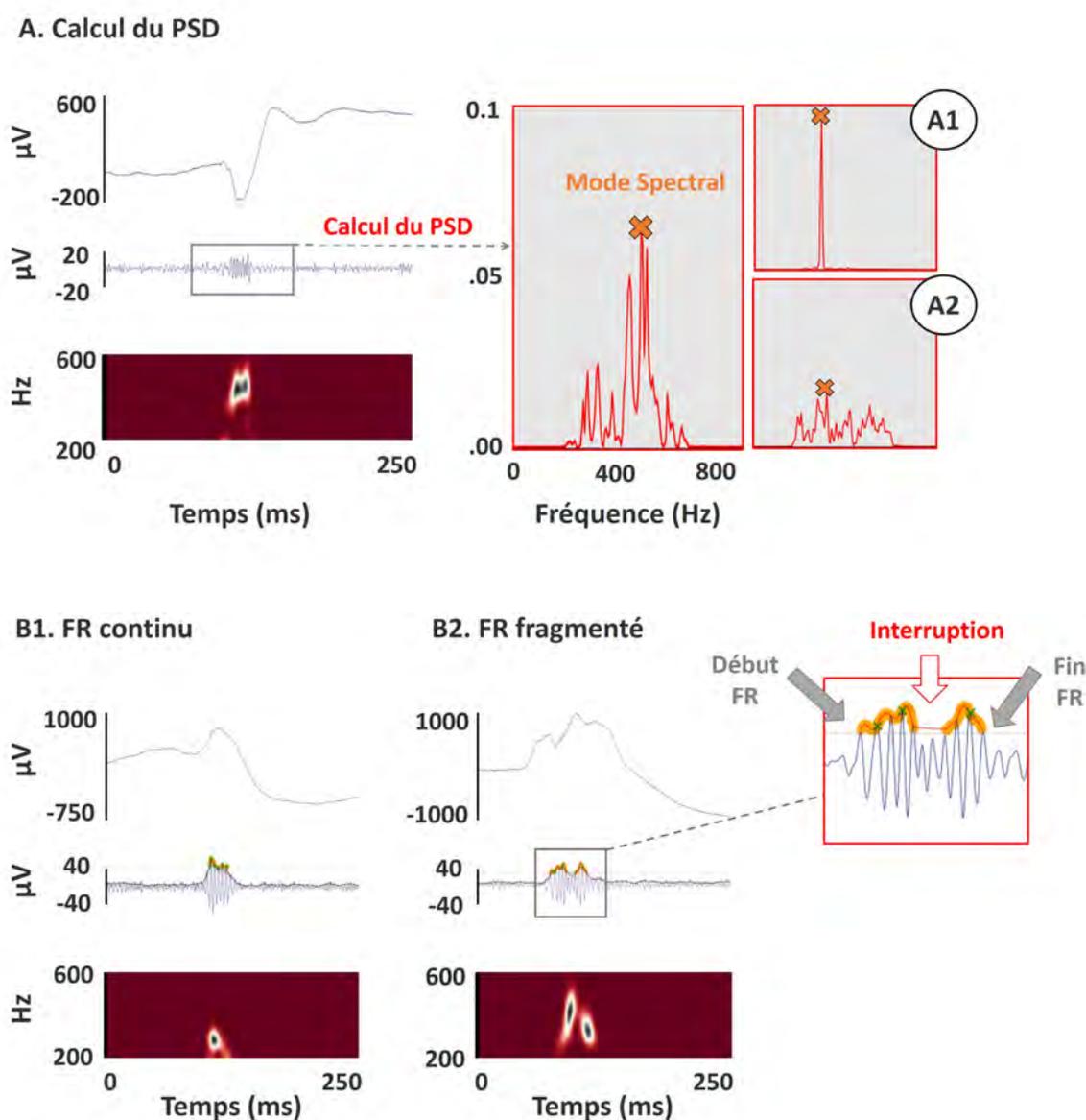


FIGURE 46 – A : L'entropie est calculée sur l'ensemble de la courbe du PSD (courbes rouges). A1 : Exemple d'une courbe à faible entropie, où le mode spectral est aussi représenté par une croix orange. A2 : exemple d'une forte entropie. B1 : Signal brut, filtré et temps-fréquence d'un FR continu. La portion en orange de l'enveloppe du signal filtré correspond à un segment où les valeurs excèdent le 97,5^{ème} percentile de l'enveloppe d'Hilbert. B2 : FR constitué de deux fragments séparés par une interruption inférieure à 3 ms. La durée du FR se calcule par soustraction du temps de fin du FR au temps de début du FR.

émettent simultanément dans plusieurs bandes distantes (figures 47.F et 47.G). Parfois, deux FRs se succèdent séparés par un intervalle relativement court (figure 47.A). Parfois, les FRs semblent précédés par de faibles oscillations apparaissant comme des prémices à un événement de plus forte amplitude (figure 47.D).

Nous observons également que les FRs sont majoritairement enregistrés à proximité d'une PEI, ce qui avait déjà été décrit dans la littérature à l'échelle EEG-macro (Urrestarazu et al., 2007)

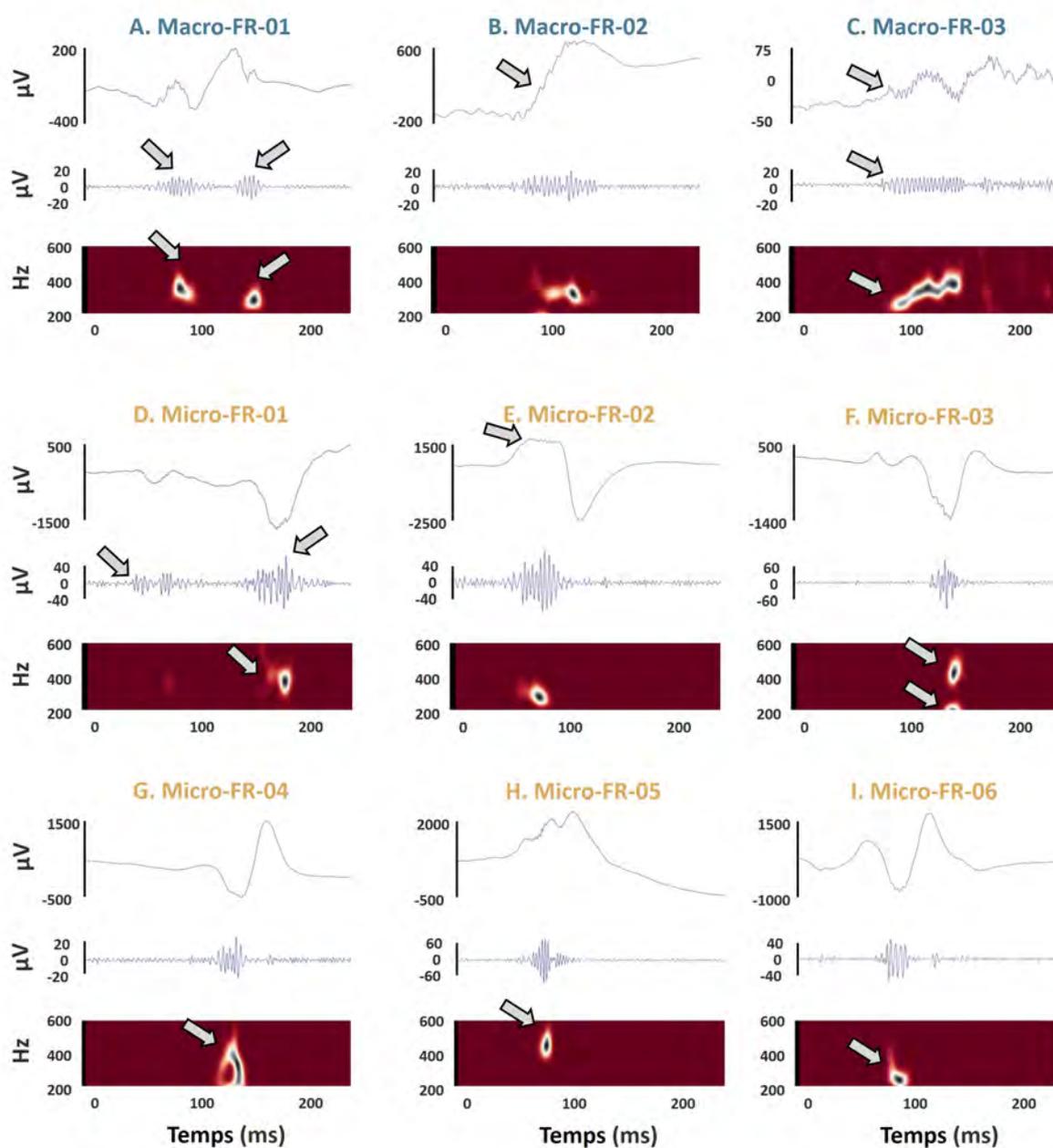


FIGURE 47 – Répertoire non-exhaustif de patterns observés au cours de l'analyse visuelle de grandes quantités de FRs. A-C : macro-FRs. D-I : micro-FRs. Des flèches ont été positionnées pour indiquer l'endroit du signal où se situe la particularité du pattern. Certains patterns sont visibles sur le signal temporel brut (en haut), filtré (au milieu), sur le scalogramme (en bas), ou sur les trois à la fois.

mais jamais à l'échelle EEG-micro. Ces événements, baptisés PEI-FR, représentaient 90% de tous les événements détectés (n macro = 614, n micro = 2 430) alors que 10% étaient des FRs isolés (n macro = 31, n micro = 313). On constate qu'au sein même des biomarqueurs de type PEI-FR, il est possible de distinguer au moins 5 sous-classes basées sur le moment d'apparition du FR par rapport à la PEI : [1] juste avant, [2] sur la phase ascendante (figure 47.B), [3] au moment de pic (figure 47.E), [4] sur la phase descendante, [5] juste après.

Par ailleurs, certains événements détectés automatiquement ou observés au cours des recherches manuelles sont difficilement catégorisables. Ces activités n'entrent pas vraiment dans la catégorie "FR" en considérant les critères formels actuellement utilisés pour définir ces activités, à savoir au minimum quatre oscillations dont l'amplitude dépasse celle de l'activité de fond. Toutefois, ces événements n'entrent pas non-plus dans d'autres catégories de "non-FR" comme celles que nous avons établies dans l'étude précédente (section 5.2.7.2) : "potentiel d'action" ou "artéfact".

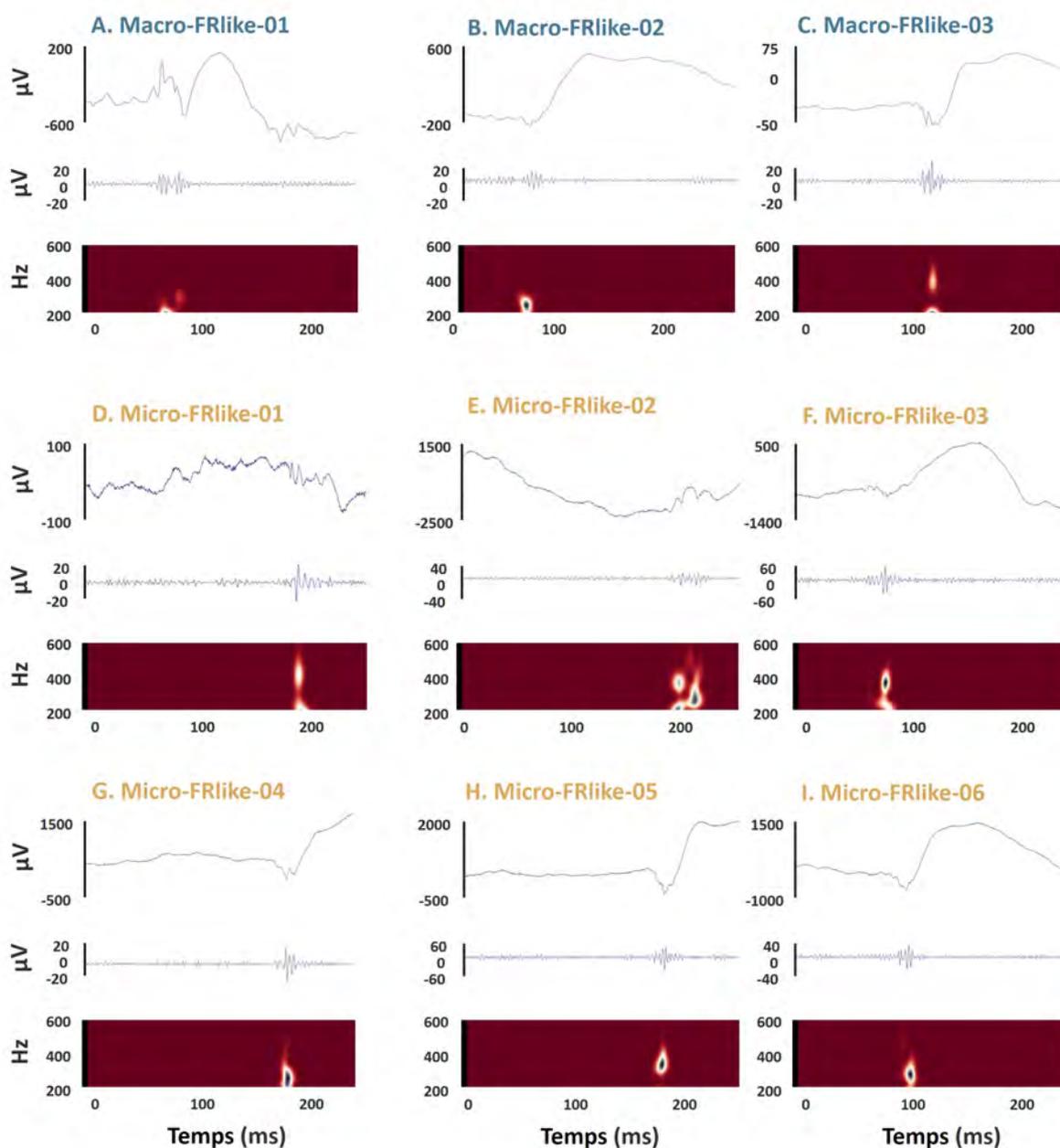


FIGURE 48 – Exemples d'événements de type FR-like. A-C : macro-FRs. D-I : micro-FRs. Pour chaque image : en haut = signal brut, au milieu = signal filtré, en bas = scalogramme.

Tout comme les FRs, on retrouve souvent les activités de type FR-like en co-occurrence avec une PEI, comme la plupart des exemples illustrés en figure 48. Souvent, manque à ces signaux une

oscillation (figures 48.F et 48.G), un peu d'amplitude (figure 48.E), ou les deux (figures 48.B et 48.H), pour passer de l'autre côté de la barrière et ainsi entrer dans la catégorie FR. Parfois c'est leur aspect irrégulier (figures 48.A et 48.C) ou "étrange" (figures 48.D et 48.I) qui met un doute sur leur légitimité en tant que FR. Ces éléments peuvent paraître subjectifs, mais les contraintes liées à l'analyse de quantités massives de données impliquent de faire des choix et d'adopter une procédure dichotomique, formelle et reproductible.

6.2.2 Analyses quantitatives

Nous avons enregistré un total de 5 212 FRs parmi lesquels 2 469 ont été capturés à l'échelle EEG-macro (n macro-canaux = 3 879) et 2 743 à l'échelle EEG-micro (n tétrodes = 244). A noter qu'un micro-FR enregistré simultanément sur plusieurs brins d'une même tétrode n'était compté qu'une seule fois. On peut ainsi considérer dans cette étude, qu'une tétrode équivaut à un seul micro-contact. Par exemple en figure 45.A, le signal des 4 micro-contacts de la tétrode 1 est moyenné, celui des 4 micro-contacts de la tétrode 2 également, celui des 4 micro-contacts de la tétrode 3 également (comme aussi montré précédemment en figure ??C).

Pour pouvoir correctement comparer les FRs aux deux échelles, nous n'avons inclus que ceux ayant été enregistrés à partir d'électrodes hybrides. De plus, comme les micro-canaux sont toujours situés sur la partie mésiale des électrodes, c'est-à-dire entre les deux macro-canaux les plus profonds (par exemple M11 et M12 sur la figure 45.A), nous n'avons pas non-plus inclus les macro-FRs capturés au niveau des autres macro-canaux. Parmi les 2 469 macro-FRs, 645 répondaient à ces critères et étaient donc enregistrés sur les canaux mésiaux d'électrodes hybrides (n macro-canaux = 214). Avec un nombre de canaux et des localisations comparables, on constate que les micro-électrodes enregistrent 3,7 fois plus de FRs que les macro-électrodes. La figure 49.A illustre la procédure d'inclusion des FRs avec la quantité d'événements détectés à chaque échelle, présentée sous forme de valeur brute et de taux d'apparition.

Le taux de micro-FRs était largement supérieur au taux de macro-FRs pour tous les patients, à l'exception des patients 4 et 14 chez qui une très faible quantité d'événements ont été enregistrés (figure 49.B). De plus chez 11 patients (soit 38%), des FRs ont été enregistrés à l'échelle EEG-micro alors qu'aucun n'était détecté à l'échelle EEG-macro. Le taux de micro-FRs par minute chez ces patients était par ailleurs relativement élevé dans certains cas. Aucun FR n'a été détecté chez 4 patients (14%).

Nous avons mesurés la quantité de macro- et de micro-FRs enregistrés au sein des réseaux épileptiques (figure 49.C). Les macro-FRs apparaissent très majoritairement dans la ZE avec 78,8% des événements enregistrés contre 12,2% en ZI/ZP et 9% dans les zones saines. Les micro-FRs sont aussi très nombreux en ZE (52,8%), mais également en ZI/ZP (38,4%). Il semble que les micro-électrodes soient capables de capturer des FRs invisibles pour les macro-électrodes, dans des régions du réseau épileptique où ces événements sont peut-être plus subtiles

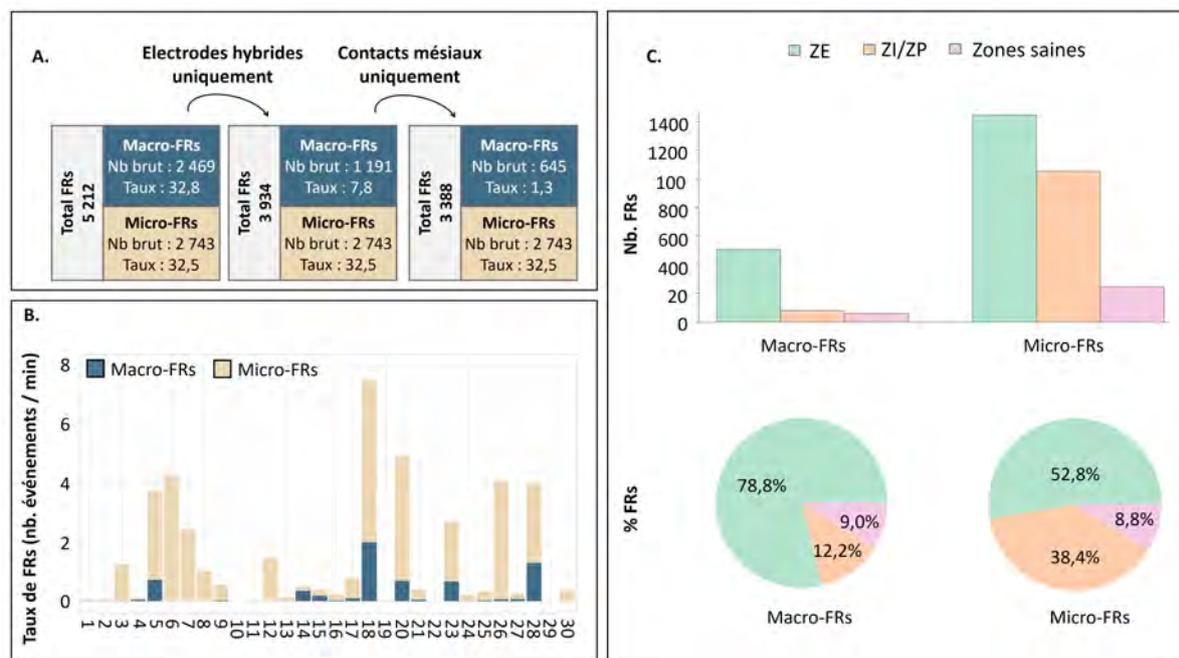


FIGURE 49 – A : Critères d'inclusion des FRs dans les analyses. Pour que les comparaisons aux deux échelles puissent être effectuées correctement, seuls les canaux mésiaux des électrodes hybrides ont été conservés dans les analyses, c'est-à-dire toutes les tétrodes et seuls les deux macro-canaux les plus profonds. B : Taux de FRs pour tous les patients aux échelles EEG-macro et micro. Les barres sont superposées et non empilées (par exemple pour le patient 18, lire : 2 macro-FR/min et 5,8 micro-FR/min). C : Nombres bruts et proportions de macro- et de micro-FRs au travers de tous les patients, en fonction des réseaux épileptiques auxquels appartiennent les contacts sur lesquels les FRs ont été enregistrés.

ou différents.

6.2.3 Caractérisation des FRs

Nous avons effectué des mesures sur les FRs à partir de trois composantes différentes du signal EEG :

- Le signal temporel filtré,
- L'enveloppe d'Hilbert du signal temporel filtré, et
- La densité de puissances spectrale (PSD).

6.2.3.1 Effets de l'échelle d'enregistrement Les FRs enregistrés aux deux échelles se distinguent du point de vue de deux paramètres principalement : l'index FR (IC95% de la différence [0,12 ; 0,16], df [1 ; 3360], $p < 0,0001$) et le mode spectral (IC95% de la différence [27,3 ; 41,0], df [1 ; 3360]; $p < 0,0001$). Ces deux paramètres sont liés à l'aspect fréquentiel des FRs et indiquent que les micro-FRs sont caractérisés par des fréquences plus élevées, à la fois en pic et en proportions.

L'entropie des macro-FRs semble légèrement plus faible que celle des micro-FRs, ce qui est suggéré par une faible valeur de p mais une taille d'effet si faible que nous la considérons négligeable. Le constat est le même pour la durée des FRs, le SNR et le Z-score d'amplitude, dont les intervalles de confiance à 95% de la différence ne permettent pas d'établir de solides conclusions (tableau 9).

Tableau 9 – Analyse quantitative de 3 388 FRs. Les deux premières colonnes du tableau présentent les moyennes des variables à chaque échelle. La dernière colonne présente l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux échelles EEG-macro et EEG-micro. Cet intervalle a été estimé par modèle linéaire généralisé à effets mixtes utilisant la méthode des moindres carrés, où le facteur *patient* était contrôlé pour les corrélations intra-groupe. Les valeurs en rouge montrent une différence significative et dont la taille d'effet est jugée suffisamment large pour avoir un sens neurophysiologique.

	Macro	Micro	p. value	IC95% Diff. <i>Inf</i> – <i>Sup</i>
Amplitude (z-score)	7,5	6,8	0,25	-0,11 ; 0,033
Durée (ms)	12,75	13,5	< 0,0001	-0,95 ; 0,23
Mode spectral (Hz)	275	309	< 0,0001	27,31 ; 40,97
Index FR (0-1)	0,11	0,25	< 0,0001	0,124 ; 0,155
Entropie (0-1)	0,57	0,59	< 0,0001	-0,04 ; -0,03
Fragments	0,32	0,46	0,28	0,053 ; 0,403
FR-SNR (dB)	16,6	15,4	< 0,0001	0,211 ; 0,954

6.2.3.2 Effets du réseau épileptique sans interaction avec l'échelle d'enregistrement Nos estimations montrent que 46% des FRs étaient fragmentés (n macro = 334, n micro = 1 509) alors que 54% étaient continus (n macro = 311, n micro = 1 234). On constate aux deux échelles que les FRs enregistrés en ZE étaient plus fragmentés que ceux enregistrés en zones saines (figure 50.F). Au contraire, le mode spectral, c'est-à-dire le pic de fréquence, était inférieur en ZE qu'en zones saines (figure 50.C).

6.2.3.3 Effets du réseau épileptique et interaction avec l'échelle d'enregistrement A l'échelle EEG-micro uniquement, le nombre de fragments des FRs (figure 50.F) et le mode spectral (figure 50.C) sont inférieurs en ZE qu'en ZI/ZP alors que l'index FR (figure 50.D) est supérieur en ZE. Ces éléments viennent renforcer l'idée que les FRs enregistrés aux deux échelles sont différents. Ceci pourrait en partie expliquer pourquoi certains FRs sont observables à l'échelle EEG-micro et pas à l'échelle EEG-macro.

Le fait qu'aucune différence n'apparaisse sur certains paramètres entre la ZE et la ZI/ZP à

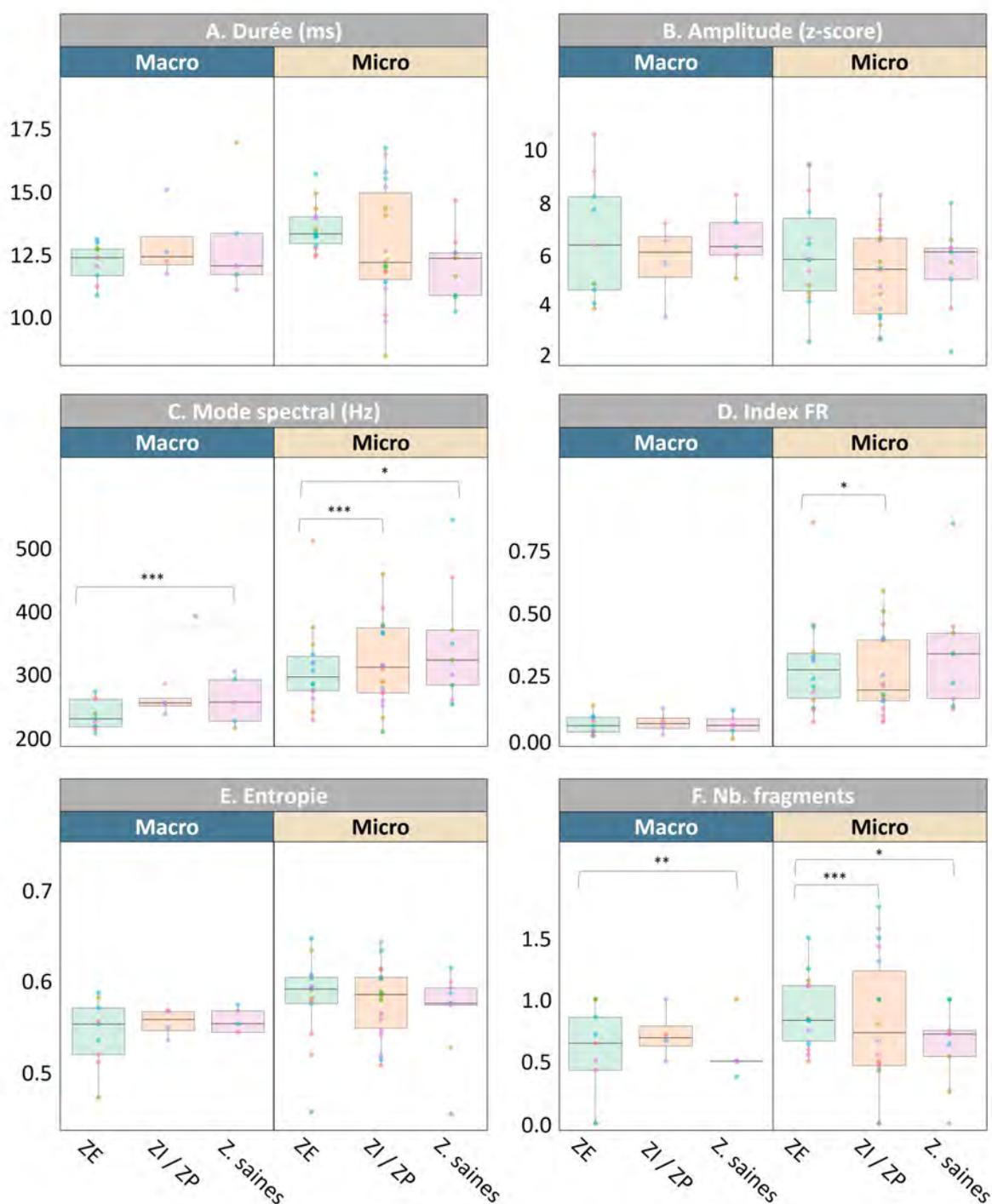


FIGURE 50 – Caractérisation des FRs en fonction des zones où ils ont été enregistrés. Les analyses statistiques ont été réalisées par modèle linéaire généralisé à effets mixtes où le paramètre "échelle" (macro, micro) et le paramètre "patient" étaient considérés comme effets aléatoires et le paramètre "réseau épileptique" (ZE, ZI/ZP, Zones saines) comme effet fixe. Etant donné qu'un nouveau modèle était calculé pour chacune des comparaisons et pour limiter les risques d'erreurs de type I, nous avons corrigé le seuil alpha en utilisant la méthode de Bonferroni passant de 0,5 à 0,008 (0,05/6). * : $p < 0,008$, ** : $p < 0,001$, *** : $p < 0,0001$.

l'échelle EEG-macro pourrait aussi s'expliquer par le fait que moins de FRs ont été détectés sur les macro-électrodes et en particulier en ZI/ZP. La faible taille des échantillons pourrait être à l'origine d'un manque de puissance dans les analyses statistiques.

6.3 Discussion

Les FRs pourraient représenter une avancée majeure du diagnostic des épilepsies pharmacorésistantes. A l'origine, ces biomarqueurs ont été découverts chez l'homme grâce à l'utilisation de micro-électrodes (Bragin et al., 1999a). Mais en 2006, il est apparu possible d'enregistrer des FRs avec des macro-électrodes classiques, utilisées dans la plupart des centres d'épilepsie (Jirsch et al., 2006). Depuis, la majorité des études se sont focalisées sur l'analyse des FRs à cette échelle. Ainsi, les micro-FRs ne sont à ce jour pas utilisés dans la plupart des centres d'épilepsie ou inclus dans la routine clinique pré-chirurgicale. Or, le signal des micro-électrodes intéresse beaucoup car plusieurs études ont montré récemment que ces électrodes permettaient d'enregistrer les FRs en plus grandes quantités (Worrell et al., 2008; Despouy et al., 2019). Les FRs à cette échelle pourraient par ailleurs témoigner de caractéristiques différentes.

Sur 20 heures d'enregistrements chez 29 patients, nous avons enregistré 2 743 micro-FRs et 645 macro-FRs, soit 3,7 fois plus de micro-FRs en normalisant le nombre de canaux aux deux échelles. Ces résultats sont en accord avec la littérature et montrent que les micro-électrodes sont plus sensibles aux FRs (Worrell et al., 2008; Despouy et al., 2019). Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que le signal enregistré par les macro-électrodes est limité par la sommation spatiale d'activités générées sur des surfaces étendues, constituées de populations neuronales qui génèrent des FRs désynchronisés susceptibles de s'annuler lorsqu'ils sont agrégés (Demont-Guignard et al., 2012).

Les micro-FRs se distinguent des macro-FRs à plusieurs égards. D'abord, on retrouve proportionnellement beaucoup plus de FRs en ZI/ZP à l'échelle EEG-micro ; soit 38,4% contre 12,2% à l'échelle EEG-macro. Ce phénomène est intéressant et n'avait jamais été décrit jusqu'à présent. Au contraire, plusieurs études suggèrent que très peu de FRs sont enregistrés dans les régions n'appartenant pas à la ZE (Zijlmans et al., 2011; Roehri, 2018). Il est possible que ces zones soient à l'origine ou hébergent des FRs invisibles à l'échelle EEG-macro pour plusieurs raisons. Il se pourrait d'abord que la balance inhibition/activation des groupes cellulaires en ZI/ZP soit peu favorable à la synchronisation de multiples générateurs de FRs dont les intensités ne peuvent pas se cumuler pour se dégager de l'activité de fond. Ainsi, même les (micro-)FRs générés à proximité des macro-contacts seraient noyés dans d'autres activités asynchrones distantes, ce qui n'arrive pas à l'échelle EEG-micro où l'activité de petits groupes de neurones peut être capturée isolément.

Par ailleurs, le mode spectral des FRs, donc le pic fréquentiel, est influencé par deux paramètres : l'échelle d'enregistrement (médiane des macro-FRs : 253, médiane des micro-FRs : 318, $p <$

0,0001) et le réseau épileptique (pour les micro-FRs, médiane en ZE : 306, médiane en ZI/ZP : 322, $p < 0,0001$). On constate la même dynamique inter-échelles avec l'index FR, qui représente la proportion du spectre fréquentiel des FRs dans les bandes supérieures de fréquences (médiane des macro-FRs : 0.08, médiane des micro-FRs : 0.25, $p < 0,0001$). En revanche, l'index FR des micro-FRs en ZI/ZP est inférieur à l'index FR des micro-FRs en ZE (médiane en ZE : 0,3, médiane en ZI/ZP : 0,22, $p < 0,008$). Ces éléments suggèrent que les micro-FRs et en particulier ceux en ZI/ZP, sont plus complexes que les macro-FRs. Effectivement, on s'attend en général à ce que la variation de l'index FR soit corrélée positivement avec celle du mode spectral, ce qui fait référence à des événements dont la distribution du spectre dans les hautes fréquences augmente à mesure que la valeur du pic fréquentiel s'élève. La situation inverse, c'est-à-dire une distribution dans les hautes fréquences qui diminue alors que le pic fréquentiel augmente, est le signe de dynamiques antagonistes.

L'aspect fragmenté des FRs est une nouvelle mesure que nous avons établie et dont nous pensons qu'elle peut aider à expliquer la complexité des FRs. Par exemple, si un FR émane de deux populations neuronales proches mais distinctes, un FR interrompu pourrait être le signe d'une transition de l'activité d'un micro réseau neuronal à l'autre. On peut aussi faire l'hypothèse que cette interruption est causée par des cellules qui s'efforcent d'avoir une activité inhibitrice sur celles à l'origine de l'événement, mais sans y parvenir efficacement, peut-être car elles subissent elles-mêmes la pression inhibitrice d'autres cellules du réseau. Une autre hypothèse est celle d'une désynchronisation à très court terme de populations neuronales extrêmement proches, participant à la dynamique du FR fragmenté. La sommation spatiale de ces activités transitoirement désynchronisées pourrait dans ce cas, même à l'échelle EEG-micro, interrompre l'oscillation pour un ou deux cycles. Cette dernière hypothèse semble plus probable et viendrait s'accorder avec celle dont nous avons convenu plus haut pour expliquer l'invisibilité de certains FRs à l'échelle EEG-macro. Elle viendrait également renforcer l'hypothèse selon laquelle les FRs émergent de potentiels d'actions en décalage de phases (Jiruska et al., 2013; Ibarz et al., 2010). Par ailleurs, il semble que les FRs enregistrés en ZI/ZP et en zones saines à l'échelle EEG-micro soient moins fragmentés que ceux enregistrés en ZE (médiane en ZE : 0,83, médiane en ZI/ZP : 0,73, médiane en zones saines : 0,72, $p < 0,008$). Ces phénomènes d'interruption concernent une grande partie des FRs que nous avons détectés, soit 46%. Pour autant, il est encore difficile d'établir de solides conclusions sur leur impact ou leur origine.

Nous avons fait le choix d'une sélection rigide des FRs au cours des procédures de détection et de validation des FRs inclus dans l'étude, en respectant les critères établis jusqu'à présent dans la littérature. Ainsi, l'événement devait être constitué d'au minimum 4 oscillations dont l'intensité dépassait celle de l'activité de fond. Les FRs pouvaient aussi être rejetés sur la base de critères plus subjectifs ou informels comme un manque de confiance de l'expert dans l'événement. Ce jugement pouvait être basé sur des incohérences impliquant les canaux d'enregistrements adjacents ou distants (ex : une activité observée sur l'ensemble des canaux est probablement

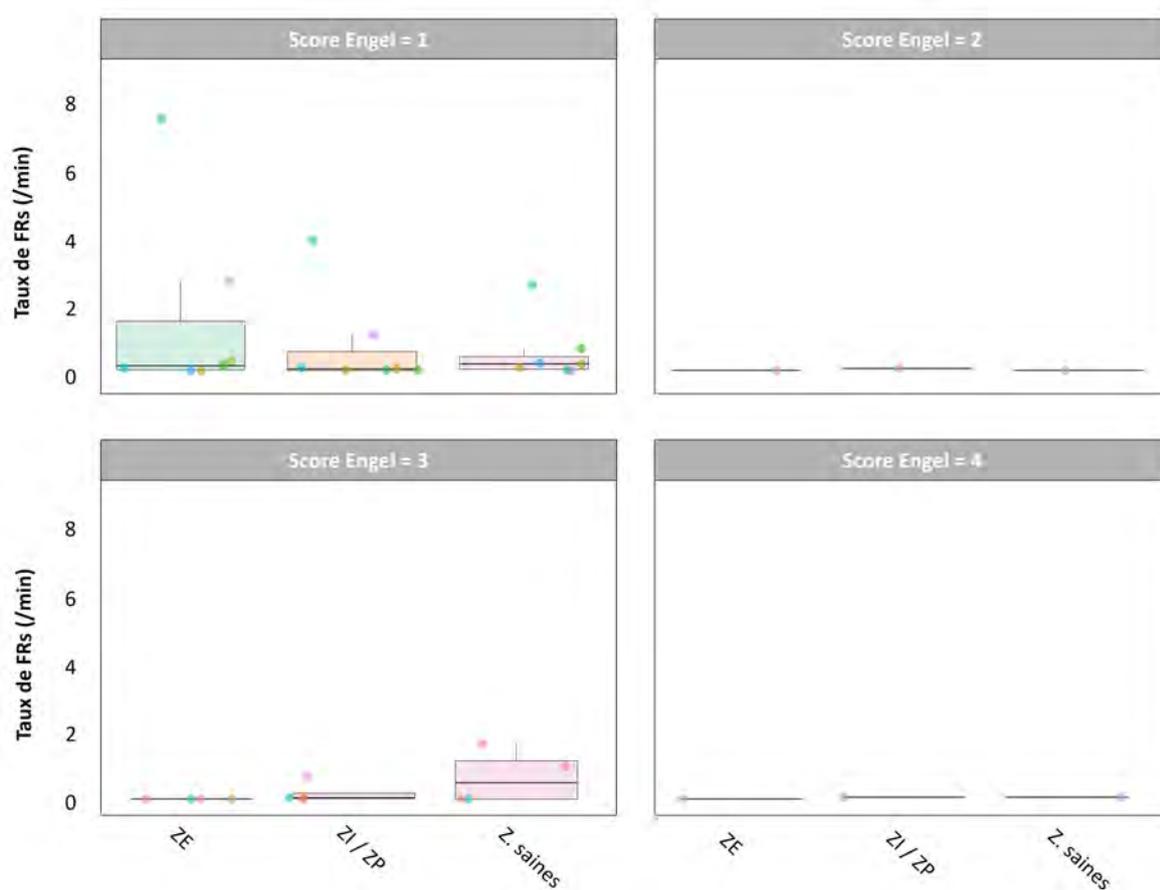


FIGURE 51 – Répartition des FRs et bilan post-chirurgical. Le taux d'apparition des FRs est représenté pour chaque score d'Engel et pour les différentes régions cérébrales. Les graphiques 2 et 4 sont aplatis car ils ne sont représentés que par les données d'un seul patient chacun.

d'origine artificielle) ou sur l'aspect de l'événement (ex : oscillations déstructurée ou peu uniforme). Nous avons créé une nouvelle catégorie pour toutes ces activités, qui se trouvent pour la plupart à la limite de la frontière du rejet : les FR-like. Ces événements brisent ou questionnent, parfois très légèrement, l'une des règles évoquée précédemment. D'un point de vue sémantique, les événements que nous appelons "FR-like" se distinguent des "False-Ripples" [FaRs, (Bénar et al., 2010)], décrits comme résultant principalement de l'application des filtres passe-haut ou passe-bande au niveau d'événements amples et transitoires comme des PEIs ou des artefacts. Des études ont estimées que les FaRs devraient être pris au sérieux mais que leur nombre pourrait être relativement limité la plupart du temps (Frauscher et al., 2017; Van Klink et al., 2016a). Nous n'avons pas encore établi de catégorisation des FR-like mais nous pensons que parmi eux, certains pourraient participer à un changement des définitions actuellement utilisées pour qualifier les FRs. En effet, on remarque que ces événements sont souvent enregistrés sur des canaux où de véritables FRs sont présents ce qui suggère que certains FR-like pourraient témoigner d'activités physiopathologiques.

Globalement, nos résultats montrent d'abord que les FRs peuvent s'exprimer sous différentes

formes et caractéristiques sans que l'on sache toujours en expliquer la raison. On observe différents patterns de durée, d'étendue dans les bandes de fréquence, de répétition ou de morphologie. Ces caractéristiques sont le plus souvent visibles sur les scalogrammes mais parfois aussi sur le signal brut ou filtré. En outre, on constate que les FRs apparaissent très régulièrement en co-occurrence avec une PEI (94% des macro-FRs et 89% des micro-FRs). Il s'agit du pattern le plus fréquent, que nous avons montré pour la première fois à l'échelle EEG-micro et qui avait déjà été décrit à l'échelle EEG-macro où leur nombre était estimé à 81% (Urrestarazu et al., 2007; Frauscher et al., 2017). Des études de modélisation montrent que les PEIs pourraient être issues d'une transition des FRs vers un état plus massif. Ce phénomène serait lié au nombre de cellules hyperexcitables qui participent transitoirement à la génération des événements épileptiques (Demont-Guignard et al., 2012). Des mécanismes de synchronisation de populations neuronales impliquées dans la génération des FRs (à très courte portée) pourraient ainsi causer l'apparition des PEIs (largement étendues). Si c'est le cas, nous pouvons émettre l'hypothèse que la localisation d'un FR par rapport à une PEI sur le signal brut pourrait nous renseigner sur l'implication et la dynamique des populations neuronales à proximité de l'électrode dans la génération d'activités épileptiques d'envergure (PEIs ou crises). Ainsi, un FR enregistré juste avant une PEI pourrait pointer vers un réseau impliqué précocement et dont l'environnement proche est déficitaire en cellules inhibitrices susceptibles de calmer son activité pour en éviter la propagation ou l'hypersynchronisation avec des réseaux voisins (Buzsaki et al., 1992; Bragin et al., 1999a). Les FRs enregistrés à d'autres moments de la PEI pourraient quant à eux témoigner d'une participation plus tardive des neurones enregistrés appartenant à un même environnement déficitaire en activités inhibitrices, peut-être suite à un effet de propagation ou de déclenchement. De même que l'on observe fréquemment des FRs avant ou en début de PEI, on les trouve aussi régulièrement au niveau des phases ascendantes, descendantes et du pic de la pointe. En revanche, il est plus rare d'observer un FR qui succède de près ou de loin une PEI. Les constats que nous avons réalisés au cours des analyses quantitatives et qualitatives des FRs et des FR-like nous ont amenés à envisager la création de sous-catégories d'événements. Ces catégories auraient pour rôle de conduire à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et de la dynamique des réseaux cortico-sous-corticaux impliqués dans la maladie à différentes échelles. Ce travail de catégorisation pourrait s'établir sur la base de méthodes que nous sommes actuellement entrain de développer. Une technique consiste à classer tous les événements du point de vue de leur proximité sur le scalogramme, au travers d'une étude par pixels. Probablement que des regroupement devraient émerger, avec des grappes (clusters) d'événements proches les uns des autres, elles-mêmes éloignées d'autres grappes. La mesure d'éloignement pourrait être réalisée à partir de techniques classiques de regroupement par analyse des composantes principales (PCA), par distribution des histogrammes de valeurs des pixels, ou par l'association de ces méthodes.

6.3.1 Etude préliminaire : relations avec le bilan post-chirurgical

Sur les 29 patients inclus dans l'étude, 14 ont pu bénéficier d'une intervention chirurgicale thérapeutique. Sur ces 14 patients opérés, 8 étaient totalement libérés de leur épilepsie (score Engel = 1) deux après la chirurgie. Un autre patient a bénéficié de la chirurgie mais fait toujours des crises, très rarement et nocturnes uniquement (score Engel = 2). Quatre patients ont bénéficié de l'opération, mais font parfois des récurrences, bien que plus rares (score Engel = 3). Quant au dernier patient, il n'a malheureusement bénéficié d'aucun effet de l'opération (score Engel = 4).

La figure 51 illustre la manière dont la dynamique d'apparition des FRs pourrait influencer le bilan post-chirurgical selon les zones du réseau épileptique dans lesquelles ils sont enregistrés. Ces données sont à ce jour purement descriptives et nous aurions besoin des données de plus de patients opérés chez qui des investigations concernant les FRs ont été menées pour arriver à des conclusions. En effet, le nombre de patients dans les catégories 2, 3 et 4 du scores d'Engel sont beaucoup trop faibles pour envisager des comparaisons. Les patients qui ont le plus bénéficié de l'opération (engel = 1) semblent toutefois être ceux chez qui on a enregistré des FRs dans la ZE, mais ce résultat paraît être fortement guidé par seulement quelques patients chez qui beaucoup de FRs ont été enregistrés. Une analyse à plus grande échelle pourra sans doute permettre d'apporter de nouveaux éléments de réponse.

6.4 Conclusion

Nous avons montré que les micro-FRs et les macro-FRs exprimaient des caractéristiques différentes et qu'ils n'étaient pas distribués dans les mêmes proportions au sein des différentes zones du réseau épileptique. En outre, les micro-FRs sont caractérisés par de plus hautes fréquences et sont enregistrés en plus grandes quantités que les macro-FRs, particulièrement en ZI/ZP. Utiliser des micro-électrodes pourrait être une chance de mieux délimiter la ZE d'une part et d'établir une carte statique du réseau épileptique d'autre part (ZE, ZI/ZP, zones saines), alors que cette cartographie est actuellement totalement dépendante des crises que fait le patient durant son hospitalisation. Le patient pourrait ainsi bénéficier d'une chirurgie plus rapide et d'un bilan post-opératoire plus favorable, c'est-à-dire moins d'échecs thérapeutiques.

7 Discussion générale

DIAGNOSTIQUER les formes pharmacorésistantes de l'épilepsie est une tâche très difficile pour les cliniciens mais qui pourrait bénéficier des avancées techniques et technologiques récentes. A la suite d'un séjour d'hospitalisation pour explorer leurs réseaux épileptiques intracérébraux par SEEG, les patients doivent souvent attendre plus d'un an que la quantité immense de données générée par les enregistrements continus de leur activité cérébrale puissent être traités. Par ailleurs, la moitié des patients ne peuvent pas être opérés pour diverses raisons et environ un tiers de ceux qui le sont souffrent toujours d'épilepsie après que l'exérèse chirurgicale de la zone épileptogène (ZE) suspectée ait été réalisée, probablement à cause d'une délimitation, extrêmement compliquée à réaliser, qui n'est pas suffisamment précise. Les marqueurs intercritiques ont une place déterminante dans le diagnostic de ces épilepsies car ils permettent de cartographier le réseau épileptogène. Les biomarqueurs les plus utilisés à ce jour par les neurologues sont les pointes épileptiques intercritiques (PEIs). Les PEIs sont enregistrées dans les zones irritatives (ZI) qui peuvent parfois chevaucher la ZE (Talairach and Bancaud, 1966; Kahane et al., 2006; McGonigal et al., 2007). Les PEIs sont de durée relativement brève (250 à 700 ms) et d'amplitude très importante (parfois supérieure à 2 000 μ V), ce qui les rend visibles à l'oeil nu sur un tracé clinique où l'activité cérébrale est affichée par fenêtres de 10 à 30 secondes (Gotman and Gloor, 1976; De Curtis and Avanzini, 2001). Néanmoins, rechercher manuellement ces événements dans les 200 heures d'enregistrements qui sont générées à chaque fois qu'un patient est hospitalisé est extrêmement pénible et chronophage (Gotman and Gloor, 1976; De Curtis and Avanzini, 2001; Roy et al., 2019; Hao et al., 2018). De plus, les PEIs ne sont pas des marqueurs suffisamment spécifiques de la ZE. Depuis quelques années, la recherche s'intéresse aux fast ripples (FRs) qui sont des oscillations à hautes fréquences (HFOs) enregistrées entre 200 et 600 Hz. Plusieurs études ont montré que l'ablation chirurgicale des tissus cérébraux associés à ces oscillations conduisait à un bilan post-chirurgical plus favorable, comparativement à la résection de n'importe quel autre tissu (Nevalainen et al., 2020; Frauscher et al., 2017; Thomschewski et al., 2019; Jacobs et al., 2010; Höller et al., 2015). Toutefois, les FRs sont encore très peu utilisés en clinique car extrêmement difficiles à détecter à cause de leur très courte durée, pouvant avoisiner les 6 ms et de leur très faible amplitude, variant autour de 5 à 30 μ V (Jirsch et al., 2006; de la Prida et al., 2015). Contrairement aux PEIs, les FRs sont strictement invisibles à l'oeil nu sur l'activité cérébrale, aux échelles utilisées en clinique. Pour avoir une chance de les observer, il est nécessaire d'afficher le signal par fenêtres de 0,4 à 2 secondes et en utilisant plusieurs types de représentations simultanément : le signal brut, filtré et temps-fréquence. A ce jour, les médecins ne disposent d'aucun outil leur permettant de visualiser correctement les marqueurs intercritiques (PEIs et surtout FRs) et encore moins de les détecter automatiquement. Nous discuterons dans cette section de l'apport des électrodes hybrides pour capturer et mieux comprendre les marqueurs intercritiques. Nous parlerons aussi

des améliorations dans le domaine de la détection automatique de ces événements ainsi que des difficultés rencontrées et des solutions pour les surmonter. Enfin nous proposerons un résumé des contributions que nous apportons et un éventail de perspectives pour les futurs travaux.

7.1 L'apport des enregistrements multiéchelles

L'une des stratégies clé de notre approche pour mieux comprendre les réseaux épileptiques consistait à utiliser des électrodes hybrides intracérébrales. Les électrodes classiquement utilisées en clinique sont constituées de macro-canaux capables d'enregistrer l'activité de larges populations neuronales. Mais sur les 5 à 15 électrodes implantées à nos patients, au CHU de Toulouse, 3 à 4 sont hybrides et disposent de micro-canaux capables de capturer des activités beaucoup plus focales, pouvant aller jusqu'à l'échelle du neurone unitaire. A l'origine, les FRs ont été découvert grâce à l'utilisation de micro-électrodes chez des patients épileptiques (Bragin et al., 1999b; Bragin et al., 1999a), mais un tournant s'est produit en 2006 quand des FRs ont été enregistrés à l'échelle EEG-macro (Urrestarazu et al., 2007; Châtillon et al., 2011; Jirsch et al., 2006). Même si aujourd'hui les électrodes hybrides macro/micro sont plus facilement accessibles qu'il y a dix ou quinze ans, elles ne sont utilisées que dans certains centres pratiquant les explorations intracérébrales car le signal EEG-micro représente des coûts et des difficultés supplémentaires d'analyse et de réglementation. Les électrodes DIXI-medical que nous utilisons sont par exemple en cours de certification européenne.

Pour autant, la littérature suggère que les micro-électrodes permettent d'enregistrer de plus grandes quantités de FRs (Worrell et al., 2008; Despouy et al., 2019), ce que nos résultats confirment avec près de quatre fois plus d'événements en EEG-micro. Nous montrons également que les événements enregistrés à cette échelle témoignent de caractéristiques morphologiques et fréquentielles différentes et s'expriment au sein d'un réseau épileptique plus étendu. L'association de FRs enregistrés aux échelles EEG-macro et EEG-micro pourrait donc être indispensable pour délimiter correctement les réseaux pathologiques et en étudier la dynamique (Schevon et al., 2019). Les différences de quantités d'événements capturés aux deux échelles pourraient s'expliquer par deux facteurs : la proximité des électrodes avec les générateurs et la surface de tissus participant aux potentiels de champs locaux. Les micro-électrodes ont un diamètre beaucoup plus fin que les macro-électrodes soit 20 microns contre 800 microns environ. Les micro-brins peuvent ainsi s'insérer entre, ou se juxtaposer à, des corps neuronaux dont le diamètre moyen pour les cellules pyramidales avoisine également les 20 microns. Au plus proche des bicouches lipidiques des corps neuronaux ou prolongements axoniques et toujours en extra-cellulaire, ces canaux donnent un accès unique aux changements de polarisation des cellules au repos ou en activité. On estime à environ 1 mm³ le volume tissulaire enregistré par chaque micro-contacts (Bragin et al., 1999a; Bragin et al., 2002; Jiruska et al., 2010; Crépon et al., 2010) contre plus de 10 mm³ pour les macro-contacts. Comme les FRs sont des activités

générées à très petite échelle, de l'ordre justement du mm^3 , on comprend qu'ils puissent être correctement enregistrés en EEG-micro. A l'échelle EEG-macro, les activités générées à si petite échelle sont beaucoup plus facilement noyées par la sommation spatiale d'autres FRs désynchronisés à proximité, voire en anti-phase (Demont-Guignard et al., 2012).

Si le nombre brut de FRs détectés à l'échelle EEG-micro ($n = 2\,743$) est supérieur à celui en EEG-macro ($n = 645$), leurs caractéristiques et leur distribution dans les réseaux épileptiques montre aussi des différences. D'abord, les FRs enregistrés en EEG-micro montrent des pics fréquentiels ainsi qu'une répartition du spectre dans les bandes hautes de fréquence des FRs (400-600 Hz) plus élevés. Si on s'intéresse aux réseaux épileptiques, on constate plus spécifiquement encore à l'échelle EEG-micro uniquement que les pics de fréquences sont plus élevés en ZI/ZP qu'en ZE (mais pas la distribution globale dans les hautes bandes de fréquences). Les comparaisons dans la condition EEG-macro manquent de puissance car peu d'événements ont été enregistrés à cette échelle, mais une tendance comparable semble se dessiner. En effet, seuls 12,2% des FRs détectés par les macro-électrodes ($n = 78$) sont enregistrés en ZI/ZP contre 38,4% avec les micro-électrodes ($n = 1\,053$). L'hypothèse de différences morphologiques entre les FRs enregistrés en ZI/ZP et ceux enregistrés en ZE, donc aussi en EEG-macro et en EEG-micro, est ainsi appuyée par les résultats que nous obtenons. Les FRs capturés à l'échelle EEG-micro et en particulier en ZI/ZP pourraient provenir de populations neuronales émettant des signaux plus isolés mais aussi plus rapides et discrets, invisibles à l'échelle des macro-électrodes. Par ailleurs, les FRs enregistrés en ZI/ZP à l'échelle EEG-micro subissent plus d'interruptions transitoires (< 3 ms) que ceux enregistrés en ZE, ce qui suggère un phénomène d'annulation très bref, peut-être causé par le découplage de phases d'activités simultanées (en l'occurrence des FRs) à très courte portée.

Des études avaient déjà montré que les micro-électrodes enregistraient des événements de plus hautes fréquences (Worrell et al., 2008; Blanco et al., 2011), mais sans proposer d'explication sur les structures cérébrales impliquées. Plusieurs études basées sur des analyses en EEG-macro ont même suggéré que les FRs étaient presque absents en dehors de la ZE (Zijlmans et al., 2011; Roehri et al., 2018), ce que nos résultats en EEG-micro viennent remettre en perspective. Les FRs comme biomarqueurs ont connu un engouement ces dernières années pour leur promesse à délimiter la ZE, avant que leur intérêt ne soit partiellement remis en question dans des études en EEG-macro (Kuhnke et al., 2019; Roehri et al., 2018; Jacobs and Zijlmans, 2020). En outre, il a été montré que l'association du taux d'apparition des FRs avec celui des PEIs constituait un meilleur biomarqueur que les FRs seuls (Roehri et al., 2018). Par ailleurs, certains types d'épilepsies pourraient être caractérisées par la présence de faibles quantités de FRs, comme les épilepsies néocorticales (Jacobs et al., 2008; Crépon et al., 2010). Mais il est possible que l'utilisation de micro-électrodes à plus grande échelle et sur de plus larges surfaces corticales permette d'aboutir à des conclusions différentes.

7.2 Vers une redéfinition des FRs ?

Les connaissances acquises depuis la première description des FRs par A. Bragin en 1999, comptant plus d'une décennie où les micro-électrodes ont presque été oubliées, pourraient justifier d'en revoir ou formaliser la définition. Dans un premier temps, le nombre de cycles dépassant de l'activité EEG de fond pourrait-il être revu et/ou précisé ? D'ailleurs le terme utilisé dans la littérature est plutôt "peak" que "cycle" ou "période", probablement pour considérer les oscillations déstructurées. Un seuil minimal de pics n'est pas toujours défini dans les études portant sur les FRs car parfois les auteurs préfèrent considérer la durée de l'événement comme estimation de cette variable. Mais si par exemple un seuil de durée est fixé à 6 ms, comme dans le détecteur automatique STE (Staba et al., 2002), il peut comprendre des oscillations à 250 Hz constituées de 2 pics seulement. Néanmoins, quand le nombre de pics attendus est précisé, il varie en général entre 3 ou 4 au minimum (Roehri et al., 2017) et 6 (Staba et al., 2002). Dans nos travaux, nous avons systématiquement fixé le seuil minimal à quatre cycles, mais pourrait-on établir des conditions offrant davantage de flexibilité ? Par exemple, des conditions basées sur des critères qualitatifs comme la stabilité ou la "propreté" de l'oscillation. Pour être plus clair : une oscillation constituée de 5 cycles irréguliers (le terme "pics" convient bien dans ce cas), émet-elle une signature physiopathologique plus fiable qu'une oscillation parfaitement sinusoïdale avec 2 ou 3 cycles ? Dans une publication de 2016, S. Burnos faisait un premier pas en direction de ces questionnements en montrant que la morphologie des HFOs n'améliorait pas la délimitation de la ZE (Burnos et al., 2016). Mais tout d'abord l'étude en question ne prenait pas en compte spécifiquement les FRs, ensuite aucun enregistrement par micro-électrode n'était disponible. Enfin la notion de morphologie était relativement limitée avec seulement des notions de régularité d'amplitudes et de fréquences. Les études publiées au cours des années suivantes ainsi que nos résultats ont montrés que l'analyse des morphologies devrait nécessairement être réalisé sur des FRs spécifiquement (pas des HFOs) et avec une combinaison d'électrodes macro et micro.

Les FRs sont considérés comme des événements très courts (6 à 30 ms) mais nous avons observé des activités pouvant s'étendre sur des durées relativement longues (jusqu'à 100 ms), sans pour autant atteindre la durée des HFA décrites par Melani et al. dans les structures occipitales et hippocampiques de patients épileptiques (Melani et al., 2013b) (durée > 375 ms). Ces événements sont associés à une autre particularité, c'est qu'ils sont généralement observés isolément, soit sans PEI à proximité. Leur occurrence est faible, nous l'estimons à moins d'un pourcent de la totalité des FRs détectés, mais ces longues oscillations pourraient être convoquées pour repositionner les bornes utilisées pour délimiter la durée des FRs. Si un seuil minimal de durée est souvent considéré dans les études sur les FRs, la question des événements relativement durables (mais non continus comme dans Melani et al., 2013) n'a encore jamais été sérieusement explorée. Nous avons déjà évoqué l'hypothèse de déficits en activités inhibitrices

Tableau 10 – Revue des bandes de fréquences (min - max) utilisées pour définir les ripples et les fast ripples dans la littérature. N/A : non attribué.

Etudes	Ripples (Hz)	Fast Ripples (Hz)
Bragin et al. (Bragin et al., 1999a)	100 - 200	250 - 500
Staba et al. (Staba et al., 2002)	100 - 200	250 - 500
Gardner et al. (Gardner et al., 2007)	80 - 200	200 - 500
Foffani et al. (Foffani et al., 2007)	100 - 300	200 - 600
Zelman et al. (Zelmann et al., 2009)	80 - 250	250 - 500
Bénar et al. (Bénar et al., 2010)	80 - 200	250 - 600
Ibarz et al. (Ibarz et al., 2010)	N/A	250 - 800
Crépon et al. (Crépon et al., 2010)	N/A	> 200
Frost et al. (Frost Jr et al., 2011)	100 - 200	250 - 600
Jacobs et al. (Jacobs et al., 2012)	80 - 200	200 - 500
Birot et al. (Birot et al., 2013)	N/A	250 - 600
Melani et al. (Melani et al., 2013b)	80 - 250	250 - 500
Burnos et al. (Burnos et al., 2016)	80 - 250	250 - 500
Jrad et al. (Jrad et al., 2016)	120 - 250	250 - 600
Roehri et al. (Roehri et al., 2017)	80 - 250	250 - 500
Lachner et al. (Lachner-Piza et al., 2020)	80 - 250	250 - 500
Nevalainen et al. (Nevalainen et al., 2020)	80 - 250	250 - 600
Gardy et al. (soumis, section 9.5.2)	80 - 200	200 - 600
Gardy et al. (en préparation, section 9.5.3)	80 - 200	200 - 600

pour expliquer certains mécanismes comme la fragmentation des FRs, mais elle pourrait aussi expliquer pourquoi certaines oscillations se prolongent.

De même que les FRs sont supposés être peu étalés au travers de la dimension temporelle, certains auteurs suggèrent qu'ils devraient aussi être concentrés dans une bande limitée de fréquences sur le scalogramme, sans que la notion "d'étendue limitée" soit formellement définie (Roehri et al., 2017). Il est possible que ce paramètre ait été utilisé pour limiter le nombre de fausses alarmes capturées par les détecteurs automatiques, puisqu'une caractéristique de certains artefacts est justement qu'ils s'étalent intensément dans tout le spectre. Pour autant, certains FRs que nous observons et acceptons témoignent de distributions homogènes sur presque l'ensemble des bornes fréquentielles des FRs (figure 47.G).

A ce propos, une zone grise existe dans la littérature concernant les événements enregistrés entre 200 et 250 Hz. L'ensemble des études s'accorde à distinguer deux catégories de HFOs : les ripples et les FRs. Or, les valeurs utilisées pour borner ces deux catégories de HFOs varient

en fonction des auteurs ou des équipes de recherches. Certains considèrent que les ripples sont enregistrés dans une gamme allant de 80 à 200 Hz , d'autres de 80 à 250 Hz et que les FRs sont enregistrés entre 200 et 600 Hz ou entre 250 et 600 Hz, voire 800 Hz parfois. Parmi ces auteurs, certains omettent probablement volontairement, la bande 200-250 Hz en définissant les ripples entre 80 et 200 Hz et les FRs entre 250 et 600 Hz. Le tableau 10 illustre la diversité des normes fréquentielles appliquées à la détection des ripples et des FRs. Dans nos études, nous avons décidé d'étudier les FRs dans la bande 200-600 Hz en considérant que cette gamme de fréquence peut apporter des informations utiles pour caractériser ces oscillations pathologiques. Nous préférons avoir un accès à l'information complet plutôt que limité, quitte à éventuellement prendre en considération la fréquence moyenne des FRs au cours d'analyses post-hoc, en utilisant par exemple l'équation 11, où X représente les fréquences de la courbe de densité spectrale (PSD, figure 46.B) et Y les puissances associées.

$$Freq_{moy} = \frac{\sum_{i=200}^{600} (X_i \times Y_i)}{\sum_{i=200}^{600} (Y_i)} \quad (11)$$

Sur la base de tous les éléments discutés jusqu'à présent, nous proposons la définition suivante d'un FR :

Oscillation à hautes fréquences (200-600 Hz), constituée d'au minimum 4 pics dont l'intensité dépasse celle de l'activité de fond (en général 15 à 60 μ V), pour une durée pouvant ainsi varier de 6,6 ms (soit 4 oscillations à 600 Hz) jusqu'à 100 ms (plus longue durée observée). L'oscillation peut être continue ou fragmentée, c'est-à-dire subir une ou plusieurs interruptions dont l'étendue n'excède pas deux pics (soit 3,3 ms à 600 Hz). Dans le cas d'une oscillation fragmentée, le seuil de durée devrait être actualisé en ajoutant le temps total d'interruption. Par exemple, si un FR subit deux interruptions, l'une de 1ms et l'autre de 2ms, il devra durer au minimum 9,6 ms pour être validé (6,6 + 1 + 2). Ainsi la signature d'un FR sur un scalogramme peut prendre plusieurs formes, allant d'un aspect *blobaire* (tâche localisée, peu diffuse) à un aspect plus étalé dans la dimension temporelle ou spectrale. L'aspect diffus au travers des différentes bandes fréquentielles (200-600 Hz) se caractérise par un mode spectral (puissance dominante) peu représentatif de la complexité du FR. D'autres indices comme l'index FR, la fréquence moyenne ou sa variance seront plus appropriés pour caractériser ce type d'événements.

Cette définition sera probablement amenée à évoluer en incorporant d'autres éléments qualitatifs ainsi que, peut-être, la notion d'échelle d'enregistrement (EEG-macro / EEG-micro).

D'un point de vue méthodologique, les critères de détection visuelle ou automatique des FRs pourraient être résumés de la manière suivante :

1. Application d'une transformée en ondelettes continue sur le signal brut pour obtenir le

scalogramme.

2. Normalisation Z_{H_0} du scalogramme sur une fenêtre pouvant varier entre 400 millisecondes et une seconde (Roehri et al., 2016).
3. Identification des *traces* (peut-on toujours parler de *blobs* ?) intenses sur le scalogramme, pouvant être condensées ou étendues sur l'axe temporel (jusqu'à 100 ms) et fréquentiel (de 200 à 600 Hz).
4. Calcul d'une mesure d'énergie du signal EEG filtré par RMS, énergie glissante ou enveloppe d'Hilbert (Remakanthakurup Sindhu et al., 2020).
5. Extraction de la portion [a] de signal filtré et [b] d'énergie du signal filtré situées au niveau du FR pour calculer son amplitude moyenne sur la base de l'énergie (b) et le nombre d'oscillations sur la base du signal (a).
6. Extraction de la portion [a] de signal filtré et [b] d'énergie du signal filtré situées en dehors du FR (activité de fond) pour calculer son amplitude moyenne sur la base de l'énergie (b).
7. Faire le rapport de l'amplitude moyenne du FR sur l'amplitude moyenne de l'activité de fond.
8. Si le nombre de pics et l'amplitude sont supérieurs aux seuils établis, passer à l'étape suivante, sinon, rejeter l'événement.
9. Vérifier que l'oscillation qui apparaît sur le scalogramme et sur le signal filtré apparaît également sur le signal brut pour éviter les FaRs liés à des artefacts de filtrage.
10. Vérifier l'activité sur les autres canaux pour éviter la fausse détection d'artefacts électriques qui touchent généralement l'ensemble des canaux d'une ou de plusieurs électrodes simultanément.

7.3 Amélioration de la détection automatique des FRs

Trois générations de détecteurs automatiques de HFOs, capables ou non de distinguer les ripples des FRs, se sont succédées entre 2002 et aujourd'hui.

D'abord les détecteurs basés sur une analyse du signal temporel. En général, un paramètre comme l'enveloppe (Crépon et al., 2010), l'énergie glissante (Gardner et al., 2007) ou la moyenne mobile (Staba et al., 2002; Zelmann et al., 2012; Chander, 2008) du signal filtré est calculé. Ces trois valeurs sont très fortement corrélées donc le choix a peu d'importance (Remakanthakurup Sindhu et al., 2020). Puis les segments qui dépassent une valeur seuil, comme le 97.5^{ème} (Gardner et al., 2007), le 99^{ème} (Zelmann et al., 2012; Chander, 2008) percentile, ou 5 écart-types (Staba et al., 2002; Crépon et al., 2010) sont considérés comme de potentiels FRs si leur durée dépasse 6 ms (Staba et al., 2002; Zelmann et al., 2009; Chander, 2008), 10 ms (Crépon et al., 2010) ou 12 ms (Gardner et al., 2007).

Ensuite les détecteurs basés sur les cartes temps-fréquence, ou scalogrammes (Roehri et al., 2017; Quitadamo et al., 2018; Donos et al., 2020). Les images temps-fréquence sont en général calculées par transformation en ondelettes continues. Ensuite, une étape de traitement sur les scalogrammes peut être appliquée comme une binarisation (Donos et al., 2020), une analyse statistique de coefficient d'acuité - kurtosis - (Quitadamo et al., 2018) ou une normalisation Z_{H_0} (Roehri et al., 2017). Puis, l'algorithme va chercher à détecter les blobs sur l'image (Roehri et al., 2017; Donos et al., 2020) ou les portions du scalogramme dont la puissance dépasse une valeur d'écart type (Quitadamo et al., 2018). Alors, la durée de ces portions de signal est calculée pour estimer le nombre de cycles dans l'oscillation concernée.

Enfin, les détecteurs basés sur des techniques d'apprentissage supervisé non-profond de type machine à vecteurs de support - SVM - (Lachner-Piza et al., 2020; Sciaraffa et al., 2020), ou profond de type réseaux de neurones récurrents - RNN - (Hagen et al., 2020) ou réseaux de neurones convolutifs - CNN - (Zuo et al., 2019) prenant en entrée des portions de signal temporel.

Les détecteurs de première génération sont insuffisants car les techniques utilisées sont peu efficaces lorsque le volume de signal à analyser devient très important, avec trop d'événements susceptibles d'être omis ou de générer des fausses alarmes (FAs). Les détecteurs de seconde génération ont permis de réaliser un bond en avant des performances, c'est-à-dire de sensibilité (relativement peu d'omissions) et de précision (relativement peu de FAs). Mais ces détecteurs sont aussi mis en difficulté sur des signaux très volumineux ou bruités, comme c'est le cas de la plupart des enregistrements de SEEG. Les détecteurs de troisième génération n'offrent pas des performances bien meilleures que ceux de seconde génération dans l'absolu, mais abordent le problème d'une manière totalement différente. En apprenant eux-mêmes des règles, ces algorithmes sont capables d'imiter dans une certaine mesure la subjectivité dont fait preuve un expert quand il analyse les images. C'est-à-dire que parfois, il voit un FR sans être forcément capable de donner tous les éléments qui lui permettent d'affirmer que c'en est un. En revanche, en situation réelle, l'expert combine son impression sur les scalogrammes en allant chercher des informations dans le signal temporel. Cette étape n'est pas réalisée par les algorithmes qui ont été développés jusqu'à présent. Les méthodes sont soit basées sur le signal soit sur le scalogramme. C'est normal car le traitement des deux simultanément serait redondante, sauf lorsqu'on utilise un réseau de neurones artificiels (CNN) pour analyser les scalogrammes. En effet, leur approche est strictement différente des méthodes de traitement plus classiques comme les analyses de fréquences, d'intensité ou de durée. Par ailleurs, aucun algorithme n'a été développé non-plus pour s'adapter aux échelles d'enregistrement EEG-macro et EEG-micro, qui amènent un défi supplémentaire à un problème déjà très complexe.

L'algorithme que nous avons créé est une combinaison des trois générations de détecteurs, à laquelle nous avons ajouté une dimension écologique visant à imiter la procédure mise en oeuvre par un neurologue qui réaliserait manuellement la tâche de détection des FRs. La performance

des CNNs est mise à profit pour réaliser l'opération d'analyse massive du signal. Cette première étape d'analyse, comme en condition réelle et comme un expert le ferait, se base sur l'étude des scalogrammes qui représente 85 à 90% du travail. A l'issue, des techniques de traitement du signal filtré réalisent une analyse plus fine et minutieuse des FRs candidats détectés par le CNN. Encore une fois, cette étape est proche des conditions réelles en termes de procédure et de proportions, soit environ 6 à 8%. Les 2 à 9% restant incombent à l'utilisateur qui vérifie les résultats facilement grâce à l'interface utilisateur et applique des corrections si nécessaire. Nous avons conçu notre méthode avec trois idées en tête dès le départ : [1] qu'elle soit suffisamment efficace et robuste pour apporter une aide réelle en clinique, [2] que le processus décisionnel de l'algorithme soit facilement compréhensible par les utilisateurs finaux, donc les médecins et [3] que des utilisateurs sans expérience en informatique puissent rapidement et facilement prendre l'outil en main. Plutôt que de valider ces étapes en série, nous avons travaillé sur l'ensemble en parallèle. Cette démarche nous a permis de ne jamais négliger l'un des aspects en faveur d'un autre car leur combinaison nous semble plus importante que chaque aspect pris indépendamment, même s'ils répondent déjà individuellement à de forts critères d'exigence. La méta-structure de notre algorithme peut-elle être considérée comme une 4ème génération de détecteurs ? Nous laisserons les résultats d'utilisation et la future littérature en décider.

7.4 Résumé des contributions

7.4.1 Ladybird : méthodes, logiciel et application

La contribution principale de ce travail est Ladybird, un logiciel comprenant un algorithme de détection automatique des FRs et de nombreuses autres fonctionnalités. Détails sur l'algorithme en section 5.2 et sur le logiciel plus généralement en section 9.1. Ladybird a donné lieu à l'écriture de deux articles (soumis) : l'un portant sur la méthode (section 5.2), l'autre sur son application à grande échelle (section 6). Un brevet est actuellement entrain d'être déposé dans le but d'industrialiser notre outil et qu'il puisse réellement bénéficier aux médecins et aux patients dans le cadre du diagnostic.

7.4.2 Définition des FRs et pipeline

Dans cette section, nous avons proposé une définition actualisée des FRs ainsi qu'une feuille de route pour chercher et détecter ces oscillations particulières et complexes. Ces propositions ont été établies à partir d'une revue de la littérature sur les 20 dernières années, couplée à notre expérience. Nous avons évalué le besoin d'une définition complète et précise des FRs sur le constat de nombreuses variations utilisées par les différents auteurs, pouvant amener à des incompréhensions, des difficultés à reproduire certains travaux ou des résultats parfois incomplets ou hors sujet. Par la même occasion, nous avons proposé une feuille de route

comprenant des étapes et des méthodes standardisées pour faciliter la reproductibilité. Ces éléments, s'ils sont acceptés par la communauté, quitte à être retravaillés et bien-sûr toujours discutables, pourraient faciliter la convergence des résultats et accélérer l'état de la recherche sur les FRs.

7.4.3 Méthode de détection basée pixels

Nous avons développé une nouvelle méthode appelée Convolutional Kernel Density Estimation (CKDE) pour détecter les PEIs à partir des champs de densités sur l'image convoluée du signal EEG brut. Cette méthode apporte la preuve de concept que des techniques de traitement des images peuvent être appliquées pour détecter des anomalies sur des séries temporelles, comme des PEIs dans des enregistrements de SEEG. Elle a fait l'objet d'une publication dans une revue à comité de relecture (Gardy et al., 2020). Détails sur la méthode en section 5.1.

7.4.4 Bases de données

L'entraînement de notre algorithme de détection des FRs a nécessité l'entraînement d'un CNN sur près de 5 000 exemples. Ces exemples ont été détectés manuellement dans 11 heures d'activité SEEG micro/macro chez 13 patients. Ils ont été organisés selon une structure pouvant être facilement utilisée et partagée (détails en section 4.3). La base de données initiale a depuis été enrichie de plusieurs milliers de nouveaux FRs grâce aux travaux de détection automatiques que nous avons réalisés par la suite. Il s'agit d'une grande richesse pour le futur, car cette base unique au monde à notre connaissance pourrait servir à des fins pédagogiques pour former des experts à reconnaître des FRs d'une part ou à entraîner des algorithmes de détection automatique encore plus performants d'autre part.

7.5 Perspectives

7.5.1 Etude du signal neuronal

Une prochaine étape pour mieux comprendre le sens des FRs et l'organisation des réseaux qui leur donne naissance, consistera à mettre en relation les potentiels d'actions des neurones unitaires avec l'activité des micro-FRs, c'est-à-dire les FRs enregistrés à l'échelle EEG-micro. Les études en électrophysiologie *in silico* et *in vitro* suggèrent que les FRs proviendraient de phénomènes d'accélération des décharges neuronales dans des populations cellulaires synchrones (Draguhn et al., 1998; Bragin et al., 2002) ou asynchrones (Foffani et al., 2007; Jefferys, 2010) déficitaires en activités inhibitrices, en particulier dans les régions hippocampiques. Les événements épileptiques, y compris les crises et les biomarqueurs, seraient en fait issus de dynamiques complexes, progressives et alternantes de décharges neuronales synchrones et

asynchrones (Jiruska et al., 2013). Une étude récemment publiée par notre équipe montre que la configuration en tétrodes des électrodes hybrides DIXI-medical permet d'accéder à l'activité neuronale avec une précision inégalée chez l'être humain (Despouy et al., 2020). En outre, nous avons observés des réponses neuronales variables, d'activation ou d'inhibition, au moment où des événements plus massifs survenaient comme des LFPs ou des PEIs. Grâce au détecteur multiéchelle que nous avons développé, nous pourrions réaliser une étude de grande envergure de ces phénomènes sur les micro-FRs.

7.5.2 Pousser plus loin la notion de multiéchelle

Une des limites aux micro-électrodes, c'est que les micro-contacts sont déployés uniquement au niveau de l'extrémité mésiale des électrodes hybrides. Toutefois, nous envisageons d'utiliser de nouvelles électrodes quand elles seront disponibles, sur lesquelles des micro-contacts seront déployés sur la toute la longueur de l'électrode. Cette évolution technologique permettrait de sonder des tissus néocorticaux ou intermédiaires, jusqu'à présent inaccessibles à l'échelle EEG-micro. Nous pourrions par exemple regarder si des micro-FRs peuvent être enregistrés, alors que très peu de macro-FRs le sont. De plus, et de même que les micro-FRs et les macro-FRs peuvent être détectés par Ladybird et semblent tous deux apporter des informations différentes et complémentaires, nous pourrions ajouter de nouvelles sources d'informations en adaptant notre outil à l'échelle de l'EEG de scalp, pour détecter des scalp-FRs. Plusieurs études ont déjà montré qu'il était possible de détecter des FRs à cette échelle (Golmohammadi et al., 2017a; Tjepkema-Cloostermans et al., 2018; Melani et al., 2013a; Pizzo et al., 2016; von Ellenrieder et al., 2016; Yin et al., 2019; von Ellenrieder et al., 2016; Van Klink et al., 2016b; Xiang et al., 2009), évidemment en quantité très inférieures à l'EEG-macro, sans parler de l'EEG-micro. Mais il pourrait être intéressant de combiner ces informations de surface à celles acquises en intracérébral, d'une part pour voir si les événements détectés sont les mêmes et d'autre part pour voir si les informations apportées peuvent être utiles ou non à la caractérisation des réseaux épileptiques. Des projections anatomiques 3D des micro-FRs, macro-FRs et scalp-FRs pourraient offrir aux neurologues une cartographie de référence pour le diagnostic.

7.5.3 Technologie et logistique

Des améliorations sont prévues au niveau du matériel, concernant notamment la localisation des tétrodes sur les électrodes hybrides. A ce jour, elles sont systématiquement disposées entre les deux macro-plots les plus profonds (figure 45.A) ce qui limite l'accès multiéchelle aux régions corticales ou intermédiaires. Les électrodes hybrides représentent un défi technologique majeur à cause des nombreuses contraintes qu'elles doivent respecter : taille extrêmement fine, matériaux bio-compatibles, souplesse, mécanisme de déploiement et de rétraction des tétrodes... Des discussions sont actuellement en cours avec notre partenaire DIXI medical.

L'analyse des enregistrements réalisés par les micro-électrodes soulève par ailleurs plusieurs questions, en particulier du point de vue de la référence utilisée pour mesurer l'amplitude du signal électrophysiologique. En EEG-macro comme en EEG-micro, une électrode de référence est localisée dans la matière blanche cérébrale ou dans l'os. On parle de montage monopolaire, car ce sont uniquement les variations d'un macro-contact qui font varier le signal. Toutefois, au moment des analyses, le montage EEG-macro est remanié au profit d'un montage bipolaire où la référence change pour chaque canal d'enregistrement, qui utilise comme référence le macro-contact voisin d'une même électrode. On parle de montage bipolaire, car ce sont les activités enregistrées sur les deux macro-contacts voisins qui font varier le signal. Cette configuration permet d'accéder à une meilleure résolution spatiale en atténuant ou en éliminant les activités diffuses. Mais à l'échelle EEG-micro des tétrodes, ce type de montage n'a encore jamais été évalué et les analyses sont systématiquement réalisées en monopolaire. Nous prévoyons d'élaborer une méthodologie et une feuille de route pour que de nouveaux montages puissent être utilisés à cette échelle. Ces montages pourraient considérer deux types de référence : une référence intra-tétrode (bi-, tri- ou quadri-polaire), une référence inter-tétrodes (nos électrodes hybrides sont toujours constituées d'au minimum deux tétrodes), ou une combinaison des deux.

Le dernier facteur sur lequel nous projetons d'intervenir dans un futur proche est la vitesse de calcul de nos algorithmes. A l'heure actuelle, sans aucune optimisation, il faut environ 10 heures pour analyser 10 minutes d'activité EEG aux deux échelles macro et micro (soit environ 150 canaux d'enregistrement au total). Ce facteur n'était pas limitant jusqu'à présent car la tâche peut tourner en arrière plan quand l'utilisateur fait autre chose sur l'ordinateur (seule une petite partie des ressources est utilisée par le processus) ou pendant la nuit. Toutefois, nous aimerions passer à une utilisation en direct, c'est-à-dire au lit du patient pour que les résultats puissent être consultés par les cliniciens pendant l'hospitalisation. Plusieurs pistes sont envisagées pour augmenter la vitesse de calcul. La première, la plus simple, consisterait à utiliser toute la puissance du processeur (CPU) ce qui pourrait multiplier la vitesse de calcul d'un facteur équivalent au nombre de coeurs (soit au minimum 4 à 12 fois avec un ordinateur classique). La seconde, plus complexe, consisterait à utiliser la puissance de la carte graphique (GPU) pour réaliser les calculs les plus coûteux, ce qui pourrait augmenter la vitesse d'au moins 10 fois (estimation) également.

8 Conclusion générale

 CE travail de thèse a donné lieu à l'écriture de 3 articles et d'un brevet international en attente. L'objectif des prochains mois consistera à finaliser le développement de Ladybird, notre logiciel de détection automatique des FRs. Nous projetons d'industrialiser cet outil pour qu'il puisse être, nous l'espérons, utilisé en clinique à grande échelle, en France et dans le monde. Pour arriver à cet objectif, notre projet entre dans une phase de prématuration d'entreprise soutenue logistiquement, financièrement et administrativement par plusieurs grands acteurs de l'écosystème entrepreneurial [Toulouse Tech Transfer (TTT), Banque Publique d'Investissement (BPI), Région Occitanie] et académique [Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (MESR), Université Paul Sabatier], après avoir été lauréat de plusieurs prix institutionnels : Doc D'occitanie (TTT), concours innovation i-PhD (MESR et BPI), AO prématuration (région). Les différents acteurs impliqués depuis le début du projet continuent également à l'être, ainsi que moi-même évidemment : E.J. Barbeau (CerCo, CNRS), C. Hurter (ENAC), J.Curot (CHU Purpan), L. Valton (CHU Purpan).

Nous continuons également à développer le tissu collaboratif avec plusieurs autres centres qui pratiquent la SEEG dans l'objectif d'harmoniser les pratiques concernant l'utilisation des logiciels, le stockage des données (BIDS) et les procédures d'analyses. Certains projets en cours incluent directement plusieurs centres en plus du nôtre, comme EPIFAR-Lyon où des données issues d'électrodes hybrides sont également enregistrées et pourront être traitées avec Ladybird. Nous sommes aussi en étroite collaboration avec les équipes de Marseille, Rennes, Grenoble et Paris, pour les questions de détection et de compréhension des mécanismes des marqueurs intercritiques, en particulier des FRs.

Nous souhaitons que dans un futur proche, les patients souffrant de formes pharmacorésistantes de l'épilepsie puissent être diagnostiqués et opérés en seulement quelques jours contre plusieurs mois voire années actuellement. A l'issue, nous pensons étendre l'utilisation des techniques que nous avons développées à d'autres cas concrets dans le cadre de nouvelles pathologies ou d'utilisations au quotidien.

9 Annexes

9.1 Ladybird : Logiciel de visualisation et de détection

Ladybird est un logiciel développé dans le cadre de ce travail de thèse, ayant pour objectif de fournir un environnement ergonomique et efficace pour détecter automatiquement les fast ripples (FRs), les visualiser et interagir avec les différentes bases de données (section 4) en lecture et en écriture.

9.1.1 Présentation de l'outil

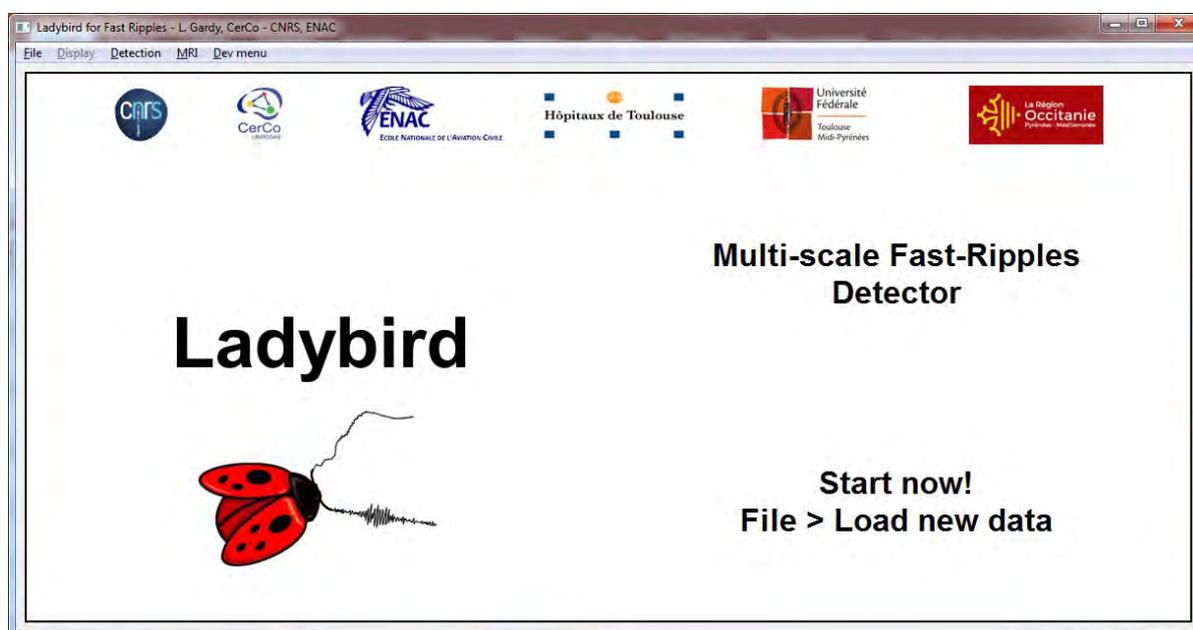


FIGURE 52 – Ecran d'accueil de Ladybird.

9.1.1.1 Origines La création de Ladybird a été motivée par plusieurs éléments. Au cours de précédents protocoles de recherches, des milliers de FRs avaient été détectés et annotés manuellement chez plusieurs patients par J. Curot et E. Despouy. Nous avons besoin d'un outil permettant d'accéder rapidement et de manière optimale à tous ces événements pour les consulter, les analyser et les utiliser comme base d'entraînement pour des algorithmes d'intelligence artificielle. Les FRs étaient enregistrés à l'origine dans de simples tableurs sans structure bien établie, où différents types d'informations étaient renseignés comme le nom du patient, l'électrode concernée, le jour et l'heure d'enregistrement ainsi que d'autres éléments plus variables. Ces procédures de détection manuelle ont représentées plusieurs mois d'investigations de la part de médecins et chercheurs. Une première chose à faire avant même de penser à au corps du logiciel consistait donc à organiser ces données de manière à pouvoir y accéder rapidement et sans erreurs, dans une base à la fois structurées et flexibles, permettant des modifications.

Une fois cette opération réalisée, la construction de Ladybird a démarré avec la construction en parallèle des aspects front-end et back-end du logiciel. Dans un premier temps, l'outil permettait de simplement visualiser les FRs enregistrés dans la BDD nouvellement constituée, avec quelques interactions basiques. Puis les fonctionnalités ont évoluées. Les bases de données de FRs (JSON) et la base de données des EEG (BIDS) ont pu être connectées pour permettre à l'utilisateur de consulter immédiatement et entièrement le signal EEG dans lequel les FRs qu'il consulte ont été enregistrés. Puis, l'algorithme de détection automatique de FRs que nous avons élaboré et expliqué en section 5.2 a aussi été incorporé pour pouvoir être utilisé sur de nouvelles données en un clic. A cela s'ajoute la possibilité pour l'utilisateur d'entraîner de nouveaux modèles d'apprentissage profond à partir d'une fenêtre dédiée et facile à utiliser, pour remplacer ou améliorer l'algorithme existant.

9.1.1.2 Caractéristiques techniques La figure 53 présente un diagramme simplifié de l'architecture du logiciel, codé en Python. Certaines fonctions ont été codées en Cython, notamment des méthodes de l'objet *signal processing*. Cython facilite l'écriture d'extensions en C compréhensibles par Python. Le changement principal concerne la déclaration statique des types de variables. Python peut être lent à réaliser certaines tâches à cause du fait qu'avant chaque déclaration ou accès à une variable, l'interpréteur doit vérifier quel est son type (chr, int, float, bool...). Omettre cette étape grâce aux déclarations statiques préalables permet de gagner un temps considérable, surtout sur les opérations à fort caractère itératif ou récursif. Le code source des extensions Cython est optimisé et compilé en C/C++. Pour faciliter le transfert du logiciel à d'autres ordinateurs, toutes les fonctions codées en Cython disposent d'un doublon codé en Python, car tous les environnements ne permettent pas de lire ces extensions. Certains pré-requis système sont nécessaires comme l'installation d'un compilateur C.

Plusieurs opérations lourdes ou coûteuse en mémoire ont été parallélisées par l'intermédiaire de fils d'exécutions (threads) multiples, pour optimiser les opérations et permettre à l'utilisateur d'effectuer plusieurs tâches à la fois. La parallélisation touche principalement les fonctionnalités de chargement des données, d'entraînement des algorithmes ou les procédures itératives massives. A ce jour, les calculs impliquent uniquement le processeur central (CPU), mais une utilisation des processeurs graphiques (GPU) est envisagée comme stratégie future d'optimisation.

9.1.2 Détection automatique

L'onglet *Détection* du menu permet d'accéder à deux fonctionnalités : *entraîner un nouveau modèle* (figure 54) et *initier une de détection automatique*.

9.1.2.1 Entraînement d'un réseau de neurones artificiels L'utilisateur importe les images temps-fréquence d'une classe 1 (fast ripples, figure 39A) puis d'une classe 2 (non-fast ripple,

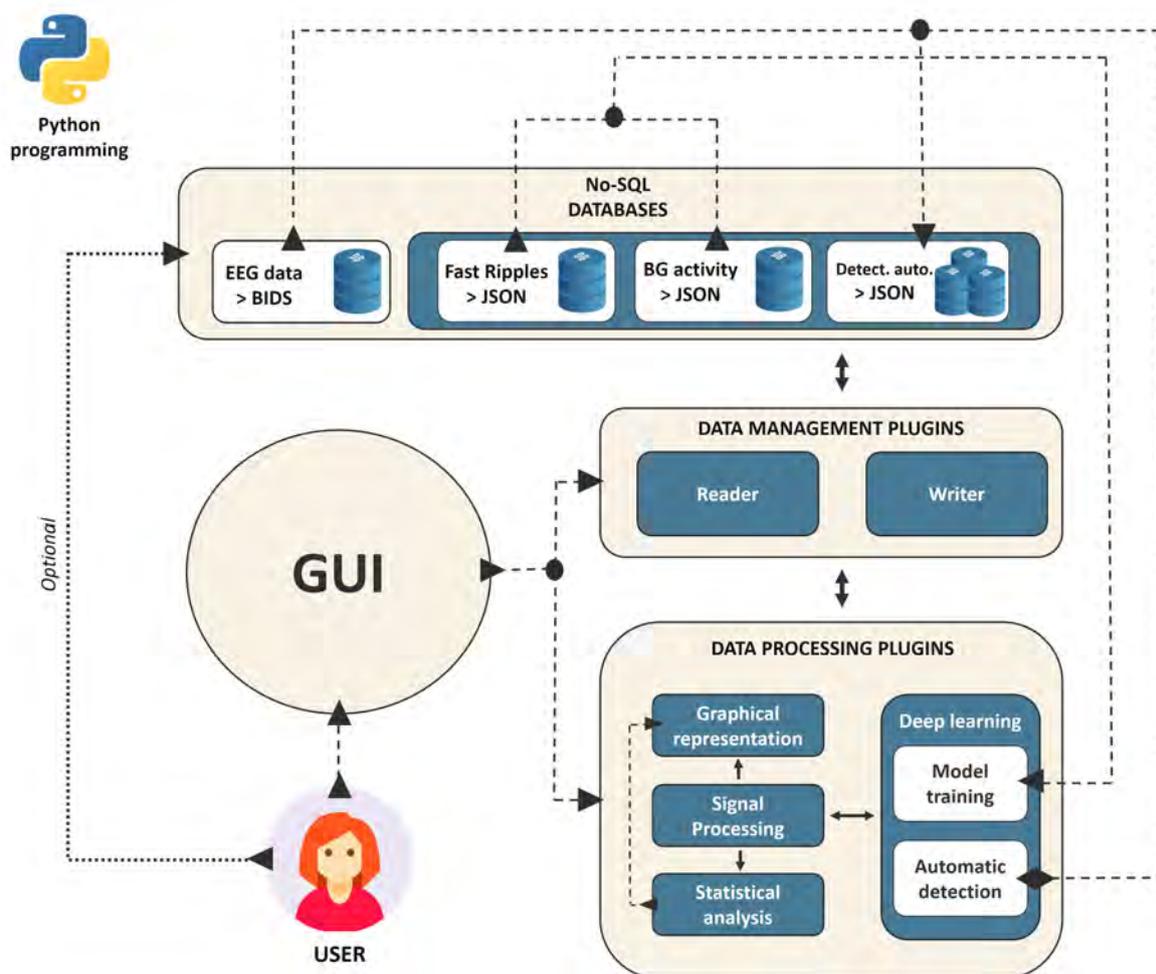


FIGURE 53 – Diagramme simplifié du logiciel. Comme les données sont structurées pour être lisibles et compréhensibles par l'ordinateur et l'être humain, l'utilisateur peut consulter directement les informations dans les bases de données. Cette interaction optionnelle et peu ergonomique est représentée par des traits en pointillés fins. Par l'intermédiaire du GUI, l'utilisateur peut réaliser un grand nombre d'opérations de visualisation, d'analyse du signal et de détection automatique. Le sens de la communication entre les plugins ou objets est représenté par des flèches orientées. Un losange désigne une interaction réciproque. Chaque groupe fonctionnel (par exemple reader, writer, signal processing...) est constitué d'une multitude d'objets, méthodes et fonctions.

figure 39B). Les images sont automatiquement normalisées, redimensionnées et aléatoirement réparties dans une base d'entraînement, de validation et de test. Des paramètres sont pré-définis pour l'apprentissage du nouveau modèle mais il est possible de les modifier.

- Data shape : (n images, y axis, x axis)
- Model type : **CNN** ou **LSTM**
- Cross entropy : **sparse** ou **binary**
- Activ hidden : fonction d'activation des couches cachées : **relu**, sigmoid, softmax, tanh
- Activ output : fonction d'activation des couches de sortie : relu, **sigmoid**, softmax, tanh
- Chan type : Entraînement du modèle sur données : macro, micro, **les deux**

- Data augment : Nombre d'événements dupliqués dans la classe 1 (fast ripples). Les images dupliquées subissent une translation horizontale vers la droite ou vers la gauche, pour améliorer la généralisation du modèle, car toutes les images appartenant à la BDD fast ripples sont centrées sur l'événement.
- Learning rate / Dropout / N epochs / Batch size : paramètres du réseau de neurones artificiel.

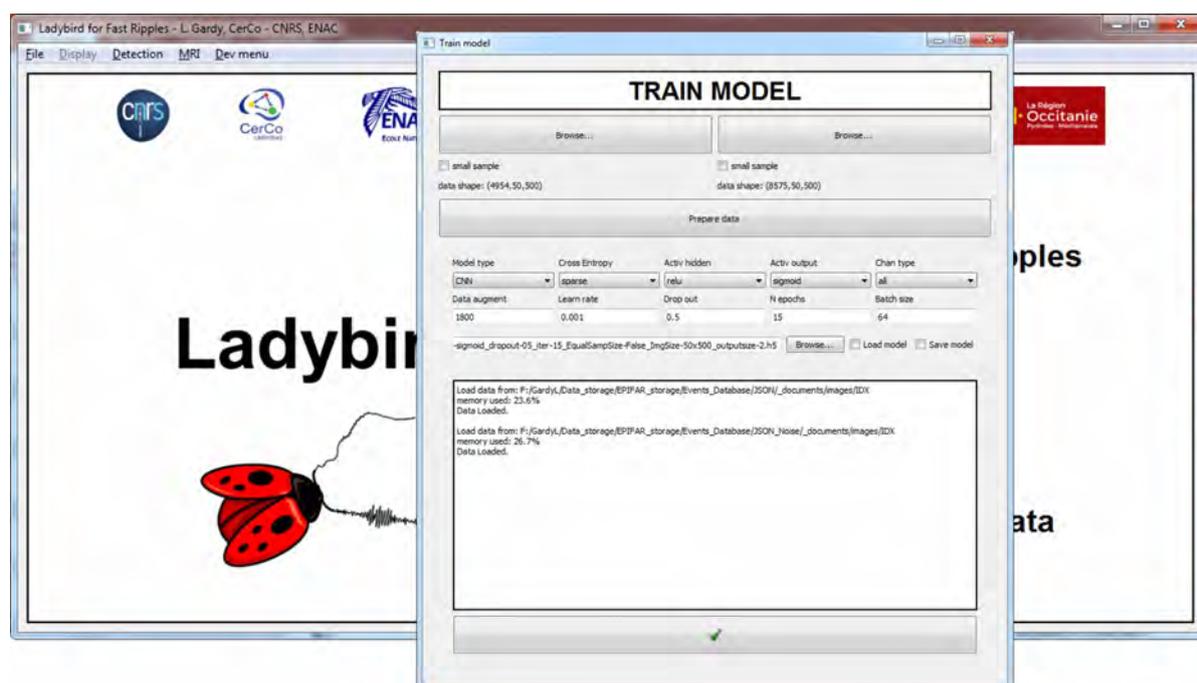


FIGURE 54 – Entraînement d'un nouveau modèle.

9.1.2.2 Initier la détection automatique L'utilisateur importe un jeu de données EEG. Puis il sélectionne un modèle déjà entraîné, par exemple au cours de l'étape précédente ou déjà disponible. L'enregistrement EEG est ainsi parcouru par fenêtres glissantes de 400 ms avec un chevauchement de 20 ms (section 5.2.4.2 figure 41A). Par exemple :

1. t_0 à t_{400} : les signaux de tous les canaux sont transformés en cartes temps-fréquence normalisées et redimensionnées selon le format pris en charge par le modèle,
 - Ces images sont données en entrée au modèle,
 - Le modèle les classe dans une catégorie ou l'autre (FR ou non-FR)
2. t_{380} à t_{780} : le processus recommence
3. t_{760} à t_{1160} : et ainsi de suite...

9.1.3 Interaction avec les bases de données

9.1.3.1 Accès aux données JSON Toutes les bases de données présentées en section 4.3 peuvent être consultées à partir du logiciel. Les séries temporelles sont automatiquement

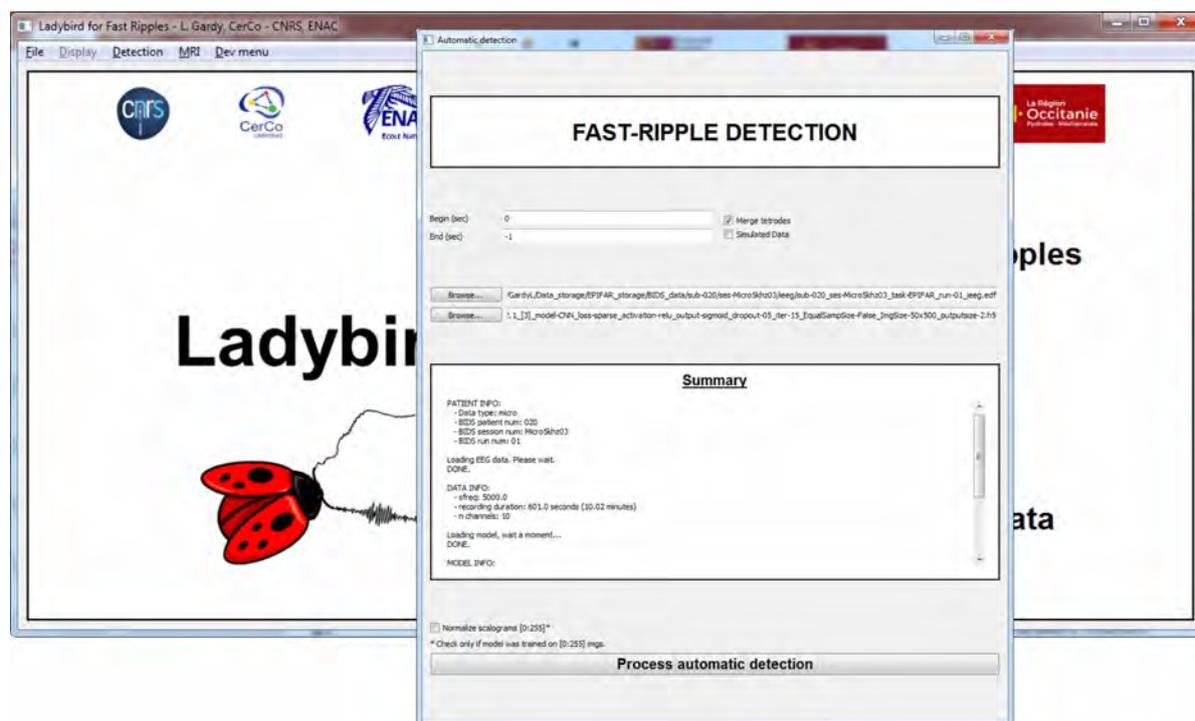


FIGURE 55 – Utilisation d'un modèle pour procéder à la détection automatique.

converties en multiples représentations comprenant le signal brut, filtré et le scalogramme. Les informations relatives à chaque événement peuvent être consultées : nom du patient, nom du fichier d'origine, temps de l'événement dans le signal, localisation, fréquence d'échantillonnage du signal (figures 28 et 29)... L'utilisateur a accès à plusieurs paramètres pour modifier l'affichage ou les transformations appliquées au signal comme le type de filtre, les bandes de fréquences d'intérêt, ou les étapes de normalisation du signal brut et des scalogrammes. Un panneau situé à gauche de la fenêtre principale permet d'accéder rapidement aux opérations les plus courantes. Une console est insérée à ce niveau. Constituée de 9 cases, son organisation rappelle celle du pavé numérique d'un clavier, dont les touches sont d'ailleurs attribuées comme raccourcis à cette console. Celle-ci peut être utilisée pour modifier le label de l'événement en cours, à l'affichage et au sein de la base de données. Par exemple si l'utilisateur considère que l'événement affiché, ayant été détecté par l'algorithme ou par un autre utilisateur comme FR potentiel, est un artéfact, il peut cliquer sur le bouton correspondant ou appuyer sur la touche 4 du clavier numérique. Cette action aura pour conséquence de modifier définitivement le champ "event_type" de l'événement concerné dans le fichier "events_info.json" de la BDD (figure 28). L'utilisateur peut également supprimer certains événements, individuellement ou sur la base de conditions pouvant s'appliquer à plusieurs événements : canal d'enregistrement (exemple : canal trop artéfacté ou non-fonctionnel), type d'événement (artéfacts, bruits...), échelle d'enregistrement si la BDD en contient plusieurs (macro/micro), ou numéro du patient si la BDD en contient plusieurs également. Le signal d'origine de l'événement en cours peut s'afficher en supplément à tout moment, dans une nouvelle fenêtre paramétrée pour toujours rester au premier plan de manière à

pouvoir continuer à naviguer tout en ayant un visuel sur l'enregistrement brut. L'enregistrement s'actualise automatiquement au même temps (jour/heure/seconde/milliseconde) et à la même localisation (canal d'enregistrement) que l'événement en cours dans la fenêtre principale. Ces différents affichages et options sont illustrés en figure 56.

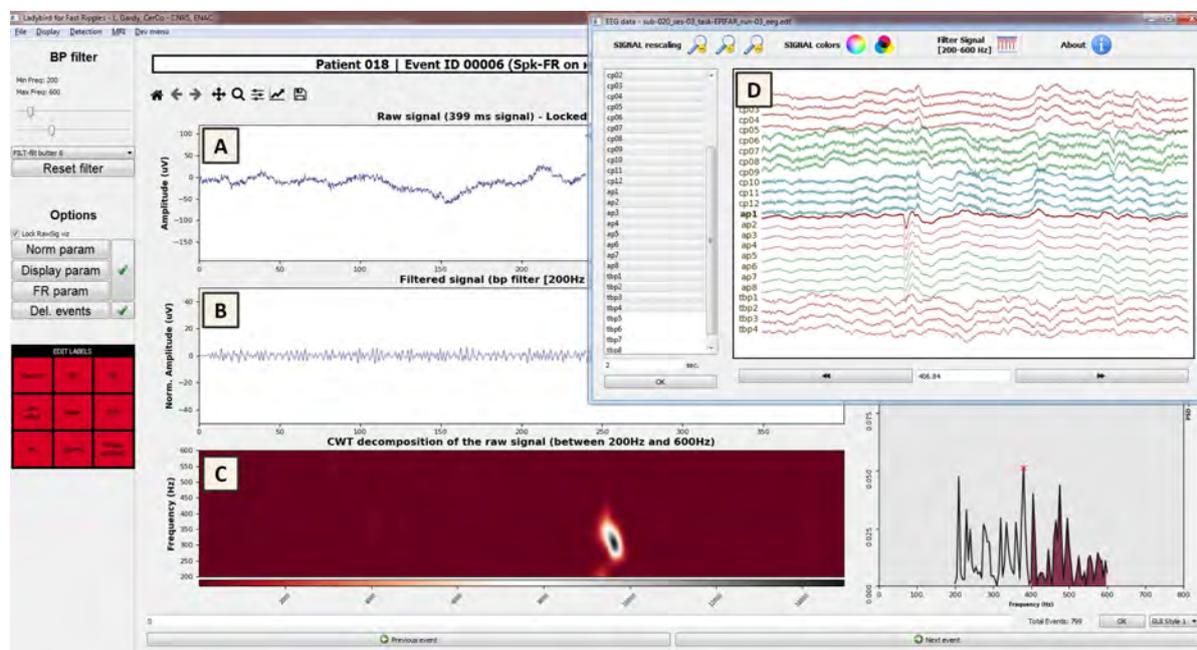


FIGURE 56 – Exemple de visualisation d'un FR ou d'un événement d'intérêt. Panneau A : représentation graphique de l'événement brut, stocké dans la BDD sous forme de vecteur numérique. Panneau B : affichage après application d'un filtre passe-bande, par défaut 200-600 Hz. Panneau C : affichage en temps-fréquence après transformation par CWT. Panneau D : fenêtre secondaire affichant l'enregistrement EEG d'origine de l'événement en cours dans la fenêtre principale, au second plan. Cette fenêtre se met automatiquement à jour avec une courbe centrale qui représente le canal d'enregistrement associé à l'événement en cours. L'utilisateur peut naviguer librement dans la fenêtre principale ou dans la fenêtre secondaire.

9.1.3.2 Accès aux données EEG La plupart des fichiers répondant aux spécifications BIDS peuvent être importés : iEEG, EEG de scalp, IRM... Bien que non-BIDS compatibles, les formats DICOM et d'autres formats fréquemment utilisés en EEG (.bdf, .ns5, .fif, .trc) ou moins fréquents (.srm de spike2, (Garcia et al., 2014)) peuvent être importés également. L'accès aux enregistrements EEGs bruts peut être demandé manuellement par l'utilisateur, ou réalisé automatiquement lorsqu'il sélectionne l'option *View full EEG* dans l'onglet *Display* du menu de la fenêtre principale. Le logiciel va automatiquement chercher le fichier d'enregistrement EEG correspondant à l'événement en cours et positionne l'affichage au temps et à la localisation concernés. Le canal d'enregistrement d'intérêt s'affiche automatiquement au centre de la fenêtre sur une courbe légèrement plus épaisse et opaque que celles des canaux qui l'entourent. Par défaut toutes les lignes s'affichent en bleu, mais l'utilisateur peut choisir de les colorer (1) par électrode ou (2) par tétrode si ce sont des données micro. Les 4 brins de la tétrode 1 s'afficheront

toujours en rouge, ceux de la tétrode 2 en vert et ceux de la tétrode 3 en bleu. Ce code couleur permet de se situer facilement dans le signal. Lorsque l'utilisateur passe à un autre événement en utilisant l'un des deux boutons tout en bas de la fenêtre principale, ou le raccourci clavier flèche gauche ou flèche droite, les deux fenêtres (la fenêtre principale et la fenêtre affichant le signal SEEG) se mettent automatiquement à jour. Dans la fenêtre affichant la SEEG, l'utilisateur peut choisir d'alternier à volonté entre signal brut et signal filtré. S'il choisit d'afficher le signal filtré, les paramètres de filtrage spécifiés dans la fenêtre principale seront appliqués.

Accès aux données IRM et CT scan Une fonctionnalité indépendante permet l'affichage de séquences d'imagerie de type IRM ou CT scan au travers d'une fenêtre disponible à partir du menu principal de Ladybird. Les séquences d'imagerie de tous les patients appartenant à la base de données BIDS sont très facilement accessible grâce à l'organisation de cette structure. Mais l'utilisateur peut aussi choisir d'importer n'importe quelles images depuis son ordinateur, même n'appartenant pas aux bases de données que nous avons constituées.

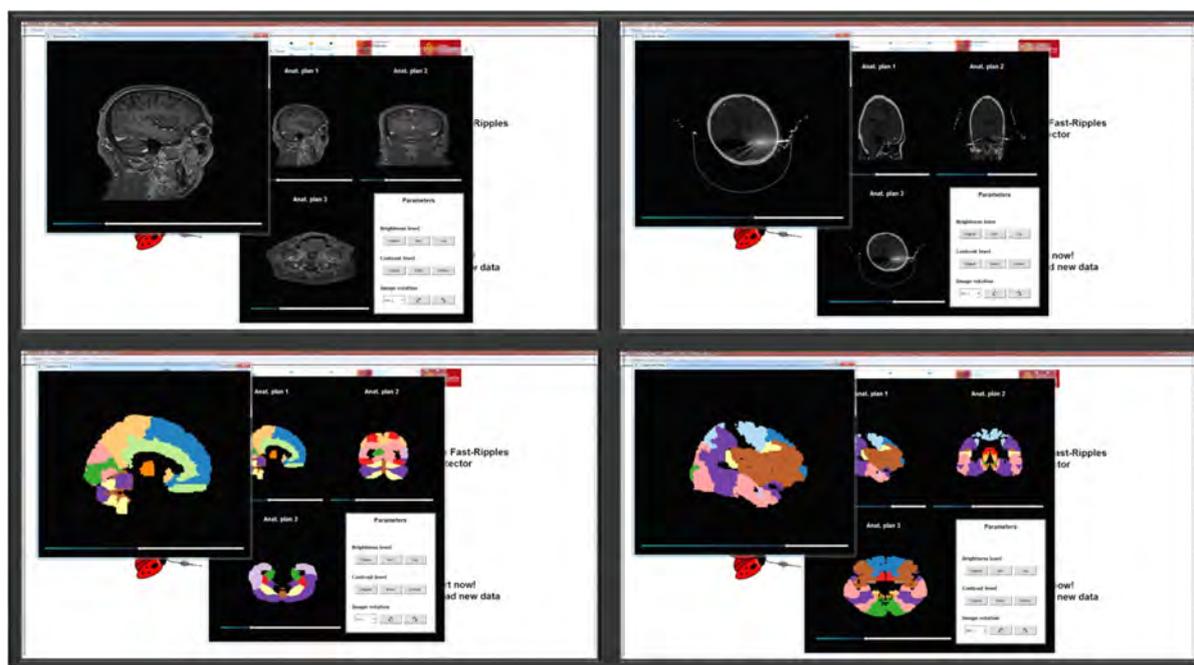


FIGURE 57 – Quatre exemples de visualisation d'imageries anatomiques. En haut à gauche : IRM, en haut à droite : CT scan, en bas à gauche : atlas AAL, en bas à droite : atlas Brodmann.

Concernant les patients, une IRM est systématiquement réalisée lors des bilans pré-chirurgicaux pour identifier les éventuelles lésions ou défaillances fonctionnelles en IRMf. Après implantation, la localisation des électrodes est réalisée par tomodensitométrie avec un CT scan. Ces images peuvent être combinées après une étape de mise à l'échelle dans un espace normalisé comme l'espace MNI, pour extraire la localisation précise des électrodes au regard des structures cérébrales qu'elles traversent. Cette fonctionnalité n'est pas encore proposée par Ladybird mais des images reconstruites avec d'autres logiciels, comme Brainstorm (Tadel et al., 2011)

ou Sisyphe (logiciel interne, développé par J.A. Lotterie, neuro-imageur au CHU Purpan de Toulouse), peuvent être consultées. L'affichage est structuré en quatre panneaux dont trois sont dédiés à la navigation dans les 3 plans de coupe anatomiques axial, coronal, sagittal et dont le dernier est dédié à la configuration. L'utilisateur peut sélectionner un plan de coupe pour l'afficher dans une fenêtre individuelle à taille variable, ou appliquer des transformations sur les images basées sur des interpolations linéaires ou l'application de noyaux convolutifs permettant de faire ressortir des éléments d'intérêt, changer les contrastes ou la luminosité. Plusieurs atlas sont également disponibles nativement à partir d'un sous-menu, dont voici la liste :

- AAL
- Brodmann
- AICHAmc
- Harvard-Oxford
- Ch2
- Ch2better
- Inia19
- JHU
- Natbrainlab

Que ce soit pour l'affichage ou la détection automatique, Ladybird peut s'adapter aux données de différentes espèces. C'est la raison pour laquelle des atlas d'autres espèces animales que la notre sont disponibles, comme la souris ou le primate non-humain. La figure 57 illustre quelques exemples d'interactions possibles avec en haut les données IRM de patients et en bas les atlas AAL et Brodmann respectivement.

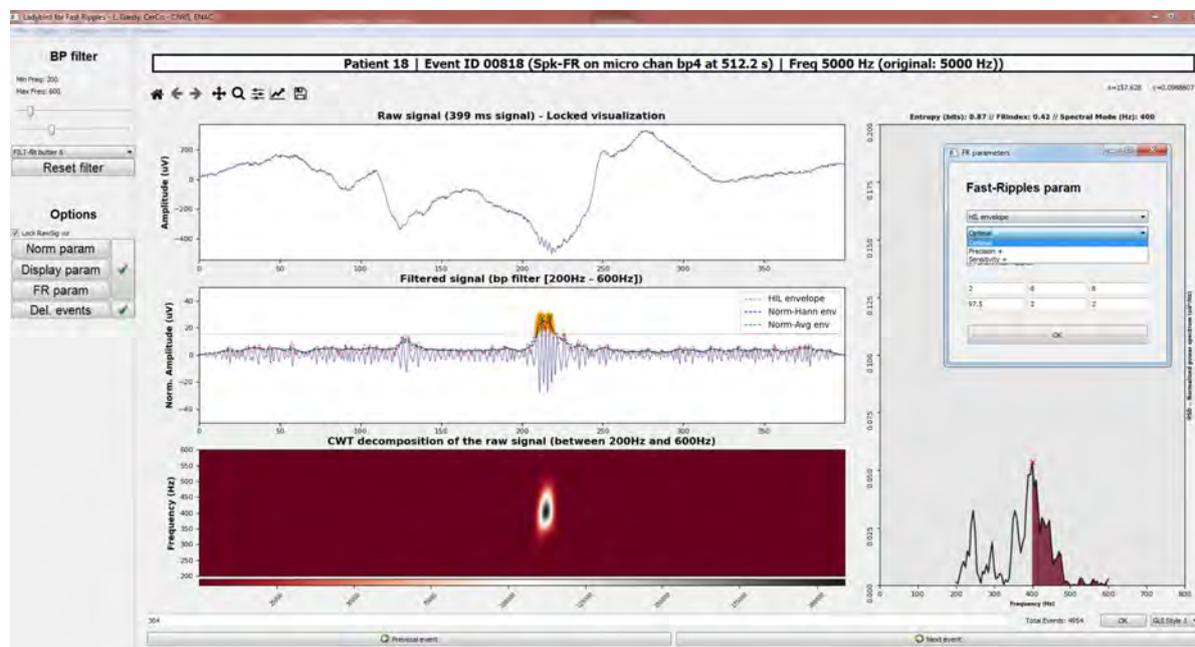


FIGURE 58 – Rejet des fausses alarmes. L'utilisateur peut choisir de n'utiliser cette option que pour une question de visualisation, ou bien pour nettoyer la base de données automatiquement en éliminant les FAs. Il peut choisir d'afficher l'enveloppe entière du signal filtré, ou uniquement la partie répondant aux critères d'inclusion de l'événement, si elle existe, qui est représentée en orange.

9.1.4 Validation automatique des fast ripples

Ladybird dispose de fonctions d'analyse automatique dont le résultat s'affiche en temps réel. Ces outils ont pour rôle de donner des indications sur l'événement affiché, comme en figure 58. Deux éléments sont calculés :

- L'enveloppe d'Hilbert du signal filtré (figure 58, à gauche et au milieu),
- La densité spectrale de puissance (PSD, figure 58 à droite).

9.1.4.1 Calculs sur l'enveloppe d'Hilbert Pour chaque événement, les valeurs situées au-delà du 97,5^{ème} percentile sont extraites. Si ces valeurs sont regroupées au sein d'une même fenêtre temporelle sur toute la durée de l'événement, par exemple entre 210 et 220 ms sur un signal de 400 ms, comme en figure 58, elles apparaissent en orange sur l'affichage. Nous estimons qu'à l'endroit où ce type de signal se produit, s'il est produit, peut se situer un FR potentiel. Un **Z-score d'amplitude** est alors calculé au travers du rapport de l'amplitude moyenne à cet endroit du signal, contre l'amplitude moyenne à tous les autres endroits (voir équation 10). Si ce Z-score d'amplitude est supérieur à 2, l'événement conserve son statut de FR potentiel. La **durée** du FR potentiel est estimée par soustraction de la valeur sur l'axe des abscisses au dernier point de la portion d'enveloppe considérée et de la valeur du premier point de l'enveloppe (par exemple durée = 220 ms - 210 ms = 10 ms).

9.1.4.2 Calculs sur le signal Le signal filtré situé sous la portion d'enveloppe que nous venons décrire est analysé avec une fonction d'estimation des pics, dont le rôle est de compter le nombre de pics supérieurs dans l'oscillation, donc **le nombre de périodes**. Si ce nombre est supérieur à 3, l'événement conserve son statut de FR potentiel avec un niveau de confiance encore supérieur.

Les valeurs calculées sur l'enveloppe d'Hilbert et sur le signal permettent de donner un indice de confiance à l'événement présenté, c'est-à-dire une probabilité que l'événement soit un FR ou non. D'autres valeurs, calculées sur le PSD, sont utilisées pour le caractériser.

9.1.4.3 Calculs sur le PSD Plusieurs valeurs sont calculées à partir du PSD : l'entropie, l'index FR et le mode spectral. Ces paramètres ont été expliqués en section 6.1.4.

Les fonctionnalités que nous venons de présenter ne sont pas utilisées uniquement à des fins de visualisation, elles sont également utilisées par l'étape de rejet des fausses alarmes de notre algorithme de détection automatique (expliquée en section 5.2.4.4 et en figure 41B). Si l'utilisateur sélectionne l'option de rejet automatique des fausses alarmes du jeu de données en cours, l'ensemble des événements qu'il contient seront analysés. Les événements considérés comme des fausses alarmes seront définitivement supprimés de la base de données. Une copie

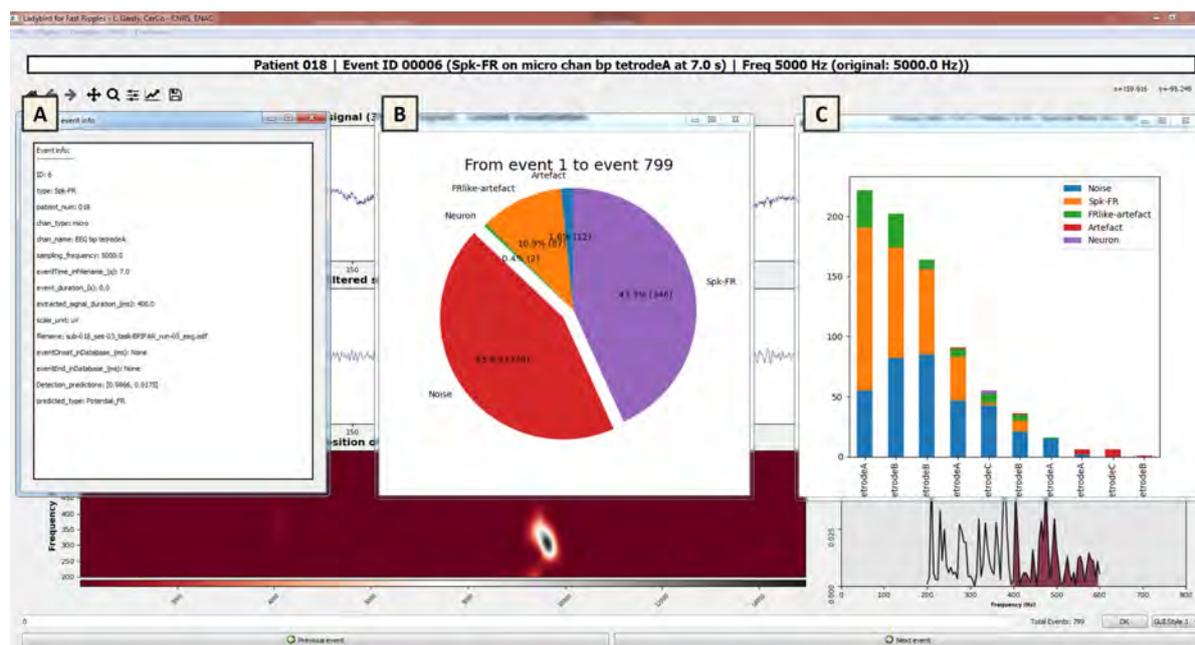


FIGURE 59 – A : affichage des informations relatives à l'événement en cours. B : résumé du nombre d'événements détectés par catégories. Dans cet exemple, plusieurs catégories ont été attribuées aux différents événements par l'utilisateur, en utilisant la console à gauche de la fenêtre principale, après inspection visuelle des événements. Cette étape est optionnelle. C : Résumé du nombre d'événements détectés par canal d'enregistrement, pour les canaux sur lesquels des événements ont été détectés. Si les événements ont été labellisés par l'utilisateur, les catégories apparaissent en différentes couleurs.

des événements supprimés est automatiquement créée et conservée en cas d'erreur de l'utilisateur. Chaque modification définitive est également renseignée dans un fichier *log* pouvant être consulté, avec la nature et le moment des modifications effectuées. L'utilisateur peut personnaliser interactivement les paramètres pré-enregistrés servant à évaluer l'indice de fiabilité du potentiel FR présenté, mais il est conseillé de conserver ceux qui sont renseignés par défaut. Sinon, il dispose de trois options :

1. Précision maximale : Le rejet des fausses est féroce. En contrepartie, le risque d'omissions par suppression de véritables FRs augmente.
2. Sensibilité maximale : Le rejet des fausses alarmes est doux. En contrepartie, le nombre de FAs à trier par l'utilisateur sera plus grand, car un plus faible nombre sera éliminée par la procédure.
3. Optimal : Meilleur ratio sensibilité / précision (ou F-mesure, voir section ??). C'est l'option par défaut.

9.1.4.4 Variations possibles Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour identifier les portions remarquables du signal temporel filtré : enveloppe d'Hilbert (par défaut), enveloppe de Hann, énergie glissante, moyenne mobile. Ces différentes mesures sont fortement corrélées, ainsi l'utilisation de l'une ou l'autre n'a pas ou peu d'influence sur la suite des opérations.

Le seuil utilisé pour localiser les événements remarquables à partir de l'enveloppe, de l'énergie glissante ou de la moyenne mobile peut varier entre le 95^{ème} percentile et le 99^{ème} percentile. Plus le seuil est élevé, plus le nombre de fausses alarmes diminue au prix d'une perte de vrais positifs. L'utilisation du 95^{ème} percentile permet d'être très conservateur (limiter l'omission de vrais positifs), l'utilisation du 99^{ème} percentile permet d'être très strict et faciliter l'interprétation des résultats, en particulier en réduisant le temps nécessaire pour trier les fausses alarmes.

Les points de l'enveloppe, de l'énergie glissante ou de la moyenne mobile qui dépassent le seuil sont groupés s'ils sont séparés par moins de 2 ou 3 millisecondes, pour former des clusters.

Les clusters de points sont conservés si leur durée totale excède 6 à 8 ms. Plus le seuil de durée choisi est faible, plus on est tolérant (risque de rejeter des vrais positifs diminue). Plus le seuil est élevé, plus on diminue la probabilité de détecter des fausses alarmes. Le seuil peut aussi être fixé automatiquement, de manière à s'adapter aux bandes de fréquences dominantes dans l'événement détecté (par exemple fixé automatiquement à 6,6 ms pour un événement dominant à 600 Hz, ce qui correspond à 4 cycles oscillatoires, ou 4 pics, à cette fréquence).

Plusieurs clusters peuvent être groupés si la distance qui les sépare se situe dans une durée pouvant varier de 2 à 8 ms. Cette stratégie a pour objectif de considérer comme un événement unique, une oscillation « interrompue », c'est-à-dire subissant une perte transitoire plus ou moins importante d'intensité sur le signal temporel filtré, avant de regagner en intensité.

Le nombre de pics contenus dans le signal temporel situé « sous » l'enveloppe, l'énergie glissante ou la moyenne mobile peut varier entre 2 et 6. Plus le seuil est faible, plus on est conservateur (risque de rejeter des vrais positifs diminue). Plus le seuil est élevé, plus on diminue la probabilité de détecter des fausses alarmes.

9.1.5 Résumés statistiques

Ladybird offre accès à des condensés d'informations sous forme de tableaux ou de statistiques descriptives exprimées graphiquement et calculées directement à partir du jeu de données en cours. La figure 59 illustre quelques exemples, où l'utilisateur consulte les informations concernant l'événement en cours ainsi que les résultats concernant le jeu de données : nombre d'événements détectés, localisation... Ces résumés peuvent être exportés et enregistrés sur l'ordinateur sous forme de tableaux classiques.

9.1.6 Alignement des signaux EEG-macro et EEG-micro

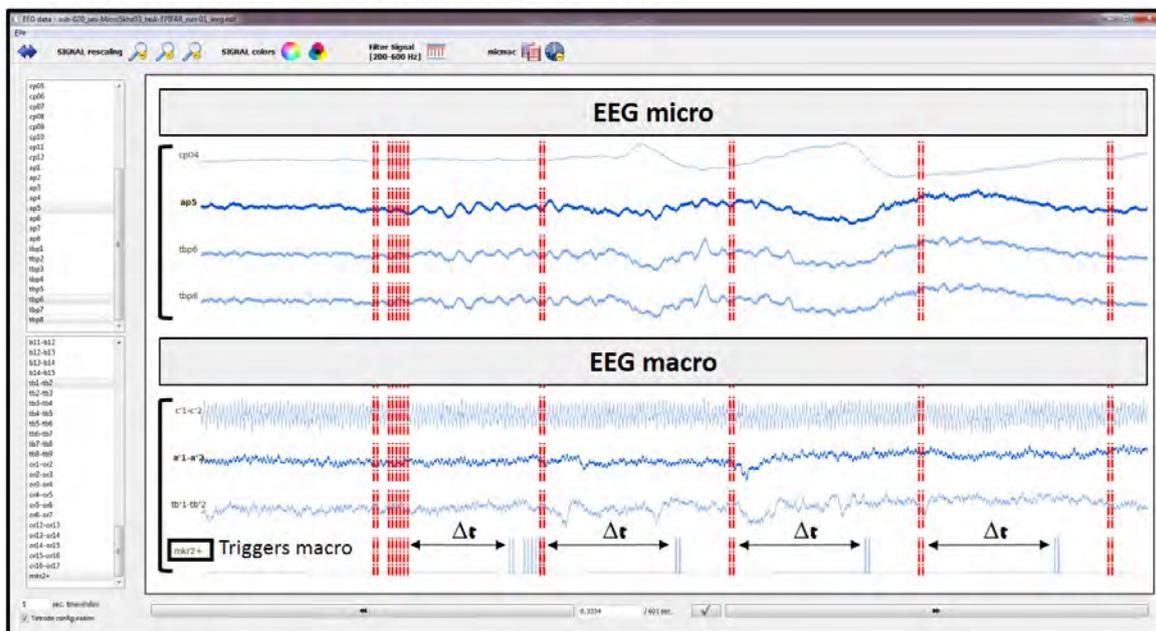
Le signal des micro-électrodes des 34 premiers patients du protocole EPIFAR était enregistré avec un système d'acquisition BlackRock (section 4.1.1). Le signal des macro-électrodes était quant-à-lui enregistré à partir du système clinique habituel Micromed. Ces deux systèmes étaient totalement indépendants l'un de l'autre. Il est évident que nous avons besoin de comparer le

signal aux deux échelles et le fait qu'ils soient désynchronisés a nécessité d'utiliser une stratégie basée sur l'utilisation de signaux analogiques exogènes comme marqueurs temporels, pouvant servir de référence. En calculant l'intervalle de temps entre les marqueurs aux deux échelles, il est possible d'aligner les deux signaux au cours d'une procédure de synchronisation.

En général, au début de chaque tâche réalisée auprès des patients, comme celle du protocole EPIFAR, un pattern de 3 à 10 *triggers* était envoyé aux deux systèmes et assignés à un canal EEG indépendant, uniquement dédié à recevoir ce signal. Les triggers étaient aussi utilisés pour marquer des événements particuliers dans la tâche, comme l'apparition d'un stimulus. En théorie, l'étape de synchronisation des deux systèmes pourrait être automatisée, mais en réalité le problème est plus complexe car les triggers n'arrivaient pas toujours selon le pattern attendu. Il se pouvait par exemple qu'un trigger sur dix soit manquant, ou au contraire qu'un trigger supplémentaire soit présent. Ceci peut s'expliquer par la sensibilité parfois capricieuse de la photo-diode utilisée pour générer les triggers à partir de signaux lumineux incorporés aux tâches comportementales. Et seulement quelques millisecondes d'erreur de synchronisation peuvent avoir de graves conséquences sur les analyses.

Ladybird dispose d'un environnement dédié à cette procédure de recalage des signaux EEG-macro et EEG-micro. L'utilisateur peut importer et afficher les deux activités en parallèle, avec leurs triggers respectifs. Ensuite, l'agent n'a plus qu'à faire varier l'un des deux signaux dans le temps, grâce à une fenêtre dédiée, pour l'aligner à l'autre signal et récupérer la valeur de l'intervalle qui sépare les deux.

A. Enregistrements EEG micro/macro désynchronisés



B. Enregistrements EEG micro/macro synchronisés

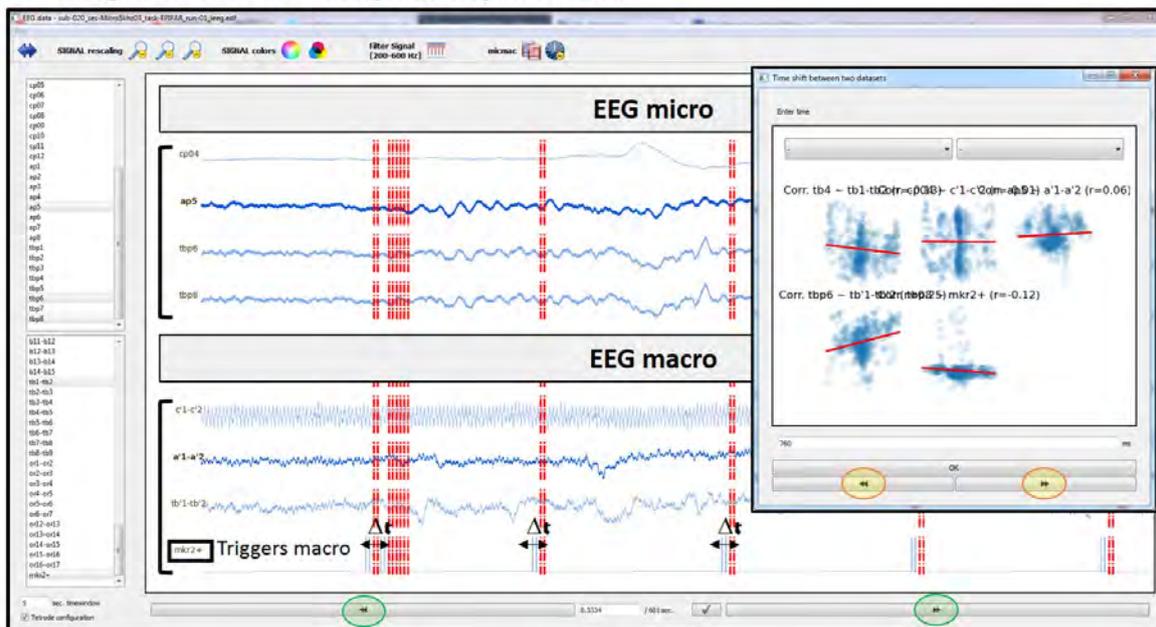


FIGURE 60 – A. Les enregistrements EEG-macro et EEG-micro sont affichés simultanément mais décalés dans le temps. Les triggers du signal EEG-micro sont représentés par les barres rouges verticales. Les triggers du signal EEG-macro sont représentés par les barres verticales bleues du dernier canal d’enregistrement du signal EEG-macro. Le décalage temporel entre les deux enregistrements est représenté par Δt . B. L’utilisateur navigue dans le signal EEG-macro jusqu’à ce que les deux signaux soient totalement alignés. La fenêtre de synchronisation affiche la valeur de Δt et la corrélation entre les chaque canal des enregistrements EEG-macro et EEG-micro, pour aider au recalage. Les flèches entourées en vert permettent de naviguer simultanément dans le signal EEG-micro et EEG-macro. Les flèches entourées en jaune permettent de naviguer dans le signal EEG-macro uniquement afin de l’aligner avec le signal EEG-micro.

9.1.7 Dépendances

Listing 1 – Liste des librairies Python et versions nécessaires au bon fonctionnement de Ladybird.

```
1 opencv-python==4.2.0.34
2 h5py==2.10.0
3 idx2numpy==1.2.2
4 Keras==2.3.1
5 #Keras-Application==1.0.8
6 #Keras-Preprocessing==1.1.0
7 mne==0.20.0
8 obspy==1.2.1
9 openpyxl==3.0.3
10 Pillow==7.0.0
11 pyentrp==0.6.0
12 PyQt5==5.14.2
13 PyQt5-sip==12.7.2
14 PyWavelets==1.1.1
15 scipy==1.4.1
16 tensorflow==2.0.0
17 tensorflow-estimator==2.0.1
18 #tensorflow-gpu==1.10.0
19 nibabel==3.2.0
20 pydicom==2.1.1
21 neo==0.9.0
22 plotnine==0.7.0
23 imageio==2.9.0
24 tqdm==4.62.2
25 seaborn==0.11.2
26 numba==0.53.1
27 sklearn==0.24.2
28 psutil==5.8.0
29 ewtpty==0.2
```

9.2 Génération et normalisation des scalogrammes

Alors que la transformée de Fourier décompose le signal en sinus et en cosinus, c'est-à-dire en fonctions localisées dans l'espace de Fourier; la transformée en ondelettes utilise des fonctions localisées à la fois dans l'espace réel et dans l'espace de Fourier. La transformée en ondelettes est comparable à une transformée de Fourier (et encore plus à la TFCT) mais avec une fonction de mérite complètement différente (Roehri et al., 2017; Burnos et al., 2014). D'une manière générale, la transformée en ondelettes peut s'exprimer mathématiquement selon l'équation 12, où ψ est une fonction donnée et où le symbole $*$ désigne le conjugué complexe.

$$\int_{-\infty}^{\infty} f(x) \psi_{(a,b)}^*(x) dx \quad (12)$$

Les HFOs sont caractérisées par un ratio signal sur bruit (SNR) souvent relativement faible. Une partie du travail de thèse de N. Roehri (Roehri, 2018) a consisté à élaborer une méthode de normalisation pour renforcer leur trace dans l'espace temps-fréquence. Cette procédure en deux étapes consiste à pré-blanchir le signal brut pour ensuite normaliser le scalogramme avec une technique qu'il a appelée z-score H_0 , ou (Z_{H_0}). Le pré-blanchissement, aussi appelé égalisation spectrale, blanchissement ou pré-accentuation, appliqué au signal brut a pour effet de supprimer la composante continue du signal et des basses fréquences. Il existe plusieurs techniques pour pré-blanchir le signal, nous utiliserons la méthode FOBaD (ou Diff) pour *first-order backward differencing* (Gardner et al., 2007), pouvant s'exprimer selon l'équation 13 où \bar{x} est le signal pré-blanchi.

$$\bar{x}[n] = x[n] - x[n - 1] \quad (13)$$

Les scalogrammes sont obtenus après transformation en ondelettes du signal \bar{x} pré-blanchi. Les densités spectrales de puissance obtenues prennent en considération l'amplitude et la fréquence des oscillations dans le signal. Les scalogrammes peuvent être normalisés avec la méthode Z_{H_0} ayant pour effet de blanchir le signal en égalisant les fréquences composant le bruit de fond, qui devient alors similaire à du bruit blanc. Plus le signal d'intérêt, ici une HFO, exhibe une puissance spectrale importante, plus sa puissance sera surestimée par le z-score et sa trace renforcée, pour un SNR optimisé. Le signal blanchi Z_{H_0} peut s'exprimer selon l'équation 14, avec $f(\cdot)$ une valeur réelle et \mathbb{R} l'ensemble des réels du nombre complexe.

$$\bar{f}(t) = \int_0^{+\infty} \mathbb{R} \{Z_{H_0, f}(t, a)\} \frac{da}{a\sqrt{a}} \quad (14)$$

Le paramètre Z_{H_0} force les coefficients réels et imaginaires à adopter une distribution similaire au travers de toutes les fréquences. Cette technique de normalisation ne peut s'appliquer qu'à de courtes fenêtres temporelles. Autrement, les paramètres de la normalisation risquent de subir

un biais pouvant provoquer une détérioration de la performance. L'avantage de cette méthode est qu'elle est adaptative et ne nécessite la définition d'aucune ligne de base. Les effets des différentes étapes de transformation et de normalisation du signal sont illustrés sur plusieurs exemples en figure 9. L'algorithme de normalisation des scalogrammes est illustré en encadré 2, section 9.3.

9.3 Codes source

Listing 2 – Exemple de code python pour la normalisation Z_{H_0} d'un scalogramme. Inspiré par (Roehri et al., 2016).

```

1 import numpy as np
2 import math
3 import matplotlib.pyplot as plt
4 from numpy import random
5 from scipy.stats import norm
6
7 def getwhitenedscalogram(scalogram):
8     '''
9     Normalize the scalogram obtained by continuous wavelet transform
10
11     -----
12     Parameters
13     -----
14     OUTPUT :
15     - scalogram_ZH0 : numpy 2D array
16       Combine the real and imaginary parts of the wavelet transform
17
18     '''
19
20     frequency_bands = np.arange(1, scalogram.shape[0])
21
22     ### Get the real and imaginary parts of the scalogram
23     scalogram_real = scalogram.real
24     scalogram_imag = scalogram.imag
25
26     scalogram_ZH0 = []
27
28     for freq_i in frequency_bands:
29         scalogram_real_i = scalogram_real[freq_i,:]
30         scalogram_imag_i = scalogram_imag[freq_i,:]
31
32         ### Gaussian fit on the center of the histogram of scalogram_real_i
33         mean,std = norm.fit(scalogram_real_i)
34
35         ### Normalize real and imaginary parts of the scalogram_i
36         scalogram_real_i_ZH0 = (scalogram_real_i - mean) / std
37         scalogram_imag_i_ZH0 = (scalogram_imag_i - mean) / std
38
39         ### Re-assemble real and imaginary parts of the scalogram_i
40         scalogram_i_ZH0 = abs(scalogram_real_i_ZH0 + scalogram_imag_i_ZH0) ** 2
41
42         ### Create a new normalized scalogram
43         scalogram_ZH0.append(scalogram_i_ZH0)
44
45     scalogram_ZH0 = np.array(scalogram_ZH0)
46
47     ### Comes in addition to the original method (lg)
48     scalogram_ZH0 = scalogram_ZH0**2
49
50     return (scalogram_ZH0)

```

Listing 3 – Exemple de code python pour calcul de l’index FR. La méthode utilisée pour estimer l’aire sous la courbe est celle de l’intégration approchée par trapèzes multiples.

```

1  def get_AUC(PSD, delta = 1):
2      '''
3      The area under the curve is estimated by the multiple trapezoid method.
4      The trapezoids are calculated between each x-axis interval (delta = 1)
5      for a better accuracy.
6
7      -----
8      Parameters
9      -----
10     INPUT :
11         - PSD : tuple or list or numpy 1D array
12             Power Spectrum Density of a time series
13         - delta : int
14             x-axis range for the calculation of one trapezoid.
15             Default set to 1
16
17     OUTPUT :
18         - AUC_approx : numpy 1D array
19             Approximation of the area under the curve
20     '''
21
22     multiple_trapezes_area = []
23
24     for i in range(len(PSD)):
25         if i == 0:
26             multiple_trapezes_area.append( float(1*PSD[0]) )
27         elif i == (len(PSD) - 1 ):
28             multiple_trapezes_area.append( float(1*PSD[-1]) )
29         else:
30             multiple_trapezes_area.append( float(2*PSD[i]) )
31
32     AUC_approx = 0.5 * delta * np.sum(multiple_trapezes_area)
33     return(AUC_approx)
34
35 FR_index = AUC_1 / AUC_2
36 # With :
37 # AUC_1 = AUC of the PSD between 400 and 600 Hz [get_AUC(PSD_portion, delta = 1)]
38 # AUC_2 = AUC of the full PSD [get_AUC(full_PSD, delta = 1)]

```

9.4 Architectures des réseaux de neurones

Tableau 11 – Architecture du modèle (tf.keras.layer). Par convention et pour faciliter la reproductibilité, les noms des paramètres n'ont pas été traduits en français. Référence : (Hagen et al., 2020).

Input	
Shape	(None, 1)
Conv1D	
Filters	20
Kernel size	11
Padding	Same
Activation	None
Parameters	240
Dropout	
Rate	0.8
Conv1D	
Filters	10
Kernel size	11
Padding	Same
Activation	None
Parameters	2210
BatchNormalization	
Parameters	40
Activation	
Activation	ReLu
Dropout	
Rate	0.8
LSTM/Bidirectional(LSTM)	
Units	20/6
Activation	tanh
Recurrent activation	sigmoid
Return sequences	True
Parameters	2480/816
BatchNormalization	
Parameters	80/48
Dropout	
Rate	0.8
LSTM/Bidirectional(LSTM)	
Units	20/6
Activation	tanh
Recurrent activation	sigmoid
Return sequences	True
Parameters	3280/912
Dropout	
Rate	0.8
BatchNormalization	
Parameters	80/48
Dropout	
Rate	0.8
TimeDistributed(Dense)	
Nodes	1
Activation	sigmoid
Parameters	21/13

Tableau 12 – Ladybird : architecture du modèle (tf.keras.layer).

Input	
Shape	(50, 500)
Conv2D	
Filters	32
Kernel size	(2,4)
Padding	Same
Activation	ReLu
Parameters	288
Max Pooling	
Size	(2,4)
Conv2D	
Filters	32
Kernel size	(1,2)
Padding	Same
Activation	ReLu
Parameters	2080
Max Pooling	
Size	(1,4)
Conv2D	
Filters	16
Kernel size	(1,1)
Padding	Same
Activation	ReLu
Parameters	528
Max Pooling	
Size	(1,4)
Dropout	
Rate	0.5
Flatten	
N/A	N/A
Dense	
Units	64
Activation	Sigmoid
Dense	
Units	32
Activation	Sigmoid
Dense	
Units	2
Activation	Sigmoid

9.5 Articles de journaux

9.5.1 Article 1

Automatic Detection of Epileptic Spikes in Intracerebral EEG with Convolutional Kernel Density Estimation

Ludovic Gardy^{1,2,3}^a, Emmanuel J. Barbeau^{1,2}^b and Christophe Hurter³^c

¹University of Toulouse, UPS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Toulouse, France

²CNRS, CerCo, Purpan Hospital, Toulouse, France

³French Civil Aviation University, ENAC, Avenue Edouard Belin, Toulouse, France

Keywords: Electroencephalography, EEG, Time Series Visualization, Signal Processing, Kernel Density Estimation, Convolution, Noisy Signal, Event Detection, Epilepsy, Accessibility.

Abstract: Analyzing the electroencephalographic (EEG) signal of epileptic patients as part of their diagnosis is a very long and tedious operation. The most common technique used by medical teams is to visualize the raw signal in order to find pathological events such as interictal epileptic spikes (IESs) or abnormal oscillations. More and more efforts are being adopted to try to facilitate the work of doctors by automating this process. Our goal was to analyze signal density fields to improve the visualization and automatic detection of pathological events. We transformed the EEG signal into images on which we applied a convolution filter based on a Kernel Density Estimation (KDE). This method that we propose to call CKDE for Convolutional Kernel Density Estimation allowed the emergence of local density fields leading to a better visualization as well as automatic detection of IESs. Future work will be necessary to make this technique more efficient, but preliminary results are very encouraging and show a high performance compared to a visual inspection of the data or some other automatic detection techniques.

1 INTRODUCTION

Epilepsy is the name of a brain disorder characterized predominantly by recurrent and unpredictable interruptions of normal brain function, called epileptic seizures (Fisher et al., 2005). Treating this disease sometimes requires the patient to undergo a record of his brain activity by Electroencephalography (EEG) in order to characterize the epileptogenic network, i.e., the brain area(s) involved in the seizures. EEG results from the electric signal generated by the cooperative action of brain cells (Blinowska and Durka, 2006). When epilepsy is drug-resistant, the solution to cure the patient is to surgically remove the area of his brain that causes seizures. To locate this area, it is often necessary to go through a stereoelectroencephalography (SEEG) consisting of the deep intracerebral implantation of electrodes. The depth EEG of the patient is recorded 24 hours a day for 6 to 15 days and then examined later by epileptologists. The electrophysiological markers and criteria for de-

termining whether a cerebral area is impaired are still being defined (Valero et al., 2017; Roehri et al., 2017; Frauscher et al., 2017; Roehri et al., 2018). However, some markers such as interictal epileptic spikes (IESs) are characteristic of the epileptogenic network (Talaïrach and Bancaud, 1966). They appear spontaneously between periods of seizures and are of high amplitude for a duration ranging from 30 to 100 milliseconds (De Curtis and Avanzini, 2001) followed by a slow component for around 150 to 200 milliseconds (Staley and Dudek, 2006). IESs are generated by synchronous discharges of a group of neurons in a region referred to as the irritative zone (Latka et al., 2003). While some would argue that the neural network that produces IESs is not always identical to the seizure onset zone, IESs are useful to support the diagnosis of epilepsy (Staley and Dudek, 2006). Other markers, more recent and not used in clinical practice yet such as fast-ripples, are being studied by several teams around the world and could be essential markers of the seizure onset zone (Staba et al., 2002; Ibarz et al., 2010). There is currently no official tool that can be used in clinical practice to detect these discrete and transient events, such as IES or fast-ripples.

^a  <https://orcid.org/0000-0002-2977-8831>

^b  <https://orcid.org/0000-0003-0836-3538>

^c  <https://orcid.org/0000-0003-4318-6717>

Moreover, their characteristics can differ from one patient to another and vary in shape, duration, or frequency, making them very difficult to detect by an automatic tool. Many attempts have been made to create such devices, but they've had a relatively low impact and have not passed the gates of research laboratories. However, we address that question with a completely new approach that could provide an efficient solution. The amounts of data to be analyzed are so huge; we estimate it at around 317 billions of electrophysiological values for a 15-day, or 360 hours, recording in one patient. We can no longer let clinicians manually look at the signal and search inside for pathological events without help. The technique we propose to visualize and automatically tag pathological events in this massive amount of noisy EEG signal is based on image processing. Our tests show that IESs have a particular signature in the field of densities. We transformed the signal into an image using Kernel Density Estimation (Silverman, 2018) and applied a convolution onto this image to build density fields based on the spacing of pixels. The brief and rapid amplitude changes during spikes lead to a larger gap between activated pixels which is characterized by a low density after convolution. These low densities are the ones that can be visualized and even automatically recorded. We analyzed the intracerebral EEG recordings of a patient treated in the epilepsy department of CHU Purpan in Toulouse, France. Our method allowed us to obtain an improved visualization of the EEG signal enabling a fast localization of the IESs but also automatic detection of these pathological events. There is still much effort to be made to generalize this approach and make it functional for clinical implications, but the preliminary results we obtain using it are very encouraging. In this paper, we will define epilepsy and diagnostic problems before presenting the related works about EEG visualization and automatic pattern detection, then present the results we have obtained and discuss them.

2 RELATED WORKS

This work builds upon recent studies covering time-series visualization (Wang et al., 2017) as well as the automatic search for pathological events such as interictal epileptic spikes (IESs) in the EEG signal (Roehri et al., 2018). The question of IESs as markers of the epileptogenic network has been widely studied, but no study has yet made it easier to visualize them or detect them automatically. These techniques are either not reliable enough or too long or difficult to use.

2.1 EEG Visualization

EEG recordings are most of the time represented as curve-shaped amplitudes varying over time (figure 1). These line graphs are a quick and easy way to describe and understand brain activity. Clinicians and neurologists, in particular, are very attached to this visualization because they are used to it and understand it well.

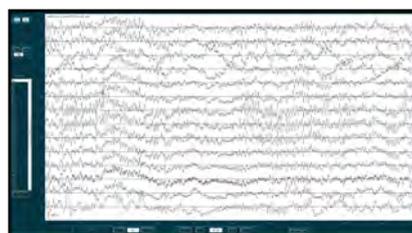


Figure 1: Classical representation as a line graph of an EEG signal. Each line represents a channel from an intracerebral recording.

Time-frequency representation (figure 2) is another way to display the signal, seldom used in clinical practice but appreciated by neuroscientists. The frequency spectrum is a good indicator of ongoing cognitive processes and possibly epileptic events such as pathological oscillations (Bragin et al., 2002; Bragin et al., 1999a; Höller et al., 2015). The promising results of a time-frequency analysis of intracerebral EEG signals in epilepsy will probably make this a not to be missed step soon from a medical point of view as well.

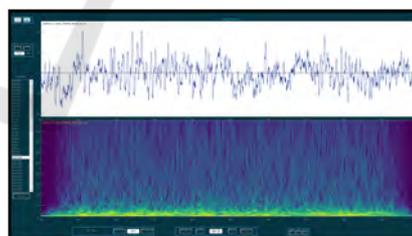


Figure 2: Additional time-frequency representation for one channel. Top graph: raw data, bottom graph: the frequency values are represented along the y-axis and the power in these frequencies on a color scale.

2.2 Time Series Visualization

Many variants of time series representations have been proposed to synthesize or improve visualization (Saito et al., 2005; Javed and Elmqvist, 2010; Van Wijk and Van Selow, 1999; Weber et al., 2001; Lin et al., 2004; Kincaid and Lam, 2006; Hao et al., 2007; Zhao et al., 2011) but their effectiveness has been discussed, and the classical representation is still

favored in practice. However, a recent study (Wang et al., 2017) proposed the application of Kernel Density Estimation (KDE) to transform a signal into a density field (figure 3). They showed that it leads to a new type of signal, and in some cases, the visualization is improved compared to the original one. We think that the visual aspect is not the only one to be interesting, but that the whole notion of signal density is.

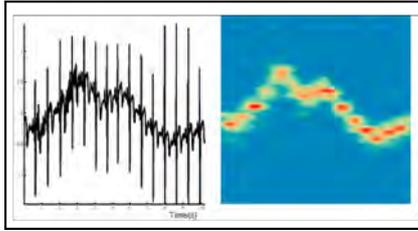


Figure 3: Density representation of a time series. Figure from (Wang et al., 2017).

2.3 Event Detection

Manually searching for pathological events such as interictal epileptic spikes (IESs) in the EEG signal is a very long and tedious operation for epileptologists. During the past decades, many methods were proposed to detect these events automatically (Biro et al., 2013; Gotman, 1999). The noise makes it difficult for an algorithm to be efficient in this task. Furthermore, nowadays technology and storage capacities, allowing several days of 24/7 recordings on more than a hundred channels simultaneously, yield a considerable amount of data. Some algorithms work quite fast but are just as much sensitive to noise and no longer work when the pattern to research differs from the input signal. Some others are relatively efficient, but the computation time for large amounts of data is discouraging.

2.3.1 Dynamic Time Warping

In time series analysis, dynamic time warping (DTW) is one of the algorithms for measuring similarity between two temporal sequences, for instance, two time series of the same length (Keogh et al., 2009; Ding et al., 2008). The difference with a pure Euclidean Distance is that the whole sequence is taken into account to calculate the similarity between the pattern and the input signal, not just the sum of the distances between each point of the two sequences. DTW has been used for some biological applications (Rakthanmanon et al., 2012; Chadwick et al., 2011) or gesture recognition (Alon et al., 2008; Wobbrock et al., 2007) but the computation time on a massive amount of data

as well as the difficulty to detect an event when the input signal differs from the pattern can make it barely efficient. An improved version of the Trillion algorithm from the UCR (University of California, Riverside) suite ((Rakthanmanon et al., 2012)) have been developed and tested (Jing et al., 2016) on a hundred patients, allowing a good recognition of IESs. Nevertheless, the necessity of having a pattern to research is still a problem. A user still needs to specify a template, and there is a large variability of spike waveforms within and between patients among other factors.

2.3.2 Machine Learning

The past decade has seen the rise of machine learning in EEG signal processing, giving birth to a rich literature. Work in this domain has focused as much on the automatic search for epileptic seizures (Song et al., 2012) as on that of epileptic markers such as pathological oscillations or IESs (Jrad et al., 2016; Biro et al., 2013). Many problems remain, starting with the fact that feature engineering is a time-consuming and challenging task. Furthermore, pre-processing and cleaning the EEG signal requires to manipulate tools that are not easy to use, especially for clinicians. Deep learning methods have been more recently built with the promise to overcome these issues or at least lighten them as it can learn good feature representations from raw data (Roy et al., 2019). It is essential to follow carefully this area of literature which is promising but not yet functional in practice.

2.3.3 Time-frequency

As shown in figure 4, sharp transients events present in depth-EEG signals (typically, the spike component of interictal epileptic spikes - IESs) are associated with an abrupt increase of the signal energy in the lower and higher frequency bands (Bénar et al., 2010).

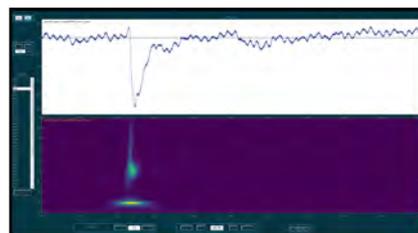


Figure 4: Example of an interictal epileptic spike (IES) in a one second time window. Top: raw signal, bottom: time-frequency representation.

An up-and-coming tool for the automatic detection of IES and pathological oscillations, based on

time-frequency analysis, is Delphos (Roehri et al., 2018; Roehri et al., 2016). However, we believe that a density analysis of the signal could lead to new possibilities and compete or cooperate with the existing techniques in the challenge toward automatic detection. Many false positives currently make the exploitation of time-frequency data difficult, while this 2-dimensional signal may benefit from a density analysis to sort the events detected by a threshold in the frequency-domain.

3 ESTIMATING DENSITIES

By converting a 1-dimensional EEG signal composed of a list of ordered values into 2-dimension, we obtain an image, which is an area of pixels. Thus, when the signal varies in amplitude or frequency, this area of pixels is affected. Two-dimensional convolution is a technique commonly used in image processing to apply effects such as blurring, sharpening, or edge detection. We used this technique, that affects pixels whose value is different from 0, on our EEG signal to emerge density fields that could witness the occurrence of pathological events. Sharp amplitude variations during IESs have the effect of spacing the points, and therefore the pixels representing the signal on the image, from each other. It is this notion of spacing between points that we can exploit to identify IESs in EEG. Typically the electrophysiological changes of the brain signal are gradual and homogeneous, but during an IESs they become huge in a short time. When convolution is applied, non-pathological variations appear under the form of high densities and IESs under the form of low density because of the fast spacing between the points in the same amount of time.

3.1 Kernel Density Estimation

It was necessary to transform the 1-dimensional EEG signals into 2-dimensional images in order to apply a convolution. Using KDE allowed to convert each value (a float or an integer) of the 1-dimensional EEG signal into a vector representing a Gaussian-shaped density probability of finding this value within a range of values. The aggregation of these vertically transposed vectors along the time axis constitutes a 2-dimensional image of the original 1-dimensional EEG signal (figure 5).

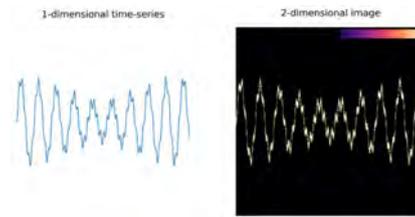


Figure 5: Left: A randomly simulated 1-dimensional signal where each timestamp is associated with a single value. Right: The same signal converted into a 2-dimensional image using KDE. Each timestamp is associated with a vertical vector representing a Gaussian-shaped density probability.

3.2 Convolution of the Imaged Signal

Convolution consists of applying a kernel on each of the pixels of the image. This technique has the effect of modifying the value of the current pixel by considering the value of the neighboring pixels. Only pixels with a value different from 0 are affected. This process of adding each element of the image to its local neighbors, weighted by a kernel, leads to an improved visualization with additional density field. Let d_{ij} denote the pixel value of an image and V its value after processing, the convolution can be modeled by

$$V = \left| \frac{\sum_{i=1}^q (\sum_{j=1}^q f_{ij} d_{ij})}{F} \right|$$

Where:

- f_{ij} = the coefficient of a convolution kernel at position i, j (in the kernel);
- d_{ij} = the data value of the pixel that corresponds to f_{ij} ;
- q = the dimension of the kernel, assuming a square kernel (if $q = 3$, the kernel is $3*3$);
- F = either the sum of the coefficients of the kernel or 1 if the sum of coefficients is 0;
- V = the output pixel value;

The obtained density field, looking like an improved color-scaled line graph (figure 6), is affected both by variations in the amplitude and frequency of the original signal. If two pixels of value superior to 0 are side by side, then the two kernels overlap, and the original pixels are strengthened. If the pixels are distant, then they are not strengthened by their neighbors. The closer they are to each other, the higher the local density.

We called Convolutional Kernel Density Estimation (CKDE) the technique we used here, which aims to transform the time series into images and to apply a two-dimensional convolution on it.

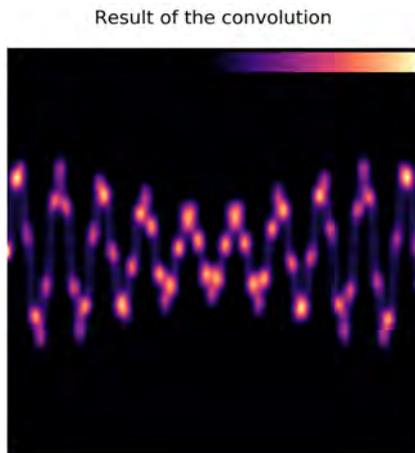


Figure 6: After the application of a Gaussian kernel of size 11 and standard deviation 3 on the image, pixels that are close to each other are strengthened. On the contrary, pixels that are distant to each other are barely reinforced.

4 USER INTERFACE

4.1 Implementation

We have built a user interface employing PyQt5 in Python 3.6 to allow the user to visualize and interact live with the data. The top panel of the main window displays the 1-dimensional original signal and bottom panel the 2-dimensional imaged-signal (figure 7). Graphical characteristics and window settings can be modified by the user using text boxes, combo boxes, toolbars, and menus on the top and sides of the window. Some possible actions are, for instance, panning, zooming, changing colors, moving along the x and y axes, or saving the figures.

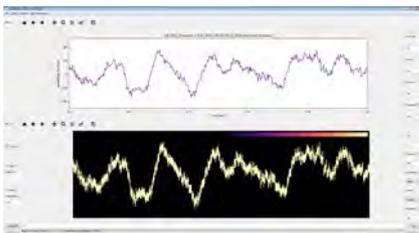


Figure 7: Main window of the GUI. The two panels at the center of the main window represent the 1-dimensional and the 2-dimensional signals. Live interactions are possible with both.

A user menu is also available for more sophisticated options such as creating a kernel for image convolution. Opening the kernel window (figure 8) allows the user to generate a Gaussian kernel with or without customizing its parameters (size and standard

deviation). He can alternatively create a wholly customized kernel by filling a grid of the size he wants the values he wants.

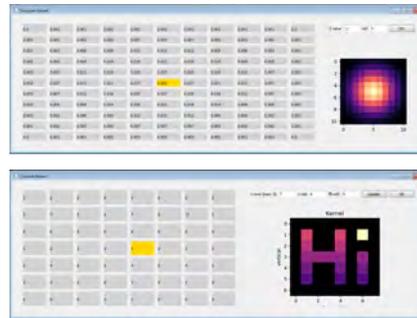


Figure 8: The kernel window allows the setting and drawing of the kernel that will be employed for image convolution. Top: Gaussian kernel, bottom: custom kernel.

The user can travel forward or backward in the time dimension of the signals by using his keyboards' left or right arrows or those located at the bottom of the window. Otherwise, it is possible to directly type a time value in seconds in the text box between the arrows.

4.2 User Feedback

The only user of the GUI described is the first author of this paper, accustomed to analyzing EEG signals on different clinical or research software. The GUI was designed to visualize the original signal and its associated image to identify possible errors in the algorithm, which is still under development. The main idea being a proof of concept that density analysis of EEG can be useful, only one recording channel at a time is displayed, to avoid missing any important detail (but all channels are processed). Navigation over time is instantaneous, as is the navigation from one channel to another or the enabling and disabling of the convolution, allowing a fast and efficient interaction. An upcoming more sophisticated interface will be developed soon with the ability to visualize multiple channels at once and a more straightforward design so that the platform can be used instinctively by other users.

5 RESULTS

We have evaluated the efficiency of EEG signal 2-dimensional convolution to visualize and automatically detect interictal epileptic spikes (IESs). The data used are those of a patient who was hospitalized in 2015 and we know well. The EEG signal from the

same patient were used in a previous study for which the purpose was different (Despouy et al., 2019). For this last study, the EEG signal was carefully examined and tagged. We ran the current tests on a 10 minutes part of this tagged signal and compared previous manual detection of IESs to automatic detection using our new method. This data set was composed of a hundred intracerebral macroelectrodes recorded at 2048 Hz that we downsampled at 512 Hz.

5.1 Visualization of Events

The visual inspection of densities (figure 9) allowed an easy identification of IESs, which are characterized by low densities due to the larger spacing between pixels.

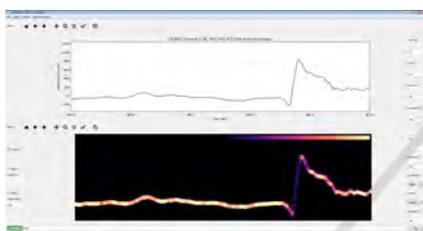


Figure 9: Convolution applied on one channel of the imaged EEG signal, which appears as a color-scaled line graph. Example of density decrease during an IES caused by the significant spacing between pixels during this sharp amplitude changing.

On the previous example, the size of the image was 512 (horizontal length) * 150 (vertical length), and the applied kernel was of size 7 * 7 with custom values, as follows:

$$\begin{pmatrix} 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 \\ 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 \\ 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 \\ 9 & 9 & 9 & 10 & 9 & 9 & 9 \\ 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 \\ 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 \\ 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 & 9 \end{pmatrix}$$

5.2 Automatic Detection of Events

A low pass filter was applied to the density field in order to remove everything from the image except the IESs (figure 10). This means that only the densities forming the IES are conserved since all the others are set to 0. The densities resulting from IESs thus become high densities. By summing the densities of each pixel of the resulting image, we discern if an IES is present or not. If no IES is present, the total density

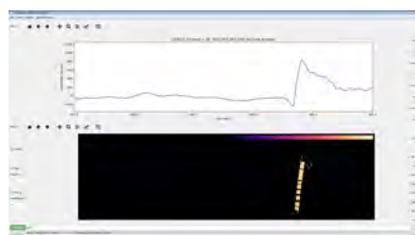


Figure 10: Image after application of a low pass filter. All the high densities are removed to display only the IESs.

on the image will be around 0. If there is one, it will be higher, between 400 to more than 1000.

15 IESs were automatically identified in the portion of the analyzed signal. Among them, 13 were true IESs, while 2 were false positives (figure 11). 100% of the events that were tagged during previous visual inspection were automatically identified.

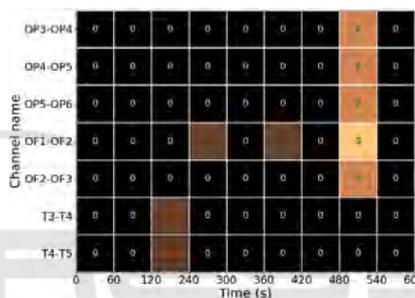


Figure 11: Map of detected events. The green text color indicates the correctly detected IESs, the red color the false positives. The names of the channels on which an event has been detected are represented along the y-axis. Time is represented in seconds along the x-axis. The more events detected in a given time period, the lighter the square corresponding to this time period for a given recording channel.

An IES is detected when the total density on the remaining image after removal of high densities by filtering exceeds a certain threshold. It works well to detect pathological events but also can lead to false positives, which are mainly due to two things (figure 12). Firstly, an accumulation of residual densities accompanying rapid micro-changes in signal intensity. Secondly, an accumulation of low densities related to the borders of the density field not being eliminated during the filtering. We will expose in the Discussion a way to solve these problems.

The main objective was to ensure the efficiency of detection. Thus, minimal effort was allocated to increase the speed of computation which currently lasts 90 minutes for a 10 minutes signal. Table 1 summarizes the parameters used for image generation from the original signal, kernel creation, and convolution, as well as the characteristics of the automatic detection process.

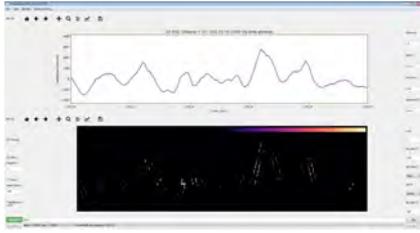


Figure 12: Example of false detection. The total density on the image is high, as it is the case when an IES is detected, but this is only related to the accumulation of low scattered local densities. On the contrary, when it comes to a spike, the densities occur during a short duration.

Table 1: Parameters and results table.

SIGNAL PARAMETERS	
Type	SEEG
Duration	10 minutes
Sampling frequency	512 Hz
N intracerebral channels	109
IMAGE PARAMETERS	
X size	512
Y size	150
KERNEL PARAMETERS	
Type	Custom
Shape	Square
X size	7
Y size	7
AUTOMATIC DETECTION	
Density filter	Low pass
Process duration	90 minutes
N detected events	15
N good detections	13
N false detections	2

6 INTEREST OF THE CKDE APPROACH

With this proof-of-concept, we have identified several interesting or novel aspects that are worth assessing in future work:

- Unlike other automatic detection methods, density changes are neither affected by the signal orientation (positive or negative) nor by prominent but slow changes in amplitude, nor by unwanted oscillations.
- Using the parameters we proposed, only very abrupt variations are detected, like those caused by IESs, thus avoiding false detections driven by rise or fall of slow and non-pathological amplitudes.
- Furthermore, no training on the data is necessary

to the algorithm, and only a few or no preprocessing at all has to be done.

- From a visualization point of view, the representation of densities in EEG is straightforward for the user to understand given that the data look a lot like a line graph.
- The preliminary results in automatic detection are encouraging with a 100% identification (13/13) of IESs and only two false positives inside real intracerebral recordings.

7 LIMITATIONS AND FUTURE WORK

The main objectives of this study were to develop an efficient method to visualize SEEG data and automatically detect pathological electrophysiological signals. We aim to compete with existing methods that still suffer from many gaps, but another possibility could also be to use CKDE in cooperation with other routines to improve their efficiency. Future work will need to focus on a more precise and robust definition of the parameters such as the size and values of the kernel chosen for convolution as well as the low pass filter value. It is important to note that the parameters used here were hyper optimized after a preliminary visual analysis of the signal. In a future version, these parameters should be automatically determined so that the user does not have to spend time adjusting them. Furthermore, our tests have so far been carried out only on one patient implanted with a hundred intracerebral recording channels sampled at 512 Hz over 10 minutes. The first results lead us to be confident about the functionality of the technique and its potential performance, but we have to replicate them on a much more substantial amount of signal. This approach is currently underway with data recorded from more than 60 epileptic patients implanted for SEEG examinations between 2013 and 2019. In addition, the detection of other types of pathological markers such as high-frequency oscillations (Bragin et al., 2002; Bragin et al., 1999b) and more specifically fast-ripples (Ibarz et al., 2010; Zemann et al., 2009; Roehri et al., 2017) should be evaluated and compared with other detectors. The problem of false positives can be addressed by reducing the time window for automatic signal analysis. False positives are related to the accumulation of small local and scattered residual densities over a relatively long period, whereas the IESs are characterized by small densities as well, but stacked over a much shorter duration. By reducing the time window on

which the densities are summed from 1 second to 100 or 200 milliseconds, this problem should disappear. However, the calculation time should be increased.

REFERENCES

- Alon, J., Athitsos, V., Yuan, Q., and Sclaroff, S. (2008). A unified framework for gesture recognition and spatiotemporal gesture segmentation. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 31(9):1685–1699.
- Bénar, C.-G., Chauvière, L., Bartolomei, F., and Wendling, F. (2010). Pitfalls of high-pass filtering for detecting epileptic oscillations: a technical note on false ripples. *Clinical Neurophysiology*, 121(3):301–310.
- Biro, G., Kachenoura, A., Albera, L., Bénar, C., and Wendling, F. (2013). Automatic detection of fast ripples. *Journal of neuroscience methods*, 213(2):236–249.
- Blinowska, K. and Durka, P. (2006). Electroencephalography (eeg). *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*.
- Bragin, A., Engel Jr, J., Wilson, C. L., Fried, I., and Buzsáki, G. (1999a). High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus*, 9(2):137–142.
- Bragin, A., Engel Jr, J., Wilson, C. L., Fried, I., and Mathern, G. W. (1999b). Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*, 40(2):127–137.
- Bragin, A., Mody, I., Wilson, C. L., and Engel, J. (2002). Local generation of fast ripples in epileptic brain. *Journal of Neuroscience*, 22(5):2012–2021.
- Chadwick, N. A., McMeekin, D. A., and Tan, T. (2011). Classifying eye and head movement artifacts in eeg signals. In *5th IEEE International Conference on Digital Ecosystems and Technologies (IEEE DEST 2011)*, pages 285–291. IEEE.
- De Curtis, M. and Avanzini, G. (2001). Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Progress in neurobiology*, 63(5):541–567.
- Despouy, E., Curot, J., Denuelle, M., Deudon, M., Sol, J.-C., Lotterie, J.-A., Reddy, L., Nowak, L. G., Pariente, J., Thorpe, S. J., et al. (2019). Neuronal spiking activity highlights a gradient of epileptogenicity in human tuberous sclerosis lesions. *Clinical Neurophysiology*, 130(4):537–547.
- Ding, H., Trajcevski, G., Scheuermann, P., Wang, X., and Keogh, E. (2008). Querying and mining of time series data: experimental comparison of representations and distance measures. *Proceedings of the VLDB Endowment*, 1(2):1542–1552.
- Fisher, R. S., Boas, W. V. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., and Engel Jr, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international league against epilepsy (ilae) and the international bureau for epilepsy (ibe). *Epilepsia*, 46(4):470–472.
- Frauscher, B., Bartolomei, F., Kobayashi, K., Cimbalk, J., van t Klooster, M. A., Rampp, S., Otsubo, H., Höller, Y., Wu, J. Y., Asano, E., et al. (2017). High-frequency oscillations: the state of clinical research. *Epilepsia*, 58(8):1316–1329.
- Gotman, J. (1999). Automatic detection of seizures and spikes. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 16(2):130–140.
- Gotman, J. and Gloor, P. (1976). Automatic recognition and quantification of interictal epileptic activity in the human scalp eeg. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 41(5):513–529.
- Hao, M. C., Dayal, U., Keim, D. A., and Schreck, T. (2007). Multi-resolution techniques for visual exploration of large time-series data. In *EUROVIS 2007*, pages 27–34.
- Höller, Y., Kutil, R., Klaffenböck, L., Thomschewski, A., Höller, P. M., Bathke, A. C., Jacobs, J., Taylor, A. C., Nardone, R., and Trinka, E. (2015). High-frequency oscillations in epilepsy and surgical outcome: a meta-analysis. *Frontiers in human neuroscience*, 9:574.
- Ibarz, J. M., Foffani, G., Cid, E., Inostroza, M., and de la Prida, L. M. (2010). Emergent dynamics of fast ripples in the epileptic hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 30(48):16249–16261.
- Javed, W. and Elmqvist, N. (2010). Stack zooming for multi-focus interaction in time-series data visualization. In *2010 IEEE Pacific Visualization Symposium (PacificVis)*, pages 33–40. IEEE.
- Javed, W., McDonnell, B., and Elmqvist, N. (2010). Graphical perception of multiple time series. *IEEE transactions on visualization and computer graphics*, 16(6):927–934.
- Jing, J., Dauwels, J., Rakthanmanon, T., Keogh, E., Cash, S., and Westover, M. (2016). Rapid annotation of interictal epileptiform discharges via template matching under dynamic time warping. *Journal of neuroscience methods*, 274:179–190.
- Jrad, N., Kachenoura, A., Merlet, I., Bartolomei, F., Nica, A., Biraben, A., and Wendling, F. (2016). Automatic detection and classification of high-frequency oscillations in depth-eeg signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(9):2230–2240.
- Keogh, E., Wei, L., Xi, X., Vlachos, M., Lee, S.-H., and Protopapas, P. (2009). Supporting exact indexing of arbitrarily rotated shapes and periodic time series under euclidean and warping distance measures. *The VLDB journal*, 18(3):611–630.
- Kincaid, R. and Lam, H. (2006). Line graph explorer: scalable display of line graphs using focus+ context. In *Proceedings of the working conference on Advanced visual interfaces*, pages 404–411. ACM.
- Latka, M., Was, Z., Kozik, A., and West, B. J. (2003). Wavelet analysis of epileptic spikes. *Physical Review E*, 67(5):052902.
- Lin, J., Keogh, E., Lonardi, S., Lankford, J. P., and Nystrom, D. M. (2004). Visually mining and monitoring massive time series. In *Proceedings of the tenth ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*, pages 460–469. ACM.
- Rakthanmanon, T., Campana, B., Mueen, A., Batista, G., Westover, B., Zhu, Q., Zakaria, J., and Keogh, E.

- (2012). Searching and mining trillions of time series subsequences under dynamic time warping. In *Proceedings of the 18th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*, pages 262–270. ACM.
- Roehri, N., Lina, J.-M., Mosher, J. C., Bartolomei, F., and Bénar, C.-G. (2016). Time-frequency strategies for increasing high-frequency oscillation detectability in intracerebral eeg. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 63(12):2595–2606.
- Roehri, N., Pizzo, F., Bartolomei, F., Wendling, F., and Bénar, C.-G. (2017). What are the assets and weaknesses of hfo detectors? a benchmark framework based on realistic simulations. *PLoS one*, 12(4):e0174702.
- Roehri, N., Pizzo, F., Lagarde, S., Lambert, I., Nica, A., McGonigal, A., Giusiano, B., Bartolomei, F., and Bénar, C.-G. (2018). High-frequency oscillations are not better biomarkers of epileptogenic tissues than spikes. *Annals of neurology*, 83(1):84–97.
- Roy, Y., Banville, H., Albuquerque, I., Gramfort, A., Falk, T. H., and Faubert, J. (2019). Deep learning-based electroencephalography analysis: a systematic review. *Journal of neural engineering*.
- Saito, T., Miyamura, H. N., Yamamoto, M., Saito, H., Hoshiya, Y., and Kaseda, T. (2005). Two-tone pseudo coloring: Compact visualization for one-dimensional data. In *IEEE Symposium on Information Visualization, 2005. INFOVIS 2005.*, pages 173–180. IEEE.
- Silverman, B. W. (2018). *Density estimation for statistics and data analysis*. Routledge.
- Song, Y., Crowcroft, J., and Zhang, J. (2012). Automatic epileptic seizure detection in eegs based on optimized sample entropy and extreme learning machine. *Journal of neuroscience methods*, 210(2):132–146.
- Song, Y. and Liò, P. (2010). A new approach for epileptic seizure detection: sample entropy based feature extraction and extreme learning machine. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 3(06):556.
- Staba, R. J., Wilson, C. L., Bragin, A., Fried, I., and Engel Jr, J. (2002). Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80–500 hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *Journal of neurophysiology*, 88(4):1743–1752.
- Staley, K. J. and Dudek, F. E. (2006). Interictal spikes and epileptogenesis. *Epilepsy Currents*, 6(6):199–202.
- Talairach, J. and Bancaud, J. (1966). Lesion, "irritative" zone and epileptogenic focus. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 27(1-3):91–94.
- Valero, M., Averkin, R. G., Fernandez-Lamo, I., Aguilar, J., Lopez-Pigozzi, D., Brotons-Mas, J. R., Cid, E., Tamas, G., and de la Prida, L. M. (2017). Mechanisms for selective single-cell reactivation during off-line sharp-wave ripples and their distortion by fast ripples. *Neuron*, 94(6):1234–1247.
- Van Wijk, J. J. and Van Selow, E. R. (1999). Cluster and calendar based visualization of time series data. In *Proceedings 1999 IEEE Symposium on Information Visualization (InfoVis '99)*, pages 4–9. IEEE.
- Wang, Y., Han, F., Zhu, L., Deussen, O., and Chen, B. (2017). Line graph or scatter plot? automatic selection of methods for visualizing trends in time series. *IEEE transactions on visualization and computer graphics*, 24(2):1141–1154.
- Weber, M., Alexa, M., and Müller, W. (2001). Visualizing time-series on spirals. In *Infovis*, volume 1, pages 7–14.
- Wobbrock, J. O., Wilson, A. D., and Li, Y. (2007). Gestures without libraries, toolkits or training: a \$1 recognizer for user interface prototypes. In *Proceedings of the 20th annual ACM symposium on User interface software and technology*, pages 159–168. ACM.
- Zelmann, R., Zijlmans, M., Jacobs, J., Châtillon, C.-E., and Gotman, J. (2009). Improving the identification of high frequency oscillations. *Clinical Neurophysiology*, 120(8):1457–1464.
- Zhao, J., Chevalier, F., Pietriga, E., and Balakrishnan, R. (2011). Exploratory analysis of time-series with chronolenses. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 17(12):2422–2431.

9.5.2 Article 2

1 **CNN-BASED, THREE-STEP, AUTOMATIC DETECTION OF FAST**
2 **RIPPLES IN EPILEPSY FOR BOTH MICRO AND MACRO**
3 **ELECTRODES**

4
5 **Ludovic GARDY^{1,2,3*}, Emmanuel J. BARBEAU^{1,2}, Jonathan CUROT^{1,2,4}, Luc VALTON^{1,2,4},**
6 **Christophe HURTER³**

7 ¹ University of Toulouse, UPS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Toulouse, France

8 ² CNRS, CerCo, Toulouse, France

9 ³ French Civil Aviation University, ENAC, Avenue Edouard Belin, Toulouse, France

10 ⁴ Neurophysiological Explorations, Neurology Department, Toulouse University Hospital,
11 Toulouse, France

12 *** Correspondence:**

13 Ludovic Gardy

14 Ludovic.gardy@cnrs.fr

15
16 **Keywords: Convolutional neural network, deep learning, HFO, time-frequency, SEEG,**
17 **intracerebral, hybrid electrodes**

18 Abstract

19 **Objective.** We propose a new and powerful method to automatically detect fast-ripple (FR),
20 pathological high-frequency oscillations at 200-600Hz with a 3-step method, mimicking the
21 work-up of a neurologist. This algorithm was built to be efficient over multiple recording
22 scales, with iEEG recorded using both macro- and micro-contacts. The use of micro-contacts
23 to record FR is decisive because, as they are highly focal events, they can be missed by
24 macro-contacts.

25 **Methods.** Step 1 of the detection method is based on a convolutional neural network (CNN)
26 trained using a large database of 4,954 fast ripples recorded in 13 patients. The FRs were
27 fed to the CNN as normalised time-frequency maps. Step 2 is based on signal-processing
28 techniques used in the construction of previous automatic detectors and combined
29 innovatively to reject false alarms. In step 3, the human is reinstated in the decision-making
30 process for a final validation. This detector, called Ladybird, was tested on publicly available
31 simulated macro-EEG signals and on 5x10 minutes of real data recorded from hybrid
32 macro-micro electrodes in 5 patients.

33 **Main results.** We obtained good results on the simulated data where different signal to
34 noise ratios, from 0 to 15 dB, were applied, with sensitivity up to 87.8% and precision up to
35 95.6%. The main result lies in the performance obtained with real data since the detector
36 was able to adapt to both macro and micro-EEG recording scales. The multi-step structure
37 of our method proved effective with a 56% improvement in precision between steps 1 and
38 2 on real data not subjected to pre-processing stages to reject noisy or artifactual periods or
39 channels.

40 **Significance.** FR could be automatically detected for the first time with high accuracy on
41 both macro- and micro-electrodes. Since the automatic detection method was created to
42 mimic the work-up of the neurologist, clinicians can easily understand, interpret and, if
43 necessary, correct the results.

44 Introduction

45 According to the World Health Organisation, epilepsy affects around 50 million people
46 worldwide. About one third of the patients suffer from drug-resistant epilepsy (Kwan et al.,
47 2011). Only the surgical resection of regions of the brain suspected of being involved in the
48 initial steps of epileptic seizures [the epileptogenic zone, EZ (Rosenow & Lüders, 2001)]
49 where possible, could make these patients seizure-free (Engel Jr, 1996). Intracerebral
50 explorations with the implantation of invasive electrodes are sometimes necessary to
51 accurately identify the epileptogenic network (Isnard et al., 2018; Talairach & Bancaud,
52 1966; Trébuchon & Chauvel, 2016) i.e. the EZ, but also those regions involved in seizure
53 spread and/or interictal epileptic discharges (IED), such as epileptic spikes (Bartolomei et
54 al., 2017). Between 5 and 18 electrodes are implanted, each containing 8 to 18 recording
55 contacts. This usually amounts to >100 recording sites per patient. Patients are then
56 continuously recorded 24/24h, usually for 5 to 21 days, until several spontaneous seizures
57 have been recorded to accurately identify how and where the seizure begins.

58 Locating the EZ is critical because only the entire surgical resection of this region will make
59 the patient seizure-free. Gold standard characterisation of the EZ is mainly carried out
60 through visual analysis of intracranial electroencephalography (iEEG) at the time of the
61 seizures. However, in some cases, the information may be insufficient to confirm the
62 location of the EZ at the end of SEEG, thus warranting new EZ biomarkers: e.g., when no
63 seizure or only one seizure occurred; when there is seizure onset in multi-focal zones or
64 multiple lesions; when the EZ is particularly spread out. Currently, about 35% of patients
65 are indeed still not seizure-free after surgery (including surgery after non-invasive or
66 invasive work-ups), which suggests that the EZ has not been clearly delineated (Englot &
67 Chang, 2014; Téllez-Zenteno et al., 2005). In general, the use of EZ biomarkers would boost
68 the surgeon's confidence and could also reduce the recording time.

69 Fast-ripples, which are extremely short (10-15 ms) high-frequency oscillations appear to be
70 a promising EZ biomarker (Zijlmans et al., 2012). Studies have shown that the surgical
71 removal of FR-related tissue is a good predictor of post-surgical outcome (Frauscher et al.,
72 2017; Höller et al., 2015; Jacobs et al., 2010; Nevalainen et al., 2020b; Thomschewski et al.,
73 2019). FRs are formally defined as events comprising at least 4 distinct oscillations at a
74 frequency >250 Hz (Cimbáľník et al., 2018; R. Zelman et al., 2012). However, a major
75 difficulty with FRs is that they are highly transitory events of relatively low amplitude
76 compared to the background activity. Manual detection of FRs to assist in the routine
77 clinical identification of EZ is extremely difficult because of the short duration of FRs, which
78 requires scrolling of the EEG signal with windows of 400-600 ms. According to previous
79 studies, 1 hour is deemed necessary to manually analyse a recording time of just 10
80 minutes (Migliorelli et al., 2020; Rina Zelman et al., 2009). However, most epilepsy centres
81 cannot afford to spend several hours reviewing signals.

82 In addition, FRs can be recorded more easily with micro-electrodes (wires of 20-50
83 micrometres) than with standard clinical macro-electrodes (Despouy et al., 2019; Worrell
84 et al., 2008). Hybrid electrodes, which combine both micro- and macro-electrodes, lead to
85 even more recording contacts. The EEG signal recorded on the micro-electrodes also differs
86 slightly from that recorded with the macro-electrodes as it can be noisier or contain action

87 potentials, which, when occurring in a burst formation, can resemble FRs. This increases
88 the complexity of identifying FRs. J.C., a trained epileptologist and co-author of this paper,
89 takes approximately 35 hours to analyse one hour of signals on 4 hybrid micro-macro
90 electrodes at different scales in one patient.

91 In this context, the automatic detection of FRs appears to be essential for clinical
92 application. However, different limitations hamper the use of such detectors
93 (Remakanthakurup Sindhu et al., 2020b). Firstly, they have been developed to detect High
94 Frequency Oscillations in general (HFO, oscillations at frequency > 120 Hz) and not
95 specifically FRs (Crépon et al., 2010a; Gardner et al., 2007; Staba, Wilson, Bragin, Fried, &
96 Engel, 2002; R. Zermann et al., 2012). However, HFOs in the lower band such as ripples
97 (120-250 Hz), are often normal physiological oscillations. Secondly, some detectors were
98 based on amplitude and duration thresholds on the filtered or raw temporal signal. These
99 thresholds can be arbitrarily set or can be flexible but are often easily misled by
100 electrophysiological activities unrelated to HFOs. More recently, signal time-frequency
101 maps have been used as a new approach to visualising and detecting HFOs (Donos et al.,
102 2020; Quitadamo et al., 2018; Roehri et al., 2017). FRs can be observed in these images as
103 large spots or blobs, indicating power dominance of short duration in a given frequency
104 band. Nevertheless, the detection techniques used so far have also been based on duration
105 and power thresholds. The problem is that defining such sets of explicit rules is probably
106 not sufficient to correctly circumscribe the problem and detect FRs. More sophisticated
107 routines may be required to differentiate FRs from other types of similar signals. With the
108 increasing advances and accessibility of machine-learning techniques, especially deep
109 learning, the paradigm of automatic detection is now changing. Three studies demonstrated
110 the efficiency of machine learning in detecting FRs. The first study used a SVM on simulated
111 and real epileptic iEEG signals (Lachner-Piza et al., 2020). The second, which was also
112 assessed on the basis of human signals (Zuo et al., 2019), employed a convolutional neural
113 network (CNN) with the temporal signal transformed into an input image. The third study
114 assessed in a murine epilepsy model (Hagen et al., 2020), used a recurrent neural network
115 with the raw signal as input. Table 1 shows some of the information and results relating to
116 these three studies. Sensitivity, precision and F-measure scores are explained in equations
117 1, 2 and 3, respectively. The results are encouraging but some parameters still need to be
118 controlled or improved, such as data rejection during pre-processing steps, the quantity of
119 signal analysed and the post-processing rejection of false alarms. Artfactual portions of the
120 signal frequently generate false alarms. They can be caused by movements of the electrodes
121 or wires on the patient's head or by electrical interference. Removing these portions often
122 requires visual analysis, where an entire time period is lost. This is time-consuming and can
123 lead to the omission of events on non-artifactual channels. A study by Medvedev *et al.*
124 (2019) proposed a recursive neural network (RNN)-based method to classify events into 4
125 categories: spike, ripple, ripple on spike or baseline (Medvedev et al., 2019). One problem is
126 that the algorithm was trained and evaluated in balanced quantities in the four categories.
127 However, in real-world conditions, a strong imbalance between different category events is
128 anticipated. For example, in the automatic detection of FRs, the algorithm is expected to be
129 confronted with many more baseline activities in the EEG signal than FRs or spikes. The
130 accuracy on a balanced dataset is therefore *a priori* largely overestimated. For this reason,

131 their method is considered a “classification” method as opposed to a proven “detection”
132 method.

133 To date, automatic detectors are still prone to many weaknesses, mainly related to the
134 detection of false alarms in real EEG recordings, even after the signal has undergone
135 rejection of artifacts. Moreover, none of them has been optimised for EEGs recorded from
136 micro-contacts, whereas, as already mentioned, more FRs are recorded on these and
137 multiscale recordings (combining micro- and macro-electrodes) provide essential windows
138 on epileptic dynamics (Schevon et al., 2019). Therefore, we propose an innovating three-
139 step procedure imitating the workflow of an expert clinician investigating FRs. When
140 reviewing EEG signals for FRs, a clinician initially looks for blobs on a time-frequency
141 representation that could indicate the presence of FRs, then checks if it meets the formal
142 criteria for FRs (number of oscillations, SNRs) on the filtered temporal signal, and
143 eventually tags the relevant signal as an FR. False alarms are rejected in the process. The
144 Ladybird detector is initially based on a CNN, which processes time-frequency maps for
145 each recording channel over short-time windows of 400 ms. CNN training involved the
146 creation of an extensive database containing real FRs recorded in several patients on both
147 macro- and micro-scales. The last layer of the neural network is binary, indicating whether
148 or not the input image contains a potential FR. To eliminate false alarms, the second
149 analytical step verifies FR characteristics on the filtered temporal signal. This step is
150 performed by calculating the Hilbert signal envelope. Data exceed the 97.5th percentile of
151 the envelope, which may indicate a transient, relatively high amplitude event such as an FR
152 in the time window in question. If the temporal signal within the part of the envelope under
153 consideration meets the signal to noise ratio criteria compared to baseline, number of
154 oscillations and duration, the event is tagged as an FR. Otherwise, it is considered a false
155 alarm. A third step, based on a detailed GUI, hands over to the clinician and allows them to
156 quickly review the FR and change the tagging if necessary.

157 Remakanthakurup *et al.* (2020) suggested a multi-step automatic detector validation
158 guideline to maximise reproducibility and understand the results. To follow their
159 recommendations, we validated our detector in three different ways. Firstly, we evaluated
160 the performance of the Ladybird detector on simulated macro-EEG data used in previous
161 studies. We could thus benchmark our detector against 5 others. Secondly, we ran the
162 detector on 50 minutes of real datasets as yet unseen by the human eye, on both macro- and
163 micro-EEGs. Thirdly, we compared the results of our automatic detection to that of human
164 evaluation on an independent real dataset of both micro- and macro-EEGs.

165 Methods

166 Dataset 1: simulated intracerebral EEG dataset

167 Simulated macro-EEG data were freely available from Roehri *et al.* (2017). They were
168 generated using real recordings of non-rapid eye movement (non-REM) slow-wave sleep of
169 drug-resistant epileptic patients undergoing pre-surgical intracerebral examination. The
170 sampling rate was 2048 Hz, with a low pass filter set at one-third of the sampling frequency
171 (688 Hz). Using a graphical user interface, experts selected spikes, ripples, FR and
172 background (BG) activity visually, using a bipolar montage. Simulated signals were

173 generated by integrating these events randomly into the BG signal. The BG signal was
174 obtained using sections of baseline activity selected by experts. These sections were used to
175 estimate the coefficients of an autoregressive model. BG signals were then generated by
176 filtering Gaussian white noise using the average autoregressive coefficients. Events were
177 randomly inserted (3 events/min) into the BG activity so that two events could appear
178 simultaneously (e.g., an IED occurring concomitantly with a ripple, or a ripple occurring
179 concomitantly with an FR). FRs and other HFOs were individually inserted into the BG
180 signals scaled to fit the selected SNR in their respective frequency band. Simulated
181 recordings comprised 30 channels (brain regions) for 4 SNR values (0, 5, 10 and 15 dB),
182 with 30 simulations per channel, leading to a total of 960 time-series, each lasting 2 min
183 (Migliorelli et al., 2020).

184 Dataset 2: real EEG multi-scale macro- and micro-dataset

185 Simulated data cannot account for the diversity and complexity of real brain EEG activity.
186 Furthermore, no simulated micro-EEG data is available to date. We thus evaluated our
187 detector on data recorded from patients implanted with deep brain hybrid micro- and
188 macro-electrodes.

189 Patients

190 The intracranial EEGs of patients with drug-resistant epilepsy were recorded using
191 intracerebral electrodes at Toulouse University Hospital. The patients were watching
192 episodes of TV shows during the recordings to ensure a similar cognitive state.
193 Implantation of the hybrid electrodes and data use were approved by the patients and by
194 the local ethics committee and the French National Agency for Medicines and Health
195 Products Safety (CPP Sud-Ouest et Outre-Mer I, no.1-14-23 and ANSM 2014-A00747-40).

196 Intracerebral EEG recordings

197 The patients were implanted with 5 to 15 conventional electrodes and 2 to 4 hybrid
198 electrodes (DixiMedical, Besançon, France) (see Table 3 for details). Each hybrid electrode
199 comprised 5 to 18 conventional macro-contacts (diameter: 800 microns) and 2 or 3
200 tetrodes emerging between the two deepest macro-contacts [figure 1A, see (Despouy et al.,
201 2020) for a detailed description of the hybrid electrode characteristics]. Each tetrode
202 comprised 4 micro-wires (diameter: 20 microns). The macro-EEG (intracranial EEG
203 recorded on macro-contacts) was recorded using the two-system PLUS EVOLUTION 64-
204 channel acquisition unit (Micromed, France) with a sampling rate of 2,048 Hz (anti-aliasing
205 filter: 926.7 Hz; high-pass filter: 0.15 Hz; low-pass filter: 1000 Hz). The micro-EEG
206 (intracranial EEG recorded on tetrodes) was recorded using a 64-channel Cerebus system
207 (Blackrock Microsystems, Salt Lake City, UT, USA) with a sampling rate of 30 kHz (0.3-7.5
208 kHz bandwidth). To facilitate storage and file conversion, the micro-EEGs were subsampled
209 to 5 kHz. Line noise cancellation at 50 Hz was applied and a macro-contact located in the
210 white matter was used as a reference for both systems.

211 Structure of a real EEG database

212 Patient EEGs

213 The 5 hours of macro/micro recordings per patient were used to build a database organised
214 according to the Brain Imaging Data Structure Specifications [BIDS;
215 [WWW.BIDS.NEUROIMAGING.IO](http://www.bids.neuroimaging.io); (HOLDGRAF ET AL., 2019; PERNETA ET AL., 2019)]. The database
216 also contains MRI and CT scan images.

217 Two datasets were created to train the CNN: one containing FRs and one containing BG
218 activity.

219

220 Fast-Ripples dataset

221 The construction of this dataset required the manual and visual detection of FRs in 11 hours
222 of macro- and micro-signals in 13 patients. Brainstom's GUI (Tadel et al., 2011) was used to
223 visually detect FRs using multiple panels for the visualisation of raw, filtered (200-600 Hz)
224 and time-frequency signals. Examples of such visualisation are shown in Figure 2. FRs were
225 visually marked on a bipolar montage for the macro-signal, as recommended (Rina Zelman
226 et al., 2009), and on a monopolar set-up for the micro-signal. Events were extracted and
227 stored after double validation by a second reviewer. Ladybird, a GUI developed in our team
228 to facilitate data visualisation, was used for this double validation. Events were stored in a
229 simple and easily understandable database comprising only 2 elements:

- 230 • A folder containing event files. Each file, named "event_ID", contained a 400 ms time-
231 series, within which the detected event was stored with its background activity.
- 232 • A single .json file containing all of the information for each event: ID, source file, time in
233 source file, patient number, sample rate, duration, name of recording channel, unit of
234 measurement.

235 This dataset containing only short signal portions was created to facilitate human and
236 computer work by considerably reducing the size of the original SEEG database. This
237 database is approximately 230 megabytes (MB) in size. FRs can thus easily be drawn down
238 by any user and used as input to an algorithm or a data visualisation tool.

239 Background activity dataset

240 The same structure was used to store short portions of signals containing only BG activity
241 (Figure 2). These signals were taken from the same 13 patients using an automatic
242 procedure. These signals were then reviewed manually to eliminate those in which an FR or
243 similar event was captured by chance.

244 Ladybird detector pipeline

245 The recordings from Dataset 2 were used to train a convolutional neural network (CNN)
246 (Figure 3A). The images were classified as potential FRs by the CNN and were stored for
247 step 2. When the CNN had finished analysing the full signal, the filtered temporal signal
248 envelope containing all of the potential FRs was calculated to confirm whether or not they

249 met the definition of an FR (figure 3B). When both steps had been completed, users could
250 review the data in the Ladybird GUI, change the tagging of each event (FR, non-FR, other)
251 and analyse the results on the electrodes (Figure 3C).

252 Data preparation and training set

253 Recordings from Dataset 2 were sampled into short-time windows of 400 ms, which were
254 repeatedly transformed into time-frequency maps until the end of the signal with an
255 overlap of 20 ms between time windows. Signals during events from the FR and BG activity
256 datasets were whitened, resampled at 5 kHz and transformed into time-frequency images
257 using continuous wavelet transform. A " H_0 Z-score" (Z_{H_0}) normalisation was applied to the
258 images (Roehri et al., 2016) to strengthen the SNR across frequencies with no pre-defined
259 baseline requirements. These normalised time-frequency images were used to train the
260 CNN to differentiate between 400 ms portions of signal containing an FR and those without
261 an FR (Figure 3).

262 We carried out a data augmentation stage on the FR dataset before training, which
263 generated 3,000 new FRs. These are copies of existing events having undergone a
264 horizontal shift, up to 35 degrees to the right or to the left, to facilitate generalisation of the
265 model. The training set contained 13,703 events (FR: 6,846; BG activity: 6,857), the
266 validation set 1,713 events (FR: 840; BG activity: 868), and the test set 1,713 events (FR:
267 840; BG activity: 868).

268 Step 1: convolutional neural network

269 CNNs use a methodology similar to traditional supervised learning methods. They receive
270 input images, detect their characteristics and then perform classifications (Figure 4). The
271 time-frequency images originally had 100x2000 pixels but were reduced to 50x500 pixels
272 to facilitate the model-learning process. The model used for this study was created using
273 the Python 3.7 version of Keras API for TensorFlow 2.1.0. It comprised 3 convolutional
274 layers, 3 max pooling layers, 1 dropout layer, 1 flattened layer and 3 fully connected layers,
275 plotted in Figure 4D using Net2Vis, an open-source on-line tool available in (Bauerle et al.,
276 2021).

277 Training and testing were performed on an Intel (R) Core (TM) i7-6820HQ, 2.70 GHz
278 processor, with a 32 GB random-access memory (RAM), on a Windows 7 Pro 64-bit
279 operating system.

280 Learning parameters

281 The CNN was trained over 15 epochs with a 0.001 learning rate. An epoch is a full training
282 cycle on the entire training data set. The batch size was set to 64, hidden layers were
283 activated with a ReLu function and output layers with a sigmoid function.

284 Step 2: Rejection of false alarms

285 False alarms may contaminate results. They can originate from random or unknown high-
286 frequency transient events or artifacts that can mimic FRs but need to be rejected, as a
287 human observer would do when reviewing the signal. We developed a method to verify the
288 characteristics of each detected event or potential FR. To be preserved, the candidate had to
289 respect the following characteristics:

- 290 1. Location in the portion of the Hilbert envelope exceeding its 97.5th percentile (Crépon
291 et al., 2010a). Such a threshold was previously used by Gardner *et al.* (2007) on the
292 cumulative distribution function of line-length values, which is highly correlated with
293 Hilbert’s envelope (Remakanthakurup Sindhu et al., 2020a). It empirically appears as a
294 natural breakpoint.
- 295 2. An amplitude (μV) exceeding the amplitude of the surrounding background activity by
296 at least two-fold.
- 297 3. Comprising at least 4 oscillations.
- 298 4. Duration of at least 7 ms (4 oscillations at 600 Hz).

299 Performance evaluation

300 We analysed the labels provided as detector output (“FR” or “non-FR”) after either Step 1 or
301 2 and compared them to true labels provided in the simulated dataset. Detected FR events
302 that actually contained an FR were considered as True Positive (TP). Detected events
303 correctly labelled as “non-FR” were considered as True Negative. Detected FR events that
304 did not contain an FR were deemed False Alarms (FA). Omitted events were considered as
305 Omissions (Om). We used the precision (prec) and sensitivity (sens) criteria as well as the
306 F-measure (Roehri et al., 2017), which combines precision and sensitivity, to characterise
307 the performance of our detector. Sensitivity, precision and F-measure were defined as
308 follows:

$$309 \quad - \textit{Precision} = TP / (TP + FA) \quad (\text{Eq 1})$$

$$310 \quad - \textit{Sensitivity} = TP / (TP + Om) \quad (\text{Eq 2})$$

$$311 \quad - \textit{F - measure} = 2 * (Prec * Sens) / (Prec + Sens) \quad (\text{Eq 3})$$

312

313 Results

314 Evaluation of FR detection on simulated macro-EEG data

315 5,760 FRs were distributed in each SNR condition (0; 5; 10; and 15 dB). After two-step
316 processing, our detector displayed low performance at 0 dB (sensitivity: 4.8%; precision:
317 68.3%). This type of result was, of course, expected as the definition of FR states that they
318 must stand out from surrounding activity. Performance greatly improved at 5 dB
319 (sensitivity: 39.6%; precision: 93.2%) and above, when the amplitude of the event
320 increased. Global accuracy reached a plateau at 10 dB (sensitivity: 77%; precision: 95.6%)
321 and showed no improvement at 15 dB (sensitivity: 80%; precision: 92%) with only a small
322 shift between sensitivity and precision compared to 10 dB. Results at detection steps 1 and
323 2 are reported more precisely in Table 2. The total number of false alarms dropped from
324 4,377 in step 1 to 1,746 in step 2 (-60.1%). The translation into a higher precision rate
325 increased after Step 2 (from 89.0 to 95.6 at 10dB and from 85.6 to 92.0 at 15dB), thus

326 demonstrating the efficiency of the second step in decreasing the number of false alarms
327 that have to be manually rejected following the automatic detection phases.

328 Comparison to other detectors

329 The results obtained with six FR detectors that processed the same simulated macro-EEG
330 data are available for download with the dataset [Delphos: (Roehri et al., 2017)]. We
331 present their performance and the performance of our detector for each SNR in Figure 5.
332 Note that these detectors are not exclusively dedicated to detecting FR. They are more
333 broadly intended to detect HFOs, including FRs, or sometimes interictal epileptic discharges
334 such as Delphos. Thus, the performance comparisons are valid only for FRs. Previous
335 detectors are available in RIPPLELAB (Navarrete et al., 2016), except Delphos. MOSSDET
336 (Lachner-Piza et al., 2020), Delphos and SLL (Gardner et al., 2007) demonstrate the best F-
337 measure, but on closer examination of the results, MOSSDET and Delphos outperform SLL
338 because of their overall better sensitivity/precision ratio. A high sensitivity score is
339 important because it means that only a few FRs are omitted in the detection process.
340 However, a high precision score is also crucial. In cases of low precision, the huge number
341 of FAs can lead to pointless, uninterpretable results as human users then have to sort out
342 the correct events. The performance of our detector on these simulated macro-EEG data
343 equals that of Delphos in terms of F-measure, precision and sensitivity, and continues to
344 improve as the SNR increases. MOSSDET slightly outperforms the Delphos detector and our
345 detector at 5, 10 and 15 dB, in detecting FRs at these SNRs. Nevertheless, the MOSSDET
346 detector also shows a higher detection rate at 0 dB. This can be problematic because these
347 events, which are confounded with background noise, should not be considered as FRs.

348 FR detection on real EEG data

349 As our method was validated on simulated macro-EEG data with performances
350 synonymous with those of the best FR detectors currently available, we tested it on real
351 data. Unlike simulated macro-EEG data, the real data also contained micro-EEG data.

352 We analysed 10 minutes of signals on 532 macro-contacts and 43 tetrodes in 5 patients (see
353 Table 3). After the first detection step, at the CNN output stage, we manually assigned a
354 label to each event based on five categories: one category for true positives and four
355 categories for FA. This distinction was intended (1) to promote understanding in future
356 studies as to which event types were most likely to mislead a CNN and (2) to assess the
357 efficiency of the second step in eliminating each type of FA. Events were categorised as
358 follows:

- 359 - FR (TP = true positive, example in Figure 6a).
- 360 - FR-like (FA, example in Figure 6b): Event resembling an FR in terms of the time-
361 frequency images and/or the filtered temporal signal and/or the raw signal but
362 which could not be classified as such, mainly because one of the criteria for FR was
363 missing (e.g. only 3 oscillations instead of 4). Removing this type of false-alarm
364 cannot be carried out without human intervention since it requires visual inspection
365 and a global understanding of signal dynamics, focusing at times on what happens
366 on other close or distant electrodes, during but also before and after the event
367 occurs in the signal.

- 368 - Action potentials (FA, example in Figure 6c): This category is only applicable to
369 micro-contacts. Neuron action potentials can be recorded with micro-electrodes.
370 These signals are very intense and extremely brief, generating a time-frequency
371 image sometimes close to FRs, especially when they occur in a burst formation.
- 372 - Artifact (FA, example in Figure 6d): Abnormal, large, and brief change in amplitude.
- 373 - Other (FA, example in Figure 6e): Portions of the signal where no specific event
374 could be identified or an unknown event.

375 Source of false alarms after Step 1 (CNN output) at the macro-scale

376 The large majority of FAs at the macro-scale (75.6% of all FAs) was categorised as “other”.
377 The second source (17.2%) was from FR-like events, but could not be categorised as such
378 with certainty for several subtle reasons: (a) insufficient number of oscillations, (b) SNR too
379 low, (c) non-converging raw/filtered/time-frequency signals. The remaining 7.2% FAs
380 originated from artifacts potentially caused by a transient electrical default or wire
381 movements caused by head movements or patient gestures.

382 Source of false alarms after Step 1 (CNN output) at the micro-scale

383 Similarly to macro-contacts, the main sources of FA at the micro-scale were classified as
384 “other” (54.0%). The remaining FAs were distributed among artifacts (18.4%), action
385 potentials (15.1%) and FR-like events (12.5%).

386 Efficiency of Step 2 to reject false alarms

387 5,687 FAs were detected after step 1 (macro: 3,405; micro: 2,282), while 1,680 FRs were
388 detected (macro: 926; micro: 754), leading to a precision of 21.4% at the macro-scale and
389 24.8% at the micro-scale. After Step 2, which was specifically designed to reject FA, 2,567
390 FAs remained (macro: 1,658; micro: 909), while 1,385 FRs were preserved (macro: 770;
391 micro: 615), leading to a precision of 31.7% at the macro-scale and 40.4% at the micro-
392 scale (see equation 1). Among FA, artifacts were almost completely discarded (total at Step
393 1: 667, total at Step 2: 132) (Figure 7). A large portion of the “other” events was also
394 removed (total at Step 1: 3,803, total at Step 2: 1,736), as well as neuron action potentials
395 on micro-contacts (total at Step 1: 345, total at Step 2: 51). Step 2 impacted FR-like events
396 only marginally as expected (total at Step 1: 872, total at Step 2: 648). A small number of
397 true FRs was lost in the process (total Step 1: 1,680, total Step 2: 1,385).

398 Comparison of human/machine performance

399 We assessed the impact of attention and fatigue by comparing the performance of a human
400 and our detector in detecting FRs in a large volume of data. To this end, we used a 10-
401 minute recording of micro-EEG signals that had not been used to train the CNN. Our
402 detector (after steps 1 and 2) identified 44 FRs, which were subsequently verified and
403 validated. A trained epileptologist identified only 8 of these. This represents a sensitivity
404 improvement of 550% for our detector (see equation 2). However, that does not mean that
405 the detector was more proficient than the epileptologist. The detector was also fooled by 43
406 false alarms, providing a precision of 51% in this case. Although the epileptologist took

407 several hours to process the signal, it took only a few minutes to review the detector output
408 and achieve a clinical conclusion regarding this portion of the signal.

409 Discussion

410 The surgical removal of FR-related brain tissue has been linked with a better post-surgical
411 outcome in epileptic patients (Fedele et al., 2016; Frauscher et al., 2017; Nevalainen et al.,
412 2020a; Remakanthakurup Sindhu et al., 2020a; Scott et al., 2020; Thomschewski et al.,
413 2019). Since manual detection of these novel biomarkers is both difficult and time-
414 consuming, automatic FR detectors are required to facilitate this process. However, there is
415 still no consensual and ergonomic automatic detector, which partly explains why FRs are
416 not yet factored into the surgical decision-making process in most centres.

417 This study discusses the general methodology of a novel multi-scale three-step detector.
418 Unlike other detectors, it is adapted to macro- and, for the first time, micro-EEG signals. It is
419 based on a CNN but also encompasses a phase where false alarms are rejected, thereby
420 allowing greater precision and shorter post-processing times for clinicians.

421 We benchmarked the Ladybird detector against 6 others that had already been proposed in
422 the literature. Ladybird performed as well as the best performing detectors on simulated
423 macro-EEG data. It proved efficient at processing real EEG data at both macro- and micro-
424 scale. One final comparison was made with a human EEG reader, which demonstrated that
425 Ladybird out-performed the human in terms of FR detection, i.e. it performs better when
426 very large volumes of data are to be analysed because the algorithm does not experience
427 fatigue or attention deficits. Some false alarms were also detected automatically, but this
428 had a marginal impact since they could be quickly reviewed and discarded using the
429 Ladybird GUI.

430 Indeed, a third step allows clinicians to review the outcome of the automated analyses
431 thanks to a dedicated GUI. This step is critical since it reinstates the clinician who can then
432 review the outcome, trust the analyses, change the label (FR/not FR) of the events and gain
433 a clinical, grass roots impression of the physiopathological events (in this instance, FRs)
434 underlying the patient's epilepsy. Such transparency and visualisation are critical for
435 clinical reasoning as they are used for the manual reading of EEGs to establish the seizure
436 onset pattern.

437 A detector specific to pathological events: Fast Ripples

438 To date, we have identified 8 detectors that offer automatic detection of fast oscillations in
439 epilepsy. However, most of them detect HFOs in general, and not specifically FRs, which are
440 the only oscillations that allow the EZ to be circumscribed precisely (Höller et al., 2015;
441 Jacobs et al., 2010; Nevalainen et al., 2020a; Thomschewski et al., 2019). Indeed, they mix
442 high gamma, ripples and FRs, whereas some HFOs may be physiological (Jefferys et al.,
443 2012; von Ellenrieder et al., 2017).

444 Moreover, the performances of some of these detectors on simulated data are already
445 inadequate (Crépon et al., 2010b; Gardner et al., 2007; Staba, Wilson, Bragin, Fried, & Engel

446 Jr, 2002; R. Zelman et al., 2012), which makes them unsuitable for use on real data in
447 clinical practice. The user would have to sort out too many events, among the low-
448 frequency HFOs and the dissuasive number of false alarms related to irrelevant, detected
449 events. Other detectors, based on time-frequency maps, can distinguish FRs from other
450 HFOs. Their performance is more comparable to results obtained with simulated data
451 (Lachner-Piza et al., 2020; Roehri & G, 2017). They also appear to perform relatively well in
452 “real-world” conditions. However, the amount of data analysed is small, and the necessary
453 pre-processing steps can be a deterrent to the user, especially the removal of artifactual
454 periods, which can be time-consuming and lead to the omission of events of interest on
455 some recording channels.

456

457 Pioneering use of CNN to detect FRs

458 Detectors based on deep-learning models appear to be resilient to the poor quality of some
459 portions of the input signals, and perform efficient categorisation of FRs or similar events,
460 compared to other types of events (Hagen et al., 2021; Medvedev et al., 2019; Zuo et al.,
461 2019). A limitation regarding these detectors concern the nature of the signals used as
462 inputs. They feed their networks with time series, while scalograms have been shown to
463 retain more meaningful FR-specific information (Donos et al., 2020; Quitadamo et al., 2018;
464 Roehri et al., 2017). Another limitation is the the lack of post-processing steps to reject false
465 alarms. Moreover, all the detectors discussed so far have been optimised to operate at the
466 macro-EEG scale with none operating at the micro-EEG scale. By combining the strengths of
467 scalogram-based detectors with the resilience of deep-learning algorithms, we propose an
468 efficient, extensive FR detection procedure. To our knowledge, this is the first time that
469 automatic FR detection has involved a CNN fed with scalograms. Once this extensive
470 detection step is completed, a more refined signal-processing technique is applied to FR
471 candidates to eliminate false alarms. This process generates similar or better results than
472 any other detectors on simulated macro-EEG data. Our results on real EEG data are also
473 highly satisfactory and could meet routine clinical expectations.

474 A detector adapted to multiscale recordings

475 The analysis of real data poses a major challenge for several reasons. These recordings are
476 much noisier than simulated data. In addition, we have no idea *a priori* where, when, and
477 how many FRs will be present, if indeed at all. In fact, it is almost impossible to establish
478 these points because of the time needed to process EEG data at both macro and micro-scale.
479 However, our results demonstrate that Ladybird rises to this challenge. Our detector works
480 at the macro-EEG scale, and for the first time, at the micro-EEG scale, which is more
481 sensitive and allows larger quantities of FR to be recorded (Despouy et al., 2019; Worrell et
482 al., 2008). It is now established that hybrid electrodes are the only way to access the
483 dynamics of pathological activities at the microcircuit scale and in large-scale networks *in*
484 *vivo* in humans (Despouy et al., 2019, 2020; Lambrecq et al., 2017; Schevon et al., 2019;
485 Weiss et al., 2016). In this context, hybrid electrodes are promising devices for clinical

486 multiscale analyses of EEG signals, either in the interictal (FR and IED) or ictal period
487 (seizure onset).

488 Therefore, it was necessary to develop an automatic detector that could be adapted to any
489 EEG signal scale. This type of detector will increase the amount of data analysed at multiple
490 scales, especially at micro-scale level. This is a major asset as FRs are generated in very
491 small areas (about 1 mm³) (Bragin et al., 2002; Jiruska et al., 2010). Collecting FRs over a
492 prolonged signal period in more patients with different types of epilepsy is the last barrier
493 to understanding relationships, similarities or differences between FRs in the local field
494 potentials detected by macro-contacts and micro-contacts. Indeed, it is important to
495 emphasise that the first FRs described in humans were linked to the EZ after micro-
496 electrode recordings (Bragin et al., 1999). However, since the discovery of HFO within the
497 same frequency bands with macro-electrodes, all clinical trials and dedicated automatic
498 detectors have been based exclusively on this type of electrode. Only a dozen studies have
499 been conducted with micro-electrodes to date [e.g., (Despouy, 2019; Staba et al., 2007;
500 Weiss et al., 2016; Worrell et al., 2008), etc.], with no clear demonstration of the link
501 between FRs in micro-EEGs and FRs in macro-EEGs. These gaps could partly explain doubts
502 recently expressed about the validity of FRs detected on *macro-electrodes* in surgical
503 decisions (Jacobs & Zijlmans, 2020; Kuhnke et al., 2019; Lachner-Piza et al., 2020; Roehri et
504 al., 2018).

505 Ecological and transparent processing of false alarms

506 The main limiting factor with all previously published detectors, even those with relatively
507 good sensitivity, is the number of FAs in real conditions. To solve this problem, we have
508 developed an ecological three-step method where an extensive detection step is followed
509 by an FA-rejection step and a final validation step by the user. The extensive detection step
510 is performed using a CNN. The FA-rejection step is based on a combination of signal-
511 processing techniques used by other detectors, albeit not very efficiently. Previous
512 detectors attempted to use these methods alone and for extensive detection purposes
513 whereas they should be combined and used for subtle analyses, with less volume and more
514 finesse. For example, FR amplitude is estimated using the Hilbert envelope or line-length
515 calculation of the filtered signal, but these techniques are very sensitive to various events
516 that can cause an increase in amplitude and not only in terms of FR. Envelope or line-
517 length-based methods generate too many FAs in large signal volumes or when used alone.
518 The peak localisation functions used to quantify the number of successive oscillations in
519 temporal signals have the same limitations. However, a combination of both techniques
520 used only for events pre-selected by the CNN, i.e. a small amount of data of interest, is
521 effective in subtle post-CNN analysis. On completion of automated processing, the expert
522 performs one final step to validate the results, finish the cleaning process and integrate
523 them into their epistemological synthesis to refine and guide the diagnosis.

524 Towards an ergonomic tool for routine clinical use

525 Ladybird already has ergonomic qualities in its current state (easy to use, GUI, transparency
526 and easy visualisation of markers). The results obtained are understandable and sufficiently
527 accurate to aid diagnosis when clinicians are not comfortable with some signal-processing

528 pipelines. This analysis provides transparency for the clinician who can easily visualise
529 markers and have confidence in detector output in order to understand the epileptic
530 network. It is clinically compatible as it takes a matter of minutes compared to hours of
531 manual processing. Furthermore, unlike other methods, these ergonomic qualities have
532 been developed to work at both the macro- and micro-scale level and are boosted by the
533 reduction of false alarms even with noisy data.

534 However, improvements must be considered for full integration in clinical practice. Pre-
535 processing the data so that they can be fed into the CNN poses one major problem. In the
536 simulated data, we directly processed the available macro-EEG signal. However, for real
537 clinical data, the files have to be read out and thus available to the CNN. Notwithstanding
538 the fact that it may appear trivial (and technically it is), pre-processing data is not so easy to
539 organise in a hospital setting where data access is controlled and the integrity of the
540 original clinical files has to be maintained. The second improvement to be envisaged
541 involves the detector processing speed. We have not tried to optimise the processing speed
542 so far. This should be attempted with GPU in the near future. Finally, one outstanding
543 question relates to the database used to train our CNN. It was, in fact, the most expensive
544 part of the detector as it took months to build the database of initial samples used to train
545 and test the CNN. Whether this initial database should be improved by integrating further
546 samples or by adding samples from other centres has yet to be considered.

547 The GUI could also be improved. A solution (already considered and implemented but not
548 evaluated) is to give the user the choice of the sensitivity/precision ratio. The parameters
549 used in this study were those with the highest F-measure, i.e., the best sensitivity/precision
550 ratio. In practice, a user could choose one of three options: high sensitivity, high precision
551 or optimal ratio, depending on the time available to process the results. We are planning on
552 adding transparency and explainability in future in order to improve algorithm
553 acceptability for end-users.

554 Conclusion

555 FRs remain promising biomarkers of the epileptogenic zone in the interictal period and
556 could dispense with clinicians depending primarily on recording spontaneous epileptic
557 seizures to understand how the epileptogenic network is structured. However, given the
558 ongoing debate surrounding the specificity of FR alone (recorded on macro-contacts) for
559 locating the EZ prior to surgery (Kuhnke et al., 2019; Lachner-Piza et al., 2020; Roehri et al.,
560 2018), recording these very local oscillations on multiple scales could heighten their
561 relevance as biomarkers. In particular, the development of efficient FR detectors could
562 prove critical in identifying the most appropriate clinical context (i.e., which epileptic
563 patients, which type of epilepsy or brain lesion) to use FRs. We developed our multi-scale
564 automatic detection method based on explainable artificial intelligence, i.e. mimicking the
565 different steps taken by a neurologist in performing the same task: analysing scalograms,
566 confirming the candidate FR on the temporal signal and finally interpreting the results.

567 **References**

- 568 Bartolomei, F., Lagarde, S., Wendling, F., McGonigal, A., Jirsa, V., Guye, M., & Bénar, C. (2017).
569 Defining epileptogenic networks: contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*,
570 *58*(7), 1131–1147.
- 571 Bauerle, A., Van Onzenoodt, C., & Ropinski, T. (2021). Net2Vis-A Visual Grammar for
572 Automatically Generating Publication-Ready CNN Architecture Visualizations. *IEEE*
573 *Transactions on Visualization and Computer Graphics*.
- 574 Bragin, A., Engel, J., Wilson, C. L., Fried, I., & Buzsáki, G. (1999). High-Frequency Oscillations
575 in Human Brain. In *Hippocampus* (Vol. 9).
- 576 Bragin, A., Mody, I., Wilson, C. L., & Engel, J. (2002). Local generation of fast ripples in
577 epileptic brain. *Journal of Neuroscience*, *22*(5), 2012–2021.
- 578 Cimbálník, J., Hewitt, A., Worrell, G., & Stead, M. (2018). The CS algorithm: A novel method
579 for high frequency oscillation detection in EEG. *Journal of Neuroscience Methods*, *293*,
580 6–16. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.08.023>
- 581 Crépon, B., Navarro, V., Hasboun, D., Clemenceau, S., Martinerie, J., Baulac, M., Adam, C., & Le
582 Van Quyen, M. (2010a). Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded
583 with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. *Brain*, *133*(1), 33–45.
584 <https://doi.org/10.1093/brain/awp277>
- 585 Crépon, B., Navarro, V., Hasboun, D., Clemenceau, S., Martinerie, J., Baulac, M., Adam, C., & Le
586 Van Quyen, M. (2010b). Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded
587 with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. *Brain*, *133*(1), 33–45.
588 <https://doi.org/10.1093/brain/awp277>
- 589 Despouy, E. (2019). *Validation d'une nouvelle électrode hybride intracérébrale comportant*
590 *des tétrodes dans l'épilepsie pharmaco-résistante*. Université de Toulouse, Université
591 Toulouse III-Paul Sabatier.
- 592 Despouy, E., Curot, J., Denuelle, M., Deudon, M., Sol, J. C., Lotterie, J. A., Reddy, L., Nowak, L. G.,
593 Pariente, J., Thorpe, S. J., Valton, L., & Barbeau, E. J. (2019). Neuronal spiking activity
594 highlights a gradient of epileptogenicity in human tuberous sclerosis lesions. *Clinical*
595 *Neurophysiology*, *130*(4), 537–547. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.12.013>
- 596 Despouy, E., Curot, J., Reddy, L., Nowak, L. G., Deudon, M., Sol, J.-C., Lotterie, J.-A., Denuelle,
597 M., Maziz, A., Bergaud, C., & others. (2020). Recording local field potential and neuronal
598 activity with tetrodes in epileptic patients. *Journal of Neuroscience Methods*, *341*,
599 108759.
- 600 Donos, C., Mîndruță, I., & Barborica, A. (2020). Unsupervised Detection of High-Frequency
601 Oscillations Using Time-Frequency Maps and Computer Vision. *Frontiers in*
602 *Neuroscience*, *14*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00183>

- 603 Engel Jr, J. (1996). Surgery for seizures. *New England Journal of Medicine*, 334(10), 647–653.
- 604 Englot, D. J., & Chang, E. F. (2014). Rates and predictors of seizure freedom in resective
605 epilepsy surgery: an update. *Neurosurgical Review*, 37(3), 389–405.
- 606 Fedele, T., van't Klooster, M., Burnos, S., Zweiphenning, W., van Klink, N., Leijten, F.,
607 Zijlmans, M., & Sarnthein, J. (2016). Automatic detection of high frequency oscillations
608 during epilepsy surgery predicts seizure outcome. *Clinical Neurophysiology*, 127(9),
609 3066–3074.
- 610 Frauscher, B., Bartolomei, F., Kobayashi, K., Cimbalnik, J., van 't Klooster, M. A., Rampp, S.,
611 Otsubo, H., Höller, Y., Wu, J. Y., Asano, E., Engel, J., Kahane, P., Jacobs, J., & Gotman, J.
612 (2017). High-frequency oscillations: The state of clinical research. In *Epilepsia* (Vol. 58,
613 Issue 8, pp. 1316–1329). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/epi.13829>
- 614 Gardner, A. B., Worrell, G. A., Marsh, E., Dlugos, D., & Litt, B. (2007). Human and automated
615 detection of high-frequency oscillations in clinical intracranial EEG recordings. *Clinical*
616 *Neurophysiology*, 118(5), 1134–1143.
- 617 Hagen, E., Chambers, A. R., Einevoll, G. T., Pettersen, K. H., Enger, R., & Stasik, A. J. (2020).
618 RippleNet: A Recurrent Neural Network for Sharp Wave Ripple (SPW-R) Detection.
619 *BioRxiv*.
- 620 Hagen, E., Chambers, A. R., Einevoll, G. T., Pettersen, K. H., Enger, R., & Stasik, A. J. (2021).
621 Ripplenet: a recurrent neural network for sharp wave ripple (spw-r) detection.
622 *Neuroinformatics*, 1–22.
- 623 Holdgraf, C., Appelhoff, S., Bickel, S., Bouchard, K., D'Ambrosio, S., David, O., Devinsky, O.,
624 Dichter, B., Flinker, A., Foster, B. L., Gorgolewski, K. J., Groen, I., Groppe, D., Gunduz, A.,
625 Hamilton, L., Honey, C. J., Jas, M., Knight, R., Lachaux, J. P., ... Hermes, D. (2019). iEEG-
626 BIDS, extending the Brain Imaging Data Structure specification to human intracranial
627 electrophysiology. *Scientific Data*, 6(1), 102. [https://doi.org/10.1038/s41597-019-](https://doi.org/10.1038/s41597-019-0105-7)
628 0105-7
- 629 Höller, Y., Kutil, R., Klaffenböck, L., Thomschewski, A., Höller, P. M., Bathke, A. C., Jacobs, J.,
630 Taylor, A. C., Nardone, R., & Trinka, E. (2015). High-frequency oscillations in epilepsy
631 and surgical outcome. A meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(OCTOBER).
632 <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00574>
- 633 Isnard, J., Taussig, D., Bartolomei, F., Bourdillon, P., Catenoix, H., Chassoux, F., Chipaux, M.,
634 Clemenceau, S., Colnat-Coulbois, S., Denuelle, M., & others. (2018). French guidelines on
635 stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiologie Clinique*, 48(1), 5–13.
- 636 Jacobs, J., & Zijlmans, M. (2020). HFO to measure seizure propensity and improve
637 prognostication in patients with epilepsy. *Epilepsy Currents*, 20(6), 338–347.
- 638 Jacobs, J., Zijlmans, M., Zelmann, R., Chatillon, C.-É., Hall, J., Olivier, A., Dubeau, F., & Gotman,
639 J. (2010). High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome

- 640 of epilepsy surgery. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological*
641 *Association and the Child Neurology Society*, 67(2), 209–220.
- 642 Jefferys, J. G. R., de la Prida, L. M., Wendling, F., Bragin, A., Avoli, M., Timofeev, I., & da Silva, F.
643 H. L. (2012). Mechanisms of physiological and epileptic HFO generation. *Progress in*
644 *Neurobiology*, 98(3), 250–264.
- 645 Jiruska, P., Csicsvari, J., Powell, A. D., Fox, J. E., Chang, W.-C., Vreugdenhil, M., Li, X., Palus, M.,
646 Bujan, A. F., Dearden, R. W., & others. (2010). High-frequency network activity, global
647 increase in neuronal activity, and synchrony expansion precede epileptic seizures in
648 vitro. *Journal of Neuroscience*, 30(16), 5690–5701.
- 649 Kuhnke, N., Klus, C., Dümpelmann, M., Schulze-Bonhage, A., & Jacobs, J. (2019).
650 Simultaneously recorded intracranial and scalp high frequency oscillations help
651 identify patients with poor postsurgical seizure outcome. *Clinical Neurophysiology*,
652 130(1), 128–137.
- 653 Kwan, P., Schachter, S. C., & Brodie, M. J. (2011). Drug-resistant epilepsy. *New England*
654 *Journal of Medicine*, 365(10), 919–926.
- 655 Lachner-Piza, D., Jacobs, J., Bruder, J. C., Schulze-Bonhage, A., Stieglitz, T., & Dümpelmann, M.
656 (2020). Automatic detection of high-frequency-oscillations and their sub-groups co-
657 occurring with interictal-epileptic-spikes. *Journal of Neural Engineering*, 17(1).
658 <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab4560>
- 659 Lambrecq, V., Lehongre, K., Adam, C., Frazzini, V., Mathon, B., Clemenceau, S., Hasboun, D.,
660 Charpier, S., Baulac, M., Navarro, V., & others. (2017). Single-unit activities during the
661 transition to seizures in deep mesial structures. *Annals of Neurology*, 82(6), 1022–
662 1028.
- 663 Medvedev, A. V., Agoureeva, G. I., & Murro, A. M. (2019). A long short-term memory neural
664 network for the detection of epileptiform spikes and high frequency oscillations.
665 *Scientific Reports*, 9(1), 1–10.
- 666 Migliorelli, C., Bachiller, A., Alonso, J. F., Romero, S., Aparicio, J., Jacobs, J., Mananas, M. A., &
667 San Antonio-Arce, V. (2020). SGM: A novel time-frequency algorithm based on
668 unsupervised learning improves high-frequency oscillation detection in epilepsy.
669 *Journal of Neural Engineering*. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab8345>
- 670 Navarrete, M., Alvarado-Rojas, C., Le Van Quyen, M., & Valderrama, M. (2016). RIPPLELAB: a
671 comprehensive application for the detection, analysis and classification of high
672 frequency oscillations in electroencephalographic signals. *PLoS One*, 11(6), e0158276.
- 673 Nevalainen, P., von Ellenrieder, N., Klimeš, P., Dubeau, F., Frauscher, B., & Gotman, J.
674 (2020a). Association of fast ripples on intracranial EEG and outcomes after epilepsy
675 surgery. *Neurology*, 95(16), e2235--e2245.
- 676 Nevalainen, P., von Ellenrieder, N., Klimeš, P., Dubeau, F., Frauscher, B., & Gotman, J.

- 677 (2020b). Association of fast ripples on intracranial EEG and outcomes after epilepsy
678 surgery. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000010468.
679 <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000010468>
- 680 Perneta, C. R., Appelhoffb, S., Flandinc, G., Phillipsd, C., Delormee, A., & Oostenveldg, R.
681 (2019). *BIDS-EEG: an extension to the Brain Imaging Data Structure (BIDS) Specification*
682 *for electroencephalography*.
- 683 Quitadamo, L. R., Foley, E., Mai, R., De Palma, L., Specchio, N., & Seri, S. (2018). EPINETLAB:
684 A software for seizure-onset zone identification from intracranial EEG signal in
685 epilepsy. *Frontiers in Neuroinformatics*, 12, 45.
- 686 Remakanthakurup Sindhu, K., Staba, R., & Lopour, B. A. (2020a). Trends in the use of
687 automated algorithms for the detection of high-frequency oscillations associated with
688 human epilepsy. *Epilepsia*.
- 689 Remakanthakurup Sindhu, K., Staba, R., & Lopour, B. A. (2020b). Trends in the use of
690 automated algorithms for the detection of high-frequency oscillations associated with
691 human epilepsy. *Epilepsia*, epi.16622. <https://doi.org/10.1111/epi.16622>
- 692 Roehri, N., & G, B. C. (2017). A New Hope for HFO representation: the ZH0 time-frequency
693 normalization Modeling variability of brain electrical activity View project
694 Characterizing and modeling the neurovascular coupling for interictal spikes View
695 project A New Hope for HFO representation: the ZH0 time-frequency normalization.
696 *Journal of Neuroscience Methods*, 130(9), 118–126.
697 <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.19375.74406>
- 698 Roehri, N., Lina, J. M., Mosher, J. C., Bartolomei, F., & Bénar, C. G. (2016). Time-Frequency
699 Strategies for Increasing High-Frequency Oscillation Detectability in Intracerebral EEG.
700 *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 63(12), 2595–2606.
701 <https://doi.org/10.1109/TBME.2016.2556425>
- 702 Roehri, N., Pizzo, F., Bartolomei, F., Wendling, F., & Bénar, C. G. (2017). What are the assets
703 and weaknesses of HFO detectors? A benchmark framework based on realistic
704 simulations. *PLoS ONE*, 12(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174702>
- 705 Roehri, N., Pizzo, F., Lagarde, S., Lambert, I., Nica, A., McGonigal, A., Giusiano, B., Bartolomei,
706 F., & Bénar, C.-G. (2018). High-frequency oscillations are not better biomarkers of
707 epileptogenic tissues than spikes. *Annals of Neurology*, 83(1), 84–97.
- 708 Rosenow, F., & Lüders, H. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 124(9), 1683–
709 1700.
- 710 Schevon, C. A., Tobochnik, S., Eissa, T., Merricks, E., Gill, B., Parrish, R. R., Bateman, L. M.,
711 McKhann Jr, G. M., Emerson, R. G., & Trevelyan, A. J. (2019). Multiscale recordings
712 reveal the dynamic spatial structure of human seizures. *Neurobiology of Disease*, 127,
713 303–311.

- 714 Scott, J. M., Ren, S., Gliske, S. V., & Stacey, W. C. (2020). Preictal variability of high-frequency
715 oscillation rates in refractory epilepsy. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.16680>
- 716 Staba, R. J., Frigetto, L., Behnke, E. J., Mathern, G. W., Fields, T., Bragin, A., Ogren, J., Fried, I.,
717 Wilson, C. L., & Engel Jr, J. (2007). Increased fast ripple to ripple ratios correlate with
718 reduced hippocampal volumes and neuron loss in temporal lobe epilepsy patients.
719 *Epilepsia*, *48*(11), 2130–2138.
- 720 Staba, R. J., Wilson, C. L., Bragin, A., Fried, I., & Engel, J. (2002). *Quantitative Analysis of High-*
721 *Frequency Oscillations (80-500 Hz) Recorded in Human Epileptic Hippocampus and*
722 *Entorhinal Cortex*. <https://doi.org/10.1152/jn.00322.2002>
- 723 Staba, R. J., Wilson, C. L., Bragin, A., Fried, I., & Engel Jr, J. (2002). Quantitative analysis of
724 high-frequency oscillations (80--500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus
725 and entorhinal cortex. *Journal of Neurophysiology*, *88*(4), 1743–1752.
- 726 Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A user-
727 friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational Intelligence and*
728 *Neuroscience*, *2011*. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>
- 729 Talairach, J., & Bancaud, J. (1966). Lesion, "irritative" zone and epileptogenic focus.
730 *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *27*(1–3), 91–94.
- 731 Téllez-Zenteno, J. F., Dhar, R., & Wiebe, S. (2005). Long-term seizure outcomes following
732 epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, *128*(5), 1188–1198.
- 733 Thomschewski, A., Hincapié, A.-S., & Frauscher, B. (2019). Localization of the epileptogenic
734 zone using high frequency oscillations. *Frontiers in Neurology*, *10*, 94.
- 735 Trébuchon, A., & Chauvel, P. (2016). Electrical stimulation for seizure induction and
736 functional mapping in stereoelectroencephalography. *Journal of Clinical*
737 *Neurophysiology*, *33*(6), 511–521.
- 738 von Ellenrieder, N., Dubeau, F., Gotman, J., & Frauscher, B. (2017). Physiological and
739 pathological high-frequency oscillations have distinct sleep-homeostatic properties.
740 *NeuroImage: Clinical*, *14*, 566–573.
- 741 Weiss, S. A., Alvarado-Rojas, C., Bragin, A., Behnke, E., Fields, T., Fried, I., Engel Jr, J., & Staba,
742 R. (2016). Ictal onset patterns of local field potentials, high frequency oscillations, and
743 unit activity in human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *57*(1), 111–121.
- 744 Worrell, G. A., Gardner, A. B., Stead, S. M., Hu, S., Goerss, S., Cascino, G. J., Meyer, F. B., Marsh,
745 R., & Litt, B. (2008). High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous
746 microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain*, *131*(4), 928–937.
- 747 Zelmann, R., Mari, F., Jacobs, J., Zijlmans, M., Dubeau, F., & Gotman, J. (2012). A comparison
748 between detectors of high frequency oscillations. *Clinical Neurophysiology*, *123*(1),
749 106–116. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.06.006>

- 750 Zelman, Rina, Zijlmans, M., Jacobs, J., Châtillon, C.-E., & Gotman, J. (2009). Improving the
751 identification of high frequency oscillations. *Clinical Neurophysiology*, *120*(8), 1457–
752 1464.
- 753 Zijlmans, M., Jiruska, P., Zelman, R., Leijten, F. S. S., Jefferys, J. G. R., & Gotman, J. (2012).
754 High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Annals of Neurology*, *71*(2),
755 169–178. <https://doi.org/10.1002/ana.22548>
- 756 Zuo, R., Wei, J., Li, X., Li, C., Zhao, C., Ren, Z., Liang, Y., Geng, X., Jiang, C., Yang, X., & others.
757 (2019). Automated detection of high-frequency oscillations in epilepsy based on a
758 convolutional neural network. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *13*, 6.
- 759
- 760

761 **Table 1.** Machine learning-based FR detector characteristics and results. N/A = not available.

Study	Prec (%)	Sens (%)	F-measure (%)	Analysed portions	Recording time	Population	Artifacts manual rejection
Lachner-piza et al. 2020	51.0	100	67.5	1 min * 1 patient * 8 recordings = 8 min	Slow wave sleep	Human	Yes
Zuo et al. 2019	73.4	83.2	77.5	5 min * 6 patients = 30 min	Slow wave sleep	Human	Yes
Hagen et al. 2020	42.9	91.0	58.2	10 min	Activity and sleep	Mice	No (or N/A)

762

763

764 **Table 2.** Performance of our detector following Steps 1 and 2. Note the increased accuracy
765 after Step 2. TP: true positive. Om: omission. FA: false alarms.

Step1. After CNN detection						
SNR	TP	Om	FA	Sens (%)	Prec (%)	F (%)
0 dB	511	5,249	270	9.0	65.4	15.6
5 dB	2,859	2,901	347	49.6	89.2	63.8
10 dB	4,768	992	584	82.8	89.0	85.8
15 dB	5,057	703	854	87.8	85.6	86.7
Step2. After false alarms rejection						

SNR	TP	Om	FA	Sens (%)	Prec (%)	F (%)
0 dB	401	5,486	127	5.0	68.3	8.90
5 dB	2,450	3,477	167	36.6	93.2	55.6
10 dB	4,638	1,326	204	77.0	95.6	85.3
15 dB	5,006	1,152	398	80.0	92.0	85.6

766

767

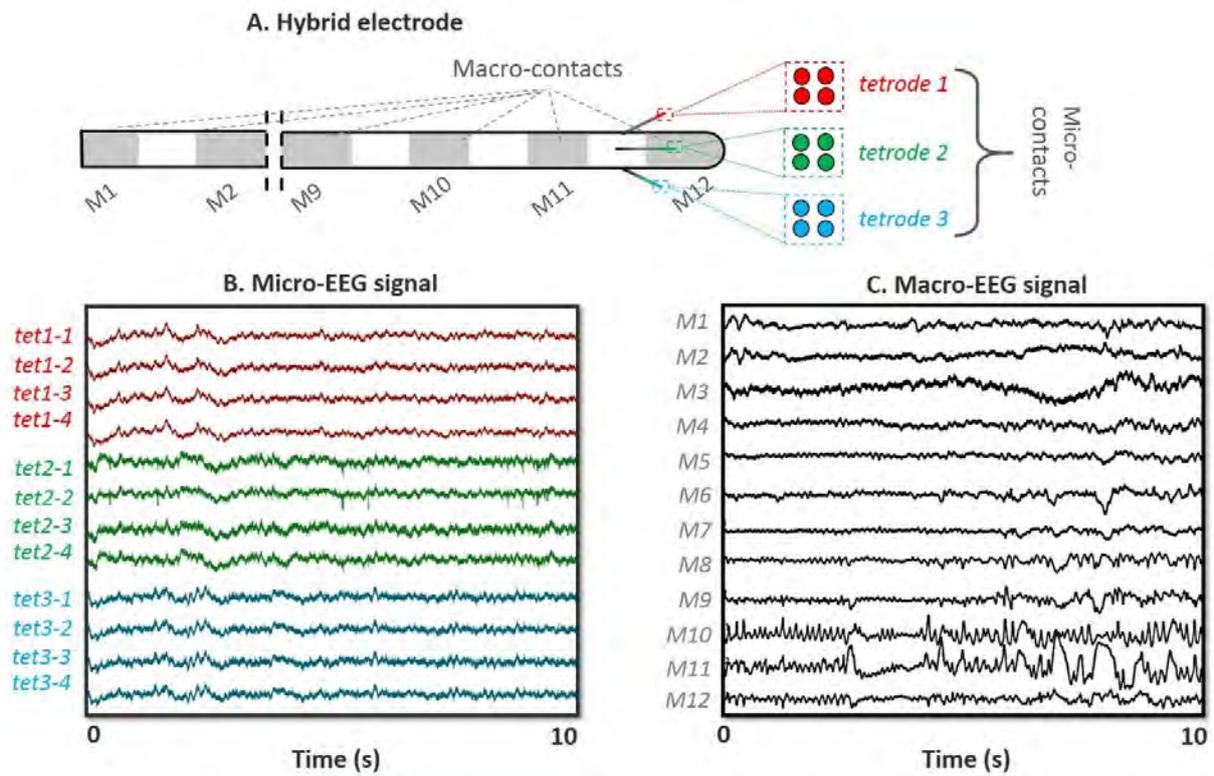
768 **Table 3.** *Characteristics of patient electrodes*

Patients	No. of electrodes (including hybrids)	No. of macro-contacts	No. of micro-contacts
<i>Tlse_A</i>	11 (4)	105	40
<i>Tlse_B</i>	10 (4)	106	36
<i>Tlse_C</i>	11 (4)	105	32
<i>Tlse_D</i>	14 (4)	108	32
<i>Tlse_E</i>	11 (4)	108	32

769

770

771



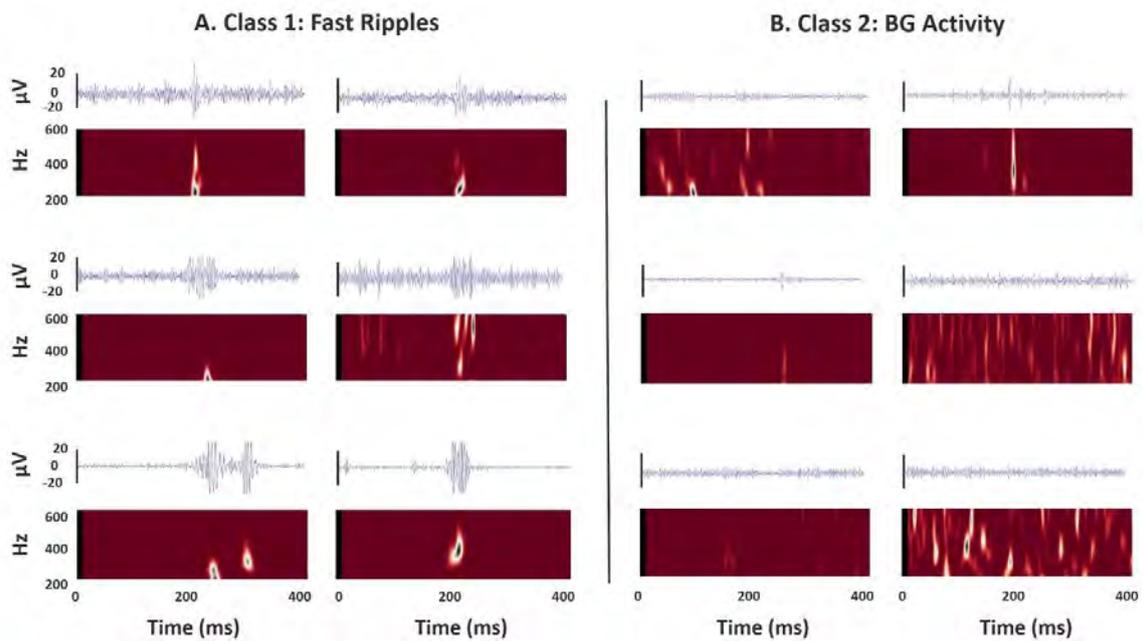
772

773 **FIGURE 1.** (A) MEDIAL PART OF A HYBRID ELECTRODE. THE GREY RECTANGLES REPRESENT THE MACRO-
 774 CONTACTS. THE COLOURED LINES REPRESENT THE TETRODES. (B) 10 SECONDS OF MICRO-EEG RECORDED
 775 ON A HYBRID ELECTRODE'S MICRO-CONTACTS. (C) 10 SECONDS OF MACRO-EEG RECORDED ON MACRO-
 776 CONTACTS OF A HYBRID ELECTRODE MI: MACRO-CONTACT "I". "TET": TETRODE.

777

778

779



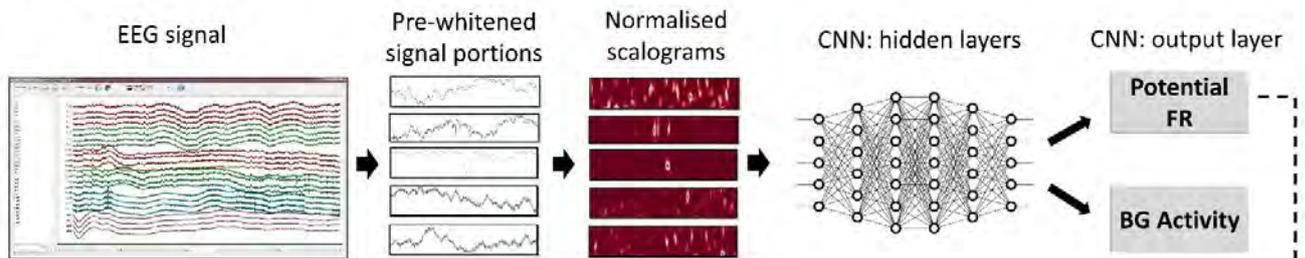
780

781 **FIGURE 2.** THE CNN WAS TRAINED WITH TIME-FREQUENCY MAPS BELONGING TO 2 CATEGORIES FROM
 782 DATASET 2: (A) FAST-RIPPLE (FR) OR (B) BACKGROUND ACTIVITY (BG ACTIVITY). THE TEMPORAL SIGNAL
 783 RELATED TO THE TIME-FREQUENCY IMAGES IS SHOWN.

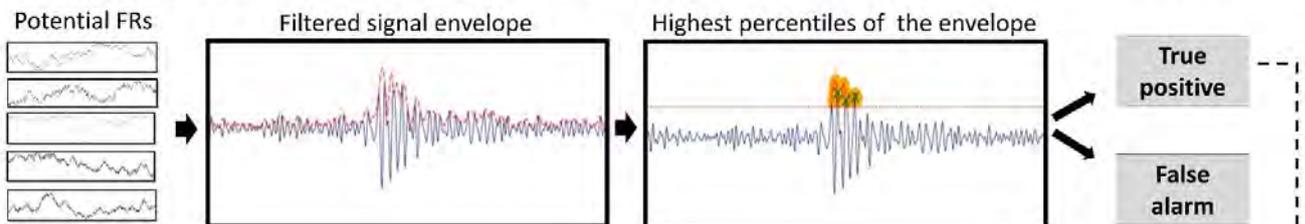
784

785

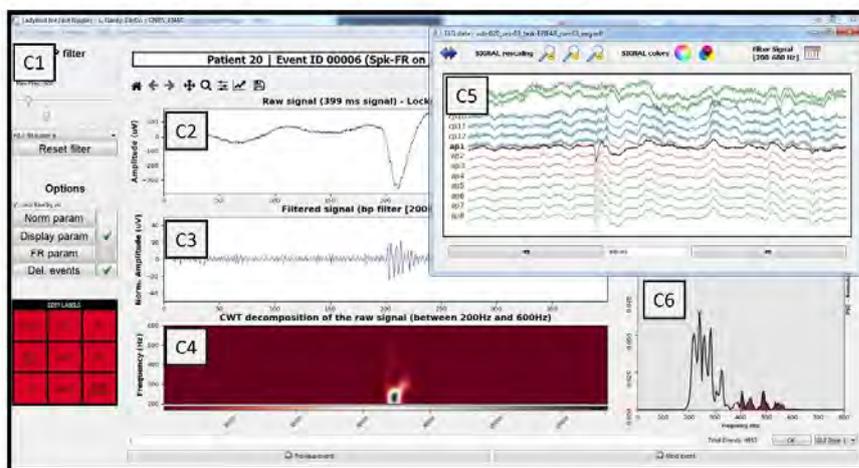
A. Detection step 1: CNN



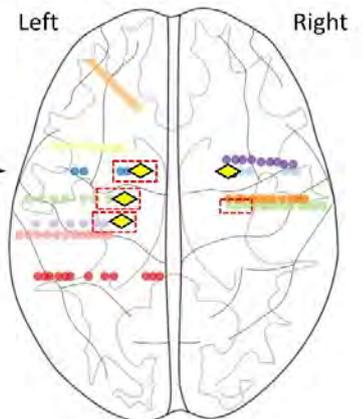
B. Detection step 2: Rejection of false alarms



C. Detection step 3: Epistemological review with Ladybird and results



D. Glass brain

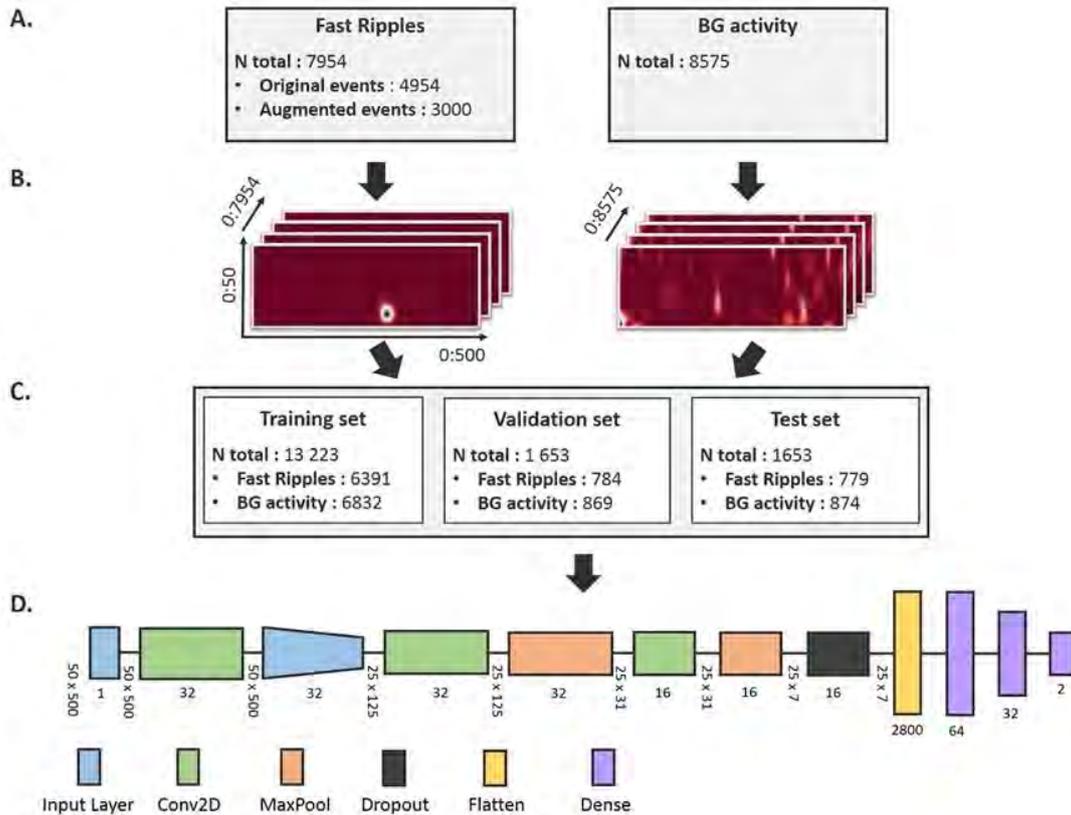


786

787 **FIGURE 3. SUMMARY OF THE LADYBIRD DETECTOR PIPELINE. (A) SCHEMATIC REPRESENTATION OF STEP 1.**
 788 **CNN DETAILS ARE AVAILABLE IN THE RESPECTIVE SECTION. (B) SCHEMATIC REPRESENTATION OF STEP 2.**
 789 **THIS STEP CONSISTS IN REJECTING FALSE ALARMS, BASED ON HILBERT'S ENVELOPE OF THE FILTERED SIGNAL.**
 790 **(C) GRAPHIC USER INTERFACE ALLOWING USERS TO REVIEW DETECTOR OUTPUT. MANY OPTIONS ARE**
 791 **AVAILABLE INCLUDING TAGGING THE EVENT WITH DIFFERENT LABELS (FRs, ARTIFACT, ETC.). (C1)**
 792 **TOOLBAR USED TO MANAGE PARAMETERS AND CHANGE THE LABEL ASSIGNED TO THE EVENT. (C2)**
 793 **RAW SIGNAL (400 MS WINDOW). (C3) FILTERED (200-600HZ) SIGNAL (400 MS WINDOW). (C4) TIME-**

794 FREQUENCY (400 MS WINDOW). (C5) ADDITIONAL TIME-SYNCHRONISED WINDOW SHOWING THE RAW
 795 SIGNAL OF ADJACENT CONTACTS. THE LENGTH OF THE WINDOW CAN BE SET BY THE USER. (C6) GRAPHICAL
 796 REPRESENTATION OF THE POWER DENSITY SPECTRUM, CALCULATED ON THE EVENT-FILTERED SIGNAL. (D)
 797 RESULTS ON A GLASS BRAIN: EXAMPLE FOR ONE PATIENT. THE YELLOW DIAMONDS REPRESENT THE POSITION
 798 OF THE MICRO-CONTACTS IN HYBRID ELECTRODES. THE RED DOTTED RECTANGLES REPRESENT THE FR
 799 DETECTION SITE.

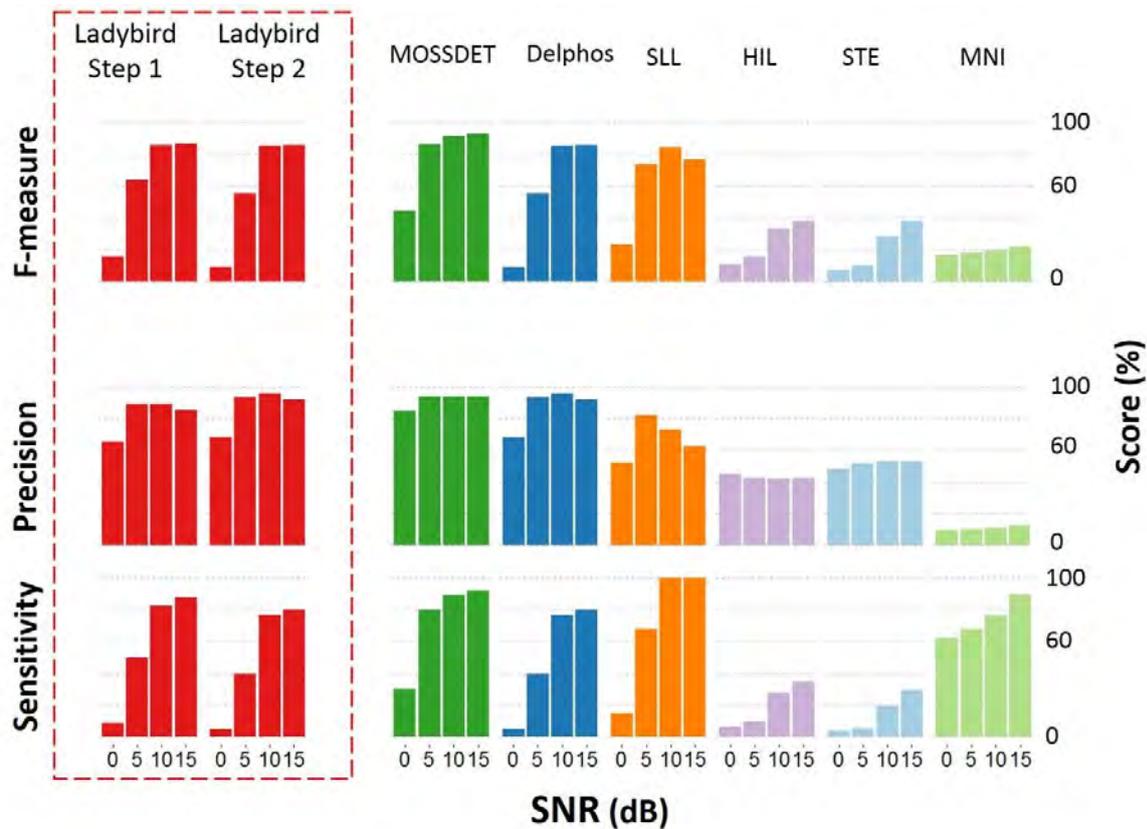
800



801

802 **FIGURE 4.** CNN ARCHITECTURE AND TRAINING PROCEDURE. (A) THE FR AND BG ACTIVITY DATABASES ARE
 803 LOADED IN THE MEMORY. FRs ARE THEN DUPLICATED WITH A HORIZONTAL SHIFT. (B) SIGNALS ARE
 804 CONVERTED INTO TIME-FREQUENCY MAPS AND RESIZED. (C) IMAGES ARE DIVIDED INTO TRAINING,
 805 VALIDATION AND TEST SETS. (D) OVERVIEW OF THE CNN MODEL.

806



807

808 **FIGURE 5.** COMPARISON OF OUR DETECTOR, IN RED, AGAINST OTHERS ON SIMULATED MACRO-EEG DATA.

809 LADYBIRD STEP 1 SHOWS THE PERFORMANCE OF OUR DETECTOR AT CNN OUTPUT. LADYBIRD STEP 2 IS THE

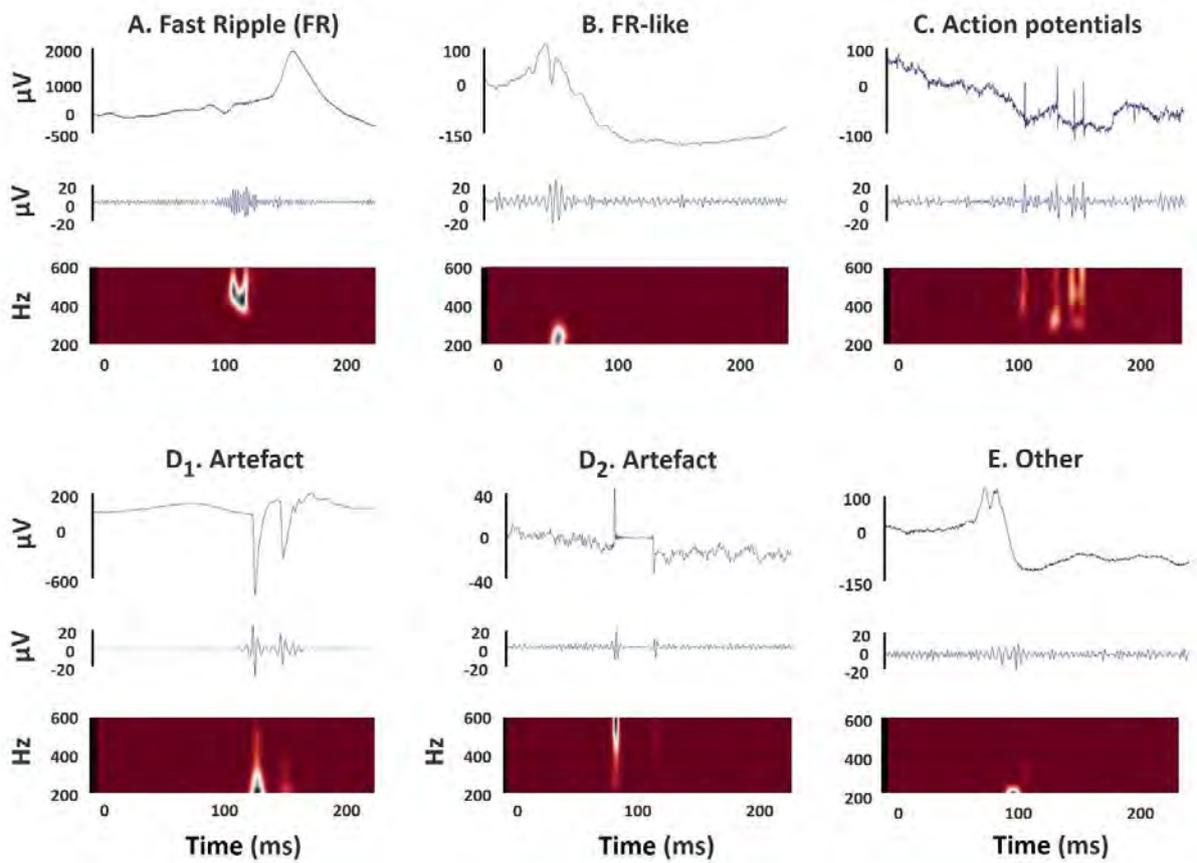
810 PERFORMANCE AFTER FA REJECTION. NOTE THE INCREASED PRECISION AFTER STEP 2. MOSSDET:

811 LACHNER-PIZA ET AL. 2020; DELPHOS: ROEHRI ET AL. 2017; HIL: CREPON ET AL. 2010; MNI: ZELMANN

812 ET AL. 2012; SLL: GARDNER ET AL. 2007; STE: STABA ET AL. 2002.

813

814



815

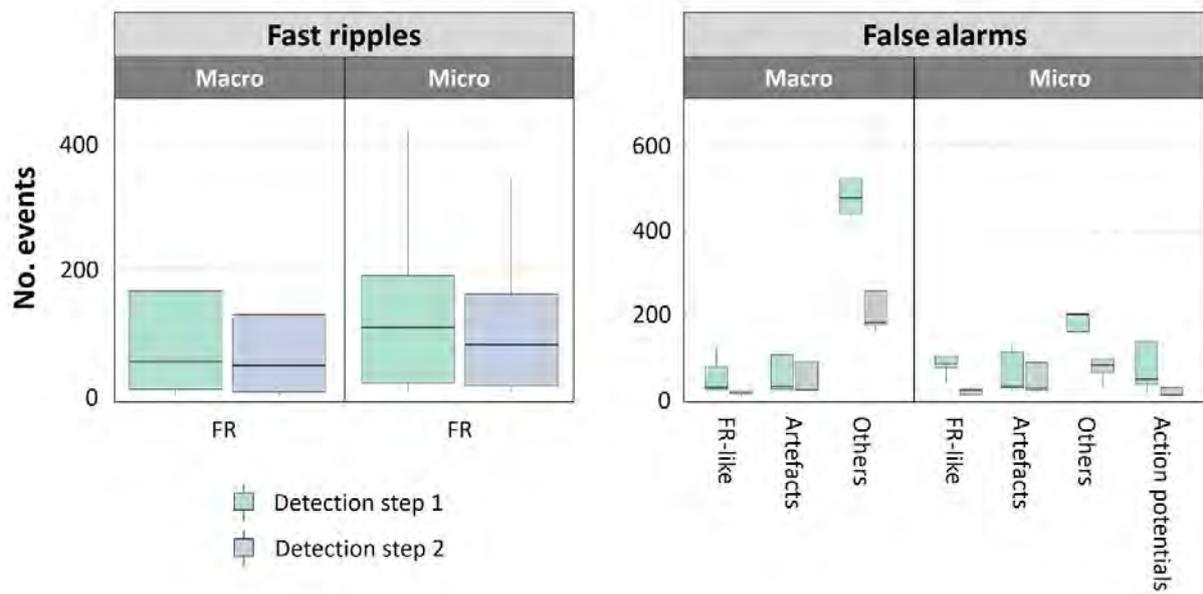
816

817

818

819

FIGURE 6. EXAMPLE OF DIFFERENT EVENT TYPES. TOP OF EACH INSERT: RAW SIGNAL. MIDDLE: 200-600HZ FILTERED SIGNAL. BOTTOM: TIME-FREQUENCY MAP. (E) THIS EVENT WAS CLASSIFIED AS "OTHER" BECAUSE ITS FREQUENCY WAS LOW. SEE TEXT FOR DESCRIPTION.



820

821 **FIGURE 7.** DISTRIBUTION OF THE NUMBER OF DETECTED EVENTS OVER THE TWO DETECTION STEPS, FOR
 822 BOTH MACRO- AND MICRO-CONTACTS. RESULTS WERE MANUALLY LABELLED BASED ON 4 (MACRO) OR 5
 823 (MICRO) CATEGORIES AFTER VISUAL INSPECTION. EACH BOXPLOT REPRESENTS THE RESULT FOR THE 5
 824 PATIENTS.

825

9.5.3 Article 3

FAST RIPPLES RECORDED WITH MICRO- OR MACRO-ELECTRODES ARE DIFFERENT

Ludovic GARDY^{*1,2,3}, Jonathan CUROT^{1,2,4}, Christophe HURTER³, Marie DENUELLE^{1,2,4}, Jean-Christophe SOL^{5,6}, Jean-Albert LOTTERIE^{5,7}, Luc VALTON^{1,2,4}, Emmanuel J. BARBEAU^{1,2}

¹ University of Toulouse, UPS, Toulouse, France

² CNRS, CerCo, Toulouse, France

³ French Civil Aviation University, ENAC, Avenue Edouard Belin, Toulouse, France

⁴ Neurophysiological Explorations, Neurology Department, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

⁵ INSERM, TONIC, Toulouse, France

⁶ Neurosurgery Department, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

⁷ NeuroimagerY Department, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

* Correspondence:

Ludovic Gardy

Ludovic.gardy@cnrs.fr

Keywords: intracranial EEG, hybrid electrodes, epilepsy, HFO, SEEG

23 Abstract

24 **Objective.** In this study, we aimed to evaluate the contribution of micro-electrodes to
25 record FR. Then, we compared the events recorded at both EEG-macro and EEG-micro
26 scales to better identify the differences that characterize them. Finally, we studied the
27 brain localization of FR and the impact on the characteristics they express.

28 **Methods.** We detected manually and automatically, using an automatic detection method
29 developed in our team for previous work, large amounts of FR in 29 patients implanted
30 with macro/micro hybrid electrodes. The FR were compared on the basis of quantitative
31 analyses, partly used in the literature to describe these oscillations. We also propose a
32 qualitative analysis to illustrate the diversity of the observed FR.

33 **Main results.** We first showed that the amount of FR recorded at the EEG-micro scale was
34 much larger than that recorded at the EEG-macro scale. It also appears that micro-FR
35 were expressed globally at higher frequencies than macro-FR. Moreover, we found that
36 the proportion of micro-FR recorded in the irritative and propagation zones was higher
37 than the proportion of macro-FR recorded in the same areas. These areas also expressed
38 FR at higher frequencies than those recorded in the EZ, mainly at the micro-EEG scale.

39 **Significance.** In many patients, FR were recorded only with micro-electrodes. In the
40 future, using micro-electrodes could be a chance to better delineate the EZ on the one
41 hand and to establish a map of the epileptic network on the other hand. This mapping is
42 currently totally dependent on the seizures that the patient has during his hospitalization.
43 This could allow the patient to benefit from a shorter stay in the hospital, faster surgery
44 and, possibly, a more favorable post-operative outcome.

45 Introduction

46 Improving efficiency of the presurgical assessment of focal epilepsies that are not
47 sufficiently controlled by antiseizure medications is a major challenge for clinicians.
48 Indeed, one third of epileptic patients suffer from drug-resistant epilepsy (Kwan et al.,
49 2011). Part of them may be eligible for surgery with the aim to remove the epileptogenic
50 zone [EZ, (Rosenow & Lüders, 2001)], the only treatment that may free these patients
51 from seizures (Engel Jr, 1996). However, presurgical assessment is time-consuming and
52 tedious for clinicians, long and uncomfortable for patients. In the most complex cases, it
53 may require invasive procedures (electrocorticography or
54 stereoelectroencephalography, SEEG) to increase spatial resolution of recordings and
55 improve the accuracy of the delineation of the epileptogenic network (Bartolomei et al.,
56 2017). In addition, about 50% of patients are not eligible for surgery and the success rate
57 of surgery when it is performed has to be improved as about 35% of patients are still not
58 seizure-free after surgery (Englot & Chang, 2014; Téllez-Zenteno et al., 2005).

59 Therefore, new biomarkers of the EZ are needed, especially when information are
60 insufficient to accurately define the EZ: e.g., when no seizure or not enough seizures have
61 been recorded during the presurgical workup; when there are multiple lesions, etc.
62 Moreover, the use of reliable interictal EZ biomarkers could increase confidence in the
63 diagnostic and shorten the length during which intracerebral recordings must be carried
64 out. In this context, fast-ripples (FR) have become one of the most promising interictal
65 biomarkers of the EZ. FR are extremely short (10-15 ms) high-frequency (200-600 Hz)
66 oscillations (Zijlmans et al., 2012). Surgically removing tissue associated with the highest
67 rate of FR is a good predictor of post-surgical outcome (Frauscher, Bartolomei,
68 Kobayashi, Cimbalknik, van 't Klooster, Rampp, Otsubo, Höller, Wu, Asano, Engel, et al.,
69 2017; Höller et al., 2015; Jacobs et al., 2010; Nevalainen et al., 2020; Thomschewski et al.,
70 2019). Unfortunately, the specificity of FR for the EZ has recently been discussed, casting
71 doubts on their clinical application (Frauscher, Bartolomei, Kobayashi, Cimbalknik, van 't
72 Klooster, Rampp, Otsubo, Höller, Wu, Asano, Engel, et al., 2017; Roehri et al., 2018).

73 Despite a consensus about their pathological nature, the role of FR in the epileptogenic
74 network is equivocal. FR were originally recorded and linked to epileptogenic lesions
75 using micro-electrodes (diameter 40 microns) (Bragin et al., 2002; Bragin, Engel, et al.,
76 1999). A few evidence with micro-electrodes recordings point to a local generation of FR,
77 with the typical radius of FR generators in the order of 1- 2 mm (Curot et al. submitted).
78 Since 2006, the possibility of recording FR with standard clinical macro-electrodes led all
79 epilepsy groups to switch to such an approach and to put aside micro-electrodes
80 recordings, which therefore have been performed in only a handful of studies (Worrell,
81 Weiss, Staba). It is thus unclear whether the FR recorded on the micro-electrodes are
82 similar to those recorded with macro-electrodes. It has already been demonstrated that
83 FR are more often recorded on micro-wires than on a macro-contacts (Despouy et al.,
84 2020; Worrell et al., 2008) and that FR on micro-wires have a higher frequency than FR
85 on macro-contacts (Blanco et al., 2011; Worrell et al., 2008), suggesting that they may be
86 different phenomena. However, there has not been a systematic, direct, comparison of FR
87 recorded simultaneously on micro-wires and macro-contacts for one simple reason. Only
88 one hybrid electrode has been commercially available until now (Adtech, Weiss, Staba,
89 Bragin). Due to its design (the micro-wires expand 5 mm from the tip of the electrode),
90 there is no direct spatial correspondence between the micro-wires and the macro-
91 contacts. This is a major gap in the literature as the first FR were detected and associated

92 to the EZ using micro-electrodes, while the vast majority of clinical studies in the human
93 has been based on macro-electrodes. Thus, a systematic comparison remains to be
94 performed.

95 In this study, we achieved human multi-scale recordings offering a high level of spatial
96 correspondence between the oscillations recorded for clinical purposes (macro-FR, i.e.
97 FR detected by macro-contacts) and FR detected on micro-wires (micro-FR), using new
98 hybrid intracranial electrodes in 30 patients recorded during a SEEG (Despouy et al.,
99 2020). We aimed to explore the features and involvement of FR at both scales in the
100 epileptic network. As suggested in previous studies (Blanco et al., 2011; Worrell et al.,
101 2008), we hypothesized that micro-FR and macro-FR have different electrophysiological
102 characteristics. Specific properties of micro-FR, recorded closer to their generator, could
103 provide information about the genesis of the macro-FR recorded at a larger and clinically
104 useful scale, as suggested by animal and computational data (Demont-Guignard et al.,
105 2012; Foffani et al., 2007; Ibarz, Foffani, Cid, Inostroza, & de la Prida, 2010; Jiruska et al.,
106 2017) (Al Arrach et al., 2021).

107 Methods

108 Patients and recordings

109 The intracranial EEG of 30 patients with drug-resistant epilepsy was recorded using
110 intracerebral hybrid electrodes at the Toulouse University Hospital. The patients were
111 watching episodes of TV shows during the recordings to ensure a similar cognitive state.
112 Implantation of the hybrid electrodes and data use were approved by the patients and
113 the local ethics committee as well as the French National Agency for Medicines and Health
114 Products Safety (CPP Sud-Ouest et Outre-Mer I, no.1-14-23 and ANSM 2014-A00747-40).
115 Data from one patient, number 22, could not be used as it was acquired with a different
116 recording system for the trial of new equipment.

117 Intracerebral recordings

118 The patients were implanted with 5 to 15 conventional electrodes and 2 to 4 hybrid
119 electrodes (DixiMedical, Besançon, France). Each hybrid electrode comprised either 6 to
120 9 conventional macro-contacts (diameter: 800 microns) and 2 or 3 tetrodes emerging
121 between the two deepest macro-contacts [figure 1.A, see (Despouy et al., 2020) for a
122 detailed description of the hybrid electrode characteristics]. Each tetrode comprised 4
123 micro-wires (diameter: 20 microns) bundled together. The macro-EEG was recorded
124 using two Plus Evolution 64-channel acquisition unit (Micromed, France) with a sampling
125 rate of 2,048 Hz (anti-aliasing filter: 926.7 Hz; high-pass filter: 0.15 Hz; low-pass filter:
126 1000 Hz). The micro-EEG was recorded using a 64-channel Cerebus system (Blackrock
127 Microsystems, Salt Lake City, UT, USA) with a sampling rate of 30 kHz (0.3-7.5 kHz
128 bandwidth). To facilitate storage and file conversion, the micro-EEG was downsampled
129 at 5 kHz. Line noise cancellation at 50 Hz was applied and a macro-contact located in the
130 white matter was used as a reference for both systems.

131 Fast ripples detection

132 The FR detection procedure was performed in the 29 patients included on a minimum of
133 20 minutes of recordings at each of the macro and micro scales, spread over days 3 and 4
134 of the hospital stay. Some patients' recordings were analysed for more than 20 minutes
135 for the purpose of previous studies. Results that could be influenced by this imbalance,

136 such as the raw amount of events detected, were thus systematically normalised in "FR
137 rates" (number of FR per minute). In total, 20 hours of recordings at each scales were
138 analysed.

139 Two detection procedures were used: a manual procedure and an automatic procedure.
140 The manual detection (duration analysed: 620 minutes) aimed to build a database of FR
141 used to train a deep learning algorithm to automatically detect FR (Gardy et al.,
142 submitted). This algorithm was used to automatically detected more FR (duration
143 analysed: 580 minutes). All events automatically detected were further manually
144 validated one by one by one or more experts: L.G., J.C. and E.J.B. For an FR to be validated
145 it had to meet the following criteria: (1) its amplitude had to exceed that of the
146 background activity by at least two times, (2) it had to consist of at least 4 oscillations, (3)
147 it had to be visible on the scalogram between 200 and 600 Hz (preferentially above 250
148 Hz), on the filtered signal and the raw signal. In addition to validating these three
149 objective and measurable criteria, candidate FR had to convince the expert during the
150 manual validation step. For example, an activity meeting these criteria but visible on all
151 channels simultaneously was rejected as an artifact. Scalograms were obtained using a
152 continuous wavelet transform (CWT) and were normalized with a Z_{H0} technique (Roehri
153 et al., 2016). Z_{H0} normalization improves the signal-to-noise ratio by attenuating the
154 background activity and highlighting the FRs signal.

155 Epileptic networks' identification

156 The channels of the hybrid electrodes were classified according to three distinct
157 anatomo-functional networks: the epileptogenic zone (EZ), the irritative or propagation
158 zone (IZ/PZ) and the healthy zones. The EZ corresponds to the region of origin of critical
159 activities and their initial propagation (Charlton, 1965; Kahane et al., 2006; Talairach &
160 Bancaud, 1966). The EZ can also be defined as the minimal region of cortex to be removed
161 by surgery to suppress the occurrence of seizures (Lüders et al., 2006). The IZ
162 corresponds to the brain regions in which interictal markers are generated and can
163 sometimes overlap with the EZ (De Curtis & Avanzini, 2001). The PZ is activated by the
164 epileptogenic zone and may sometimes synchronise more or less with it once the seizure
165 has started. The healthy zones are those that do not belong to any of the above categories.
166 We have combined the IZ and PZ for the analyses because the distinction between these
167 two networks is not clinically decisive most of the time. The delineation of the regions for
168 each patient was done by epileptologists blind to the analyses performed in this study.

169 Definition of interictal epileptic discharges

170 IEDs are mostly brief (<1 s) or sporadic bursts of intermittent spike-and-wave activity.
171 Their sharpness and duration allow clear distinction from background activity (Gotman
172 and Gloor, 1976/Curtis Jeffreys & Avoli).

173 Quantitative analyses

174 To evaluate the characteristics of the FR according to the scale at which they were
175 recorded and their location, we calculated different indices: the entropy, the spectral
176 mode, the FR index and the SNR (Ibarz, Foffani, Cid, Inostroza, & De La Prida, 2010). These
177 indices were calculated from the power spectral density curve (PSD, red curves on a grey
178 background in figure 2.A. The PSD is an estimate of the distribution of powers at which
179 the frequencies that make up the signal are expressed. It corresponds to the square of the
180 modulus of the Fourier transform, divided by the width of the spectral band
181 corresponding to the inverse of the integration time T . Thus, if x represents a signal and

182 X its Fourier transform, the power spectral density can be expressed according to the
 183 equation 1. The highest power of this distribution corresponds to the spectral mode
 184 (orange crosses in figure 2.A).

185

$$186 \quad \Gamma_x = |X|^2 * T \quad (\text{eq. 1})$$

187

188 The entropy measures the monotonicity of the frequency spectrum. It is a way of
 189 quantifying the distribution of spectral powers. A high entropy score suggests that the
 190 spectrum is flat and uniform, while a low score suggests that all the powers are condensed
 191 into a single frequency interval, i.e. a less complex and more predictable signal. Examples
 192 of low and high entropy are shown in figure 2.A1 and figure 2.A2 respectively. The FR
 193 index represents the proportion of the PSD in the upper frequency band of the FR (400-
 194 600 Hz). A high FR index score suggests that the spectral powers that constitute the event
 195 are mainly distributed above 400 Hz, while a low score suggests that they are mainly
 196 distributed between 200 and 400 Hz. Equation 2b illustrates how we calculated the FR
 197 index, based on the area under the PSD curve (AUC, equation 2a) values, estimated by the
 198 trapezoid method.

199

$$200 \quad AUC = \sum_{T=1}^n (b - a) \frac{f(a) + f(b)}{2} \quad (\text{eq. 2a})$$

201

$$202 \quad FR_{index} = \frac{AUC_{400-600}}{AUC_{200-400} + AUC_{400-600}} \quad (\text{eq. 2b})$$

203

$$204 \quad Z_{FR} = \frac{X_{FR} - X_{BG}}{SD} \quad (\text{eq. 3})$$

205

206 We used other measures, calculated not from the PSD but from the filtered signal (200-
 207 600 Hz) or its envelope: the duration of the event, an amplitude Z-score and the number
 208 of fragments that constitute the event. The Z-score equation takes as parameters the
 209 average amplitude of the portion of the Hilbert envelope of the filtered signal located at
 210 the FR (X_{FR} , in orange on figure 2.B2), the average amplitude of all the rest of the envelope
 211 (X_{BG}) and its standard deviation (SD). The equation 3 summarizes these elements.

212 The duration of the FR was calculated by subtracting the last and first points of the
 213 envelope above the FR [(FR offset - FR onset) in figure 2.B2]. Fragmented FR refer to the
 214 situation when the oscillation on the filtered signal is interrupted for a duration of less
 215 than 3 ms (example of a FR with an interruption in figure 2.B2). These calculations are
 216 fully automated, but the user has the possibility to modify the calculation parameters
 217 using an interface. For example, the user can increase or decrease the tolerated duration
 218 of the interruptions (3 ms by default) or the number of minimum oscillations (4 by
 219 default). The default settings are those that give the best overall performance over several
 220 thousand trials.

221 Qualitative analyses

222 Investigations carried out on thousands of FR led us to observe that certain
223 characteristics are difficult to quantify or extract automatically. For example, it is clear
224 that morphological components of the temporal or frequency signal are repeated from
225 one brain region to another, from one patient to another or, on the contrary, present
226 original or eccentric aspects. These aspects can be expressed through a particular
227 dynamic or shape, coherences or inconsistencies between the raw, filtered and frequency
228 signals, or the combination of several elements. We therefore also propose qualitative
229 analyses to show aspects of the diversity of the FR.

230 Statistical analyses

231 Statistical analyses were performed using a generalized linear mixed-effects model
232 where the "scale" parameter (EEG-macro, EEG-micro) and the "patient" parameter were
233 considered as random effects and the "epileptic network" parameter (EZ, IZ/PZ, healthy
234 zones) as a fixed effect. When several models were used to compare multiple dependent
235 variables (n) while the independent variables were the same, we corrected the alpha
236 threshold using the Bonferroni method from 0.05 to $(0.05/n)$ in order to limit the risk of
237 type I errors.

238 Results

239 Qualitative analyses

240 We start by reporting qualitative aspects of the FR at both scales as we observed a large
241 variability (figure 3). Some FR are characterized by a highly localised signature in the high
242 frequency bands (figure 3.H) while others are isolated in the lower bands (figure 3.I).
243 Others have a broader signature in several distant bands (figures 1.F and G). Sometimes
244 two FR are separated by a relatively short interval (figure 3.A) or even extreme proximity.
245 FR are predominantly recorded in the vicinity of an IED. This had already been described
246 in the literature for macro-FR but never for micro-FR. These events represent about 90%
247 of all detected events (macro = 94%, micro = 89%). It can be seen that FR related to an
248 IED can be distinguished in subclasses based on the timing of the FR relative to the
249 dynamics of the IED (on the ascending phase (figure 3.B) or at the time of the peak (figure
250 3.E)). Some FR, in particular isolated FR, can be particularly long as observed in figure
251 3.C. Last, although FR are defined following strict criteria to ensure reproducibility across
252 studies (i.e. at least four oscillations whose amplitude exceeds that of the background
253 activity), some FR have a special dynamics at onset revealing a more complex
254 physiological pattern than just that related to 4 oscillations (figure 3.D).

255 In addition, some events detected automatically or observed during manual searches are
256 difficult to categorise. These do not strictly fit into the "FR" category considering the
257 formal criteria currently used. However, these events also do not fit into other categories
258 of "non-FR" such as "action potentials" (for micro-FR) or "artefact" or "false-FR". Like FR,
259 these FR-like activities are often found in co-occurrence with an IED, as shown in most of
260 the examples shown in figure 4. Often these signals lack one oscillation (figures 4.F and
261 4.G), do not meet the amplitude criteria (figure 4.E), or both (figures 4.B and 4.H). Sometimes
262 it is their irregular appearance (figures 4.A and 4.C) or "strange" shape (figures 4.D and
263 4.I) that cast doubt on their legitimacy as a FR. All those events, dubbed FR-like, were

264 discarded from further analyses although they are probably relevant to understand the
265 pathophysiological mechanisms leading to the generation of FR activities.

266 Quantification of fast ripples

267 In order to properly compare FR at both scales, we only included those recorded from
268 hybrid electrodes. Moreover, as the micro-channels are always located between the two
269 deepest macro-channels (e.g. M11 and M12 in figure 1), we did not include the macro-FR
270 captured on the other macro-channels. With a comparable number of channels and
271 locations, micro-electrodes record 3.7 more FR than macro-electrodes. Figure 5
272 illustrates the procedure for including FR with the amount of events detected at each
273 scale, presented as a raw value and occurrence rate.

274 The rate of micro-FR was significantly higher than the rate of macro-FR for all patients,
275 with the exception of patients 4 and 14 in whom only a very small number of events were
276 recorded (figure 5.B). In addition, and critically, FR were recorded on micro-electrodes in
277 11 patients (38%) in whom no FR were recorded on macro-electrodes, sometimes with
278 a relatively high rate of FR / min. No FR were recorded at either scale in 4 patients
279 however (14%).

280 In addition, we measured the amount of macro- and micro-FR recorded within the
281 epileptic networks (figure 5.C). Macro-FR are recorded overwhelmingly in the EZ with
282 78.8% of the events recorded, compared to 12.2% in the ZI/ZP and 9.0% in the healthy
283 zones. Micro-FR are more numerous in each area but the rate for the EZ (52.8%) and the
284 ZI/ZP (38.4%) are different.

285 Fast ripples characterisation

286 The FR recorded at the two scales differ for two main characteristics: the FR index
287 (IC95\% of the difference [0.12; 0.16], df [1; 3360], $p < 0.0001$) and the spectral mode
288 (IC95\% of the difference [27.3; 41.0], df [1; 3360]; $p < 0.0001$). Both characteristics are
289 related to the frequency aspect of the FR and indicate that the micro-FR are characterised
290 by higher frequencies, both in peak and in proportion. The entropy of macro-FR appears
291 to be slightly lower than that of micro-FR. The same is true for FR duration, SNR and
292 amplitude Z-score, but the 95% confidence intervals of the difference of these parameters
293 do not allow strong conclusions to be drawn (Table 1). The number of fragments did not
294 differ between the scales although it concerns about 54% of all FR.

295 We next analysed whether these characteristics differed according to the area in the
296 epileptic network. FR recorded in the EZ were more fragmented than those recorded in
297 healthy areas at both scales (figure 6). In addition, the spectral mode was lower in the EZ
298 than in healthy areas also at both scales. In contrast, some characteristics differed
299 depending on the scale. The spectral modes were lower in the EZ than in the IZ/PZ, while
300 the FR index and number of FR fragments were higher in the EZ than in the IZ/P (figure
301 6) for micro-FR only.

302 Discussion

303 FR could represent a major advance in the diagnosis of the epileptogenic zone. Currently,
304 about 50% of drug-resistant epileptic patients are not eligible for neurosurgery. And
305 when they are, about 35-50% of them are not seizure-free after surgery. There is thus
306 room to improve the surgery of these patients. Originally, this potential biomarker of the

307 EZ was discovered in humans using micro-electrodes (Bragin, Engel Jr, et al., 1999). But
308 in 2006, it was shown that it was possible to record FR with standard clinical macro-
309 electrodes, as used in most epilepsy units (Jirsch et al., 2006). Since then, the majority of
310 studies have focused on the analysis of FR at this scale. Micro-FR are currently not
311 available in most epilepsy units or not included in the pre-surgical workup. However,
312 micro-electrodes are of great potential interest because several studies have shown that
313 they can record more FR (Worrell et al., 2008), sometimes in patients in whom no FR are
314 recorded on the macro-electrodes (Despouy et al., 2019). There are also hints that micro-
315 FR may have different characteristics than macro-FR. In this context, the value of micro-
316 FR needs to be assessed thoroughly. Here, we focused on a comparison between FR
317 recorded on micro- and macro-electrodes.

318 We first showed that 3.7 times more FR are recorded on micro- than on macro electrodes.
319 Furthermore, FR are recorded on micro-electrodes in about 40% of patients in whom no
320 FR are recorded on macro-electrodes. This clearly demonstrates the highest sensitivity
321 of micro-electrodes over macro-electrodes, in accordance with the few similar previous
322 studies. This result could be explained by the fact FR are supposed to be generated by the
323 desynchronized firing of small clusters of cells. Micro-electrodes in the vicinity of these
324 clusters could record FR, while macro-electrodes record from larger surfaces, made up of
325 neuronal populations that generate desynchronised FR likely to cancel each other out
326 when aggregated (Demont-Guignard et al., 2012).

327 In addition, micro-FR differ from macro-FR in several ways. First, there are
328 proportionally many more FR in the IZ/PZ at the micro-EEG scale: 38.4% compared to
329 12.2% at the macro-EEG scale. This probably results from the greater sensitivity of micro-
330 electrodes to FR. It is also possible that the inhibition/activation balance of the cell groups
331 in the IZ/PZ is not favourable to the synchronisation of multiple FR generators whose
332 intensities could accumulate to disengage from the background activity at the macro
333 scale. Thus, even (micro-)FR generated in the proximity of macro-contacts would be
334 drowned out by other distant asynchronous activity, which is not the case at the micro-
335 EEG scale where the activity of small groups of neurons can be captured in isolation.

336 Furthermore, the spectral mode of the FR, i.e. the frequency peak, is influenced by two
337 parameters: the recording scale (median of macro-FR: 253 Hz, median of micro-FR: 318
338 Hz) and the epileptic network (for micro-FR, median in the EZ: 306 Hz, median in the
339 IZ/PZ: 322 Hz). The same inter-scale dynamics are observed with the FR index, which
340 represents the proportion of the frequency spectrum of FR in the higher frequency bands,
341 i.e. 400-600 Hz (median for macro-FR: 0.08, median for micro-FR: 0.25). In contrast, the
342 FR index of micro-FR in the IZ/PZ is lower than the FR index of micro-FR in the EZ
343 (median in the EZ: 0.30, median in the IZ/PZ: 0.22). This evidence suggests that micro FR,
344 and in particular those in the IZ/PZ, are more complex than macro FR. Indeed, it is
345 generally expected that the variation of the FR index is positively correlated with the
346 variation of the spectral mode, which refers to events with an increasing high frequency
347 distribution of the spectrum as the value of the frequency peak increases. The opposite
348 situation, i.e. a high frequency distribution that decreases as the peak frequency
349 increases, is a sign of antagonistic dynamics.

350 The fragmented aspect of FR is a new measure we have established that we believe can
351 help explain the complexity of FR. For example, if a FR emanates from two close but
352 distinct neuronal populations, a disrupted FR could indicate a transition of activity from
353 one micro-neuronal-network to the other. Alternatively, it can be hypothesised that this

354 interruption is caused by cells that strive to have inhibitory activity on those that initiate
355 the FR, but fail to do so effectively. Another hypothesis is that of a very short-term
356 desynchronisation of extremely close neuronal populations, participating in the
357 dynamics of the fragmented FR. The spatial summation of these transiently
358 desynchronized activities could in this case, even at the micro-EEG scale, interrupt the
359 oscillation for one or two cycles. This last hypothesis seems more likely and would be
360 consistent with the one agreed above to explain the invisibility of some FR at the macro-
361 EEG scale. It would also reinforce the hypothesis that FR emerge from phase-shifted
362 action potentials (Ibarz, Foffani, Cid, Inostroza, & de la Prida, 2010; Jiruska et al., 2013).
363 Furthermore, it appears that FR recorded in the IZ/PZ and healthy zones at the micro-
364 EEG scale are less fragmented than those recorded in the EZ (median in the EZ: 0.83,
365 median in the IZ/PZ: 0.73, median in the healthy zones).

366 A large proportion of FR were fragmented, about 54%. It is difficult to draw solid
367 conclusions on their impact or origin at this stage. However, this appears in line with the
368 finding that FR in fact show a wide variety of patterns as shown in figures 3 and 4, for
369 both FR and what we called FR-like (patterns of oscillations that resemble FR but that do
370 not strictly meet the criteria of FR). We chose a rigorous selection of FR during the
371 detection and validation procedures of the FR included in the study, respecting the
372 criteria established so far in the literature. Thus, the event had to consist of at least 4
373 oscillations whose intensity exceeded that of the background activity. FR could also be
374 rejected on the basis of more subjective or informal criteria such as a lack of confidence
375 in the event by the expert. This judgement could be based on inconsistencies involving
376 adjacent, nearby or distant recording channels (e.g. activity observed on all channels is
377 likely to be of artefactual origin) or on the appearance of the event (e.g. unstructured or
378 inconsistent oscillations). Consequently, we have created a new category for all these
379 activities, most of which are at the edge of the rejection boundary: FR-like. These events
380 question, sometimes very slightly, one of the rules mentioned above. From a semantic
381 point of view, the events that we call "FR-like" are distinguished from "False-Ripples"
382 (FaRs), described as resulting mainly from the application of high-pass or band-pass
383 filters at the level of large and transient events such as IEDs or artefacts (Bénar et al.,
384 2010). Studies have found that FaRs should be taken seriously but that their number
385 should be relatively limited in most studies (Frauscher, Bartolomei, Kobayashi,
386 Cimbalnik, van 't Klooster, Rampp, Otsubo, Höller, Wu, Asano, & others, 2017; Van Klink
387 et al., 2016). We have not yet established a categorisation of FR-like events, but we believe
388 that some of them could contribute to a change in the definitions currently used to qualify
389 FR. Indeed, we note that these events are often recorded in channels where true FR are
390 present, suggesting that some FR-like events may reflect pathophysiological activities.

391 Overall, our results show that FR can be expressed in different forms and characteristics.
392 Different patterns of duration, frequency bandwidth, repetition or morphology are
393 observed. These characteristics are most often seen in the scalograms but sometimes also
394 in the raw or filtered signal. In addition, we note that the FR appear very regularly in co-
395 occurrence with an IED. This is the most frequent pattern, which we have shown for the
396 first time at the micro-EEG scale and which had already been described by E. Urrestarazu
397 at the macro-EEG scale where their number was estimated at 81% (Frauscher,
398 Bartolomei, Kobayashi, Cimbalnik, van 't Klooster, Rampp, Otsubo, Höller, Wu, Asano, &
399 others, 2017; Urrestarazu et al., 2007). Modelling studies show that IEDs could be the
400 result of a transition of FR to a more massive state, linked to the quantity of
401 hyperexcitable cells that transiently participate in the generation of epileptic events

402 (Demont-Guignard et al., 2012). Synchronisation phenomena of neuronal populations
403 involved in the generation of (very short-range) FR could thus cause the appearance of
404 (widely spread) IEDs. If this is the case, we can hypothesise that the location of the FR in
405 relation to the IED on the raw signal can provide information about the involvement and
406 dynamics of neuronal populations that are close to the recording electrode in the
407 generation of epileptic events (IEDs or seizures). Thus, a FR recorded just before an IED
408 could point to a network involved at an early stage and whose nearby environment is
409 deficient in inhibitory cells likely to calm its activity in order to avoid its propagation or
410 hypersynchronisation with neighbouring networks (Bragin, Engel Jr, et al., 1999; Buzsaki
411 et al., 1992). The FR recorded at other times during the IED may reflect a later
412 involvement of neurons, perhaps as a result of a propagation or triggering effect. Just as
413 FR are frequently observed before or at the onset of the IED, they are also regularly found
414 at the and peak phases of the spike. However, it is rarer to observe a FR at the descending
415 phase of the spike and almost never following an IED. It remains unclear however, if FR-
416 like and the variety of FR patterns differ between the micro- and macro-scales.

417 The findings from the quantitative and qualitative analyses of FR and FR-like led us to
418 consider the creation of subcategories of FR. These categories would lead to a better
419 understanding of the pathophysiological mechanisms and dynamics of the cortico-
420 subcortical networks involved in the disease at different scales. In 2016, Burnos took a
421 first step towards these questions by showing that the morphology of HFOs did not
422 improve the delimitation of the EZ (Burnos et al. 2016). But this study did not specifically
423 take into account FR. Besides, no micro-EEG recording was available. Finally, the notion
424 of morphology was relatively limited with only notions of amplitude and frequency. Our
425 results suggest that the analysis of morphologies should necessarily be carried out on FR
426 specifically (not HFOs) and with a combination of macro- and micro-electrodes.

427

428 Conclusion

429 We showed that micro-FR and macro-FR express different characteristics and were not
430 distributed in the same proportions in different areas of the epileptic network. In
431 addition, micro-FR are characterized by higher frequencies and are recorded in larger
432 quantities than macro-FR, especially in the IZ/PZ. In many patients, they are recorded
433 only with micro-electrodes. In the future, using micro-electrodes could be a chance to
434 better delineate the EZ on the one hand and to establish a map of the epileptic network
435 on the other hand (EZ, IZ/PZ, healthy zones), based on the characteristics of the FR
436 recorded on the micro-electrodes, which show higher sensitivity, in combination with the
437 FR recorded on the macro-electrodes which show higher specificity. This mapping is
438 currently totally dependent on the seizures that the patient has during his hospitalization.
439 This could allow the patient to benefit from a shorter stay in the hospital, faster surgery
440 and, possibly, a more favorable post-operative outcome.

441

442 References

443 Bartolomei, F., Lagarde, S., Wendling, F., McGonigal, A., Jirsa, V., Guye, M., & Bénar, C.
444 (2017). Defining epileptogenic networks: contribution of SEEG and signal analysis.

- 445 *Epilepsia*, 58(7), 1131–1147.
- 446 Bénar, C.-G., Chauvière, L., Bartolomei, F., & Wendling, F. (2010). Pitfalls of high-pass
447 filtering for detecting epileptic oscillations: a technical note on “false” ripples.
448 *Clinical Neurophysiology*, 121(3), 301–310.
- 449 Blanco, J. A., Stead, M., Krieger, A., Stacey, W., Maus, D., Marsh, E., Viventi, J., Lee, K. H.,
450 Marsh, R., Litt, B., & others. (2011). Data mining neocortical high-frequency
451 oscillations in epilepsy and controls. *Brain*, 134(10), 2948–2959.
- 452 Bragin, A., Engel, J., Wilson, C. L., Fried, I., & Buzsáki, G. (1999). High-Frequency
453 Oscillations in Human Brain. In *Hippocampus* (Vol. 9).
- 454 Bragin, A., Engel Jr, J., Wilson, C. L., Fried, I., & Mathern, G. W. (1999). Hippocampal and
455 entorhinal cortex high-frequency oscillations (100--500 Hz) in human epileptic
456 brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*, 40(2), 127–
457 137.
- 458 Bragin, A., Mody, I., Wilson, C. L., & Engel, J. (2002). Local generation of fast ripples in
459 epileptic brain. *Journal of Neuroscience*, 22(5), 2012–2021.
- 460 Buzsáki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J., & Wise, K. (1992). High-frequency network
461 oscillation in the hippocampus. *Science*, 256(5059), 1025–1027.
- 462 Charlton, M. H. (1965). La Stereo-Electroencephalographie dans l'Épilepsie. *Archives of*
463 *Neurology*, 13(3), 333.
- 464 De Curtis, M., & Avanzini, G. (2001). Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Progress in*
465 *Neurobiology*, 63(5), 541–567.
- 466 Demont-Guignard, S., Benquet, P., Gerber, U., Biraben, A., Martin, B., & Wendling, F.
467 (2012). Distinct hyperexcitability mechanisms underlie fast ripples and epileptic
468 spikes. *Annals of Neurology*, 71(3), 342–352.
- 469 Despouy, E., Curot, J., Denuelle, M., Deudon, M., Sol, J.-C., Lotterie, J.-A., Reddy, L., Nowak,
470 L. G., Pariente, J., Thorpe, S. J., & others. (2019). Neuronal spiking activity highlights
471 a gradient of epileptogenicity in human tuberous sclerosis lesions. *Clinical*
472 *Neurophysiology*, 130(4), 537–547.
- 473 Despouy, E., Curot, J., Reddy, L., Nowak, L. G., Deudon, M., Sol, J.-C., Lotterie, J.-A.,
474 Denuelle, M., Maziz, A., Bergaud, C., & others. (2020). Recording local field potential
475 and neuronal activity with tetrodes in epileptic patients. *Journal of Neuroscience*
476 *Methods*, 341, 108759.
- 477 Engel Jr, J. (1996). Surgery for seizures. *New England Journal of Medicine*, 334(10), 647–
478 653.
- 479 Englot, D. J., & Chang, E. F. (2014). Rates and predictors of seizure freedom in resective
480 epilepsy surgery: an update. *Neurosurgical Review*, 37(3), 389–405.
- 481 Foffani, G., Uzategui, Y. G., Gal, B., & Menendez de la Prida, L. (2007). Reduced Spike-
482 Timing Reliability Correlates with the Emergence of Fast Ripples in the Rat
483 Epileptic Hippocampus. *Neuron*, 55(6), 930–941.
484 <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.040>
- 485 Frauscher, B., Bartolomei, F., Kobayashi, K., Cimbalnik, J., van 't Klooster, M. A., Rampp,
486 S., Otsubo, H., Höller, Y., Wu, J. Y., Asano, E., Engel, J., Kahane, P., Jacobs, J., & Gotman,
487 J. (2017). High-frequency oscillations: The state of clinical research. In *Epilepsia*
488 (Vol. 58, Issue 8, pp. 1316–1329). Blackwell Publishing Inc.
489 <https://doi.org/10.1111/epi.13829>
- 490 Frauscher, B., Bartolomei, F., Kobayashi, K., Cimbalnik, J., van 't Klooster, M. A., Rampp,
491 S., Otsubo, H., Höller, Y., Wu, J. Y., Asano, E., & others. (2017). High-frequency
492 oscillations: the state of clinical research. *Epilepsia*, 58(8), 1316–1329.
- 493 Höller, Y., Kutil, R., Klaffenböck, L., Thomschewski, A., Höller, P. M., Bathke, A. C., Jacobs,

- 494 J., Taylor, A. C., Nardone, R., & Trinka, E. (2015). High-frequency oscillations in
495 epilepsy and surgical outcome. A meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9,
496 574.
- 497 Ibarz, J. M., Foffani, G., Cid, E., Inostroza, M., & de la Prida, L. M. (2010). Emergent
498 dynamics of fast ripples in the epileptic hippocampus. *Journal of Neuroscience*,
499 30(48), 16249–16261.
- 500 Ibarz, J. M., Foffani, G., Cid, E., Inostroza, M., & De La Prida, L. M. (2010). Emergent
501 dynamics of fast ripples in the epileptic hippocampus. *Journal of Neuroscience*,
502 30(48), 16249–16261. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3357-10.2010>
- 503 Jacobs, J., Zijlmans, M., Zelmann, R., Chatillon, C.-É., Hall, J., Olivier, A., Dubeau, F., &
504 Gotman, J. (2010). High-frequency electroencephalographic oscillations correlate
505 with outcome of epilepsy surgery. *Annals of Neurology: Official Journal of the*
506 *American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 67(2), 209–220.
- 507 Jirsch, J. D., Urrestarazu, E., LeVan, P., Olivier, A., Dubeau, F., & Gotman, J. (2006). High-
508 frequency oscillations during human focal seizures. *Brain*, 129(6), 1593–1608.
- 509 Jiruska, P., Alvarado-Rojas, C., Schevon, C. A., Staba, R., Stacey, W., Wendling, F., & Avoli,
510 M. (2017). Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in
511 seizures and epileptic disorders. *Epilepsia*, 58(8), 1330–1339.
- 512 Jiruska, P., De Curtis, M., Jefferys, J. G. R., Schevon, C. A., Schiff, S. J., & Schindler, K.
513 (2013). Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and
514 hypotheses. *The Journal of Physiology*, 591(4), 787–797.
- 515 Kahane, P., Landré, E., Minotti, L., Francione, S., & Ryvlin, P. (2006). The Bancaud and
516 Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disorders*,
517 8(2), 16–26.
- 518 Kwan, P., Schachter, S. C., & Brodie, M. J. (2011). Drug-resistant epilepsy. *New England*
519 *Journal of Medicine*, 365(10), 919–926.
- 520 Lüders, H. O., Najm, I., Nair, D., Widdess-Walsh, P., & Bingman, W. (2006). The
521 epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disorders*, 8(2), 1–9.
- 522 Nevalainen, P., von Ellenrieder, N., Klimeš, P., Dubeau, F., Frauscher, B., & Gotman, J.
523 (2020). Association of fast ripples on intracranial EEG and outcomes after epilepsy
524 surgery. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000010468.
525 <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000010468>
- 526 Roehri, N., Lina, J.-M., Mosher, J. C., Bartolomei, F., & Bénar, C.-G. (2016). Time-frequency
527 strategies for increasing high-frequency oscillation detectability in intracerebral
528 EEG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 63(12), 2595–2606.
- 529 Roehri, N., Pizzo, F., Lagarde, S., Lambert, I., Nica, A., McGonigal, A., Giusiano, B.,
530 Bartolomei, F., & Bénar, C.-G. (2018). High-frequency oscillations are not better
531 biomarkers of epileptogenic tissues than spikes. *Annals of Neurology*, 83(1), 84–97.
- 532 Rosenow, F., & Lüders, H. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 124(9),
533 1683–1700.
- 534 Talairach, J., & Bancaud, J. (1966). Lesion, "irritative" zone and epileptogenic focus.
535 *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 27(1–3), 91–94.
- 536 Téllez-Zenteno, J. F., Dhar, R., & Wiebe, S. (2005). Long-term seizure outcomes following
537 epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, 128(5), 1188–
538 1198.
- 539 Thomschewski, A., Hincapié, A.-S., & Frauscher, B. (2019). Localization of the
540 epileptogenic zone using high frequency oscillations. *Frontiers in Neurology*, 10, 94.
- 541 Urrestarazu, E., Chander, R., Dubeau, F., & Gotman, J. (2007). Interictal high-frequency
542 oscillations (100–500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain*,

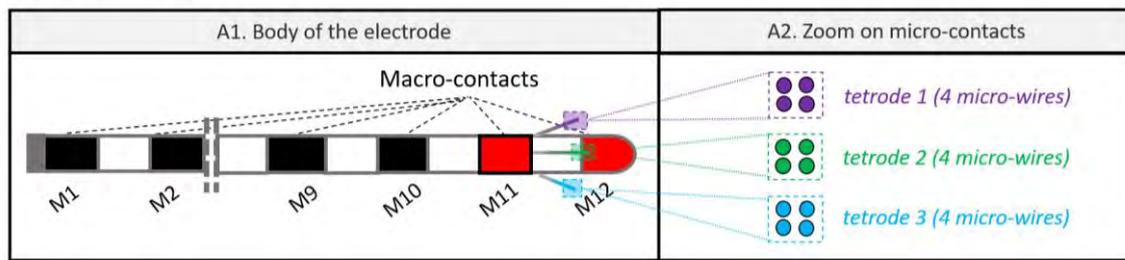
- 543 130(9), 2354–2366.
- 544 Van Klink, N., Hillebrand, A., & Zijlmans, M. (2016). Identification of epileptic high
545 frequency oscillations in the time domain by using MEG beamformer-based virtual
546 sensors. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 197–208.
- 547 Worrell, G. A., Gardner, A. B., Stead, S. M., Hu, S., GoerSS, S., Cascino, G. J., Meyer, F. B.,
548 Marsh, R., & Litt, B. (2008). High-frequency oscillations in human temporal lobe:
549 simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain*, 131(4),
550 928–937.
- 551 Zijlmans, M., Jiruska, P., Zelmann, R., Leijten, F. S. S., Jefferys, J. G. R., & Gotman, J. (2012).
552 High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Annals of Neurology*,
553 71(2), 169–178.
- 554
- 555

	Macro	Micro	p. value	95% CI Inf ; Sup
Amplitude (z-score)	7.5	6.8	0.25	-0.11 ; 0.033
Duration (ms)	12.75	13.5	< 0.0001	-0.95 ; -0.231
Entropy	0.57	0.59	< 0.0001	-0.04 ; -0.030
FR Index	0.11	0.25	< 0.0001	0.124 ; 0.155
Spectral mode (Hz)	275	309	< 0.0001	27.31 ; 40.97
Nb. Fragments	0.32	0.46	0.28	0.058 ; 0.403
FR-SNR (dB)	16.6	15.4	< 0.0001	0.211 ; 0.954

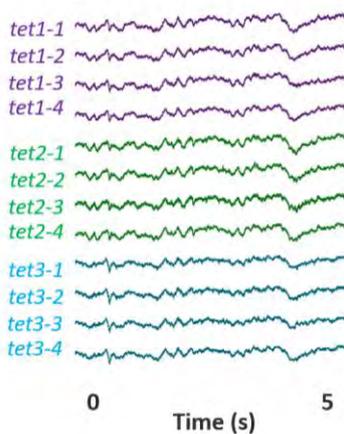
556

557 **Table 1.** Quantitative analyses of the characteristics of the FR. Estimates were based on
558 a generalized linear mixed-effects model. The last column represents the 95% CI of the
559 difference of the fixed effect (scale: macro/micro). Alpha threshold = 0.007 (0.05/7).

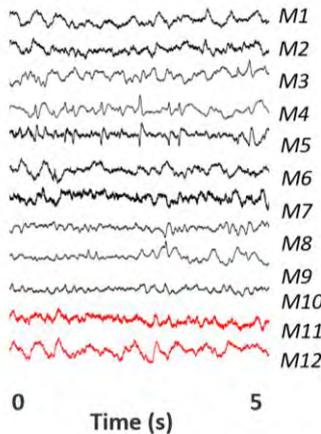
A. Hybrid electrode



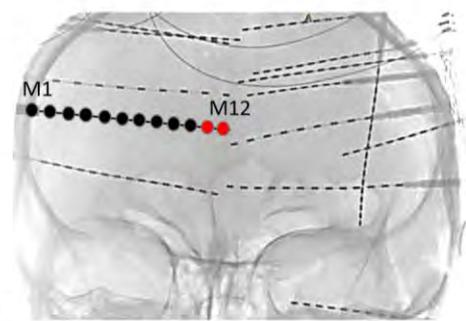
B1. Micro-EEG signal



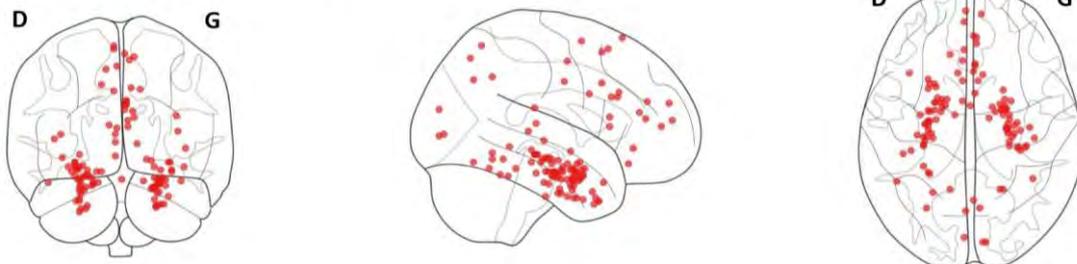
B2. Macro-EEG signal



C. Example of an implanted hybrid electrode



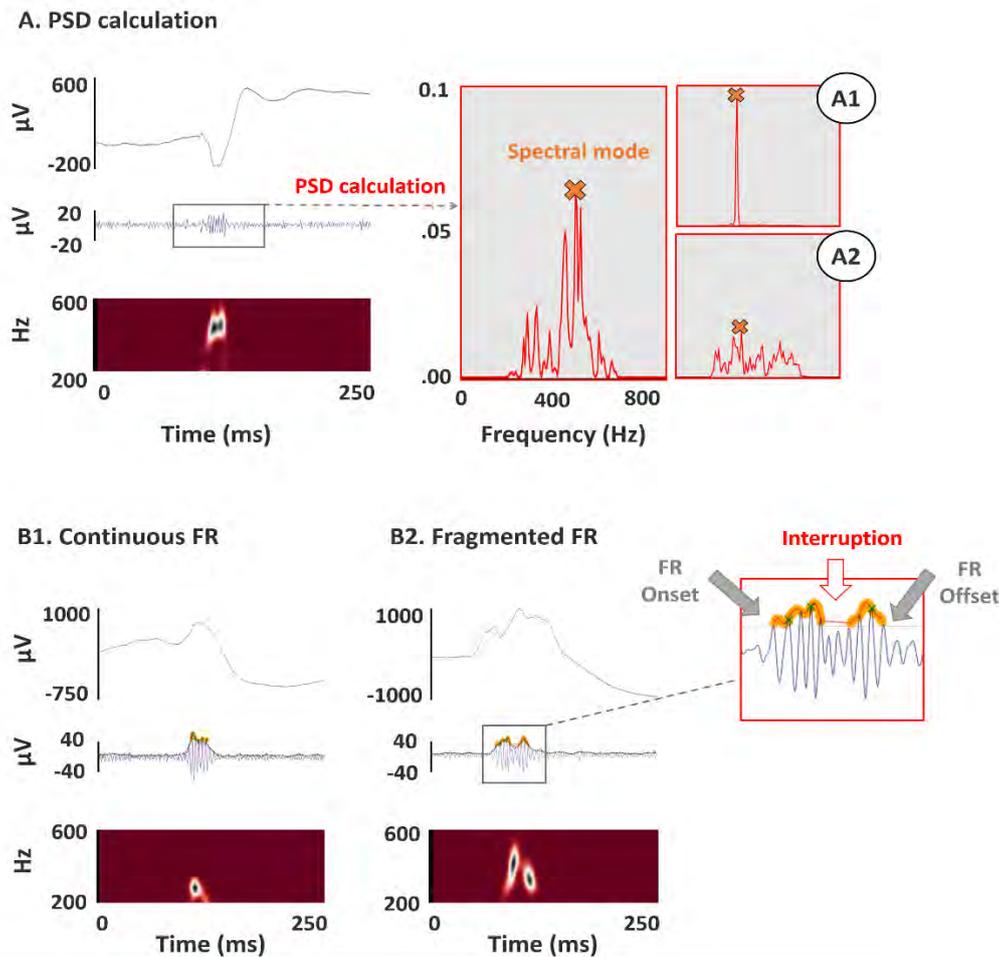
D. Brain locations included in the analyses



560

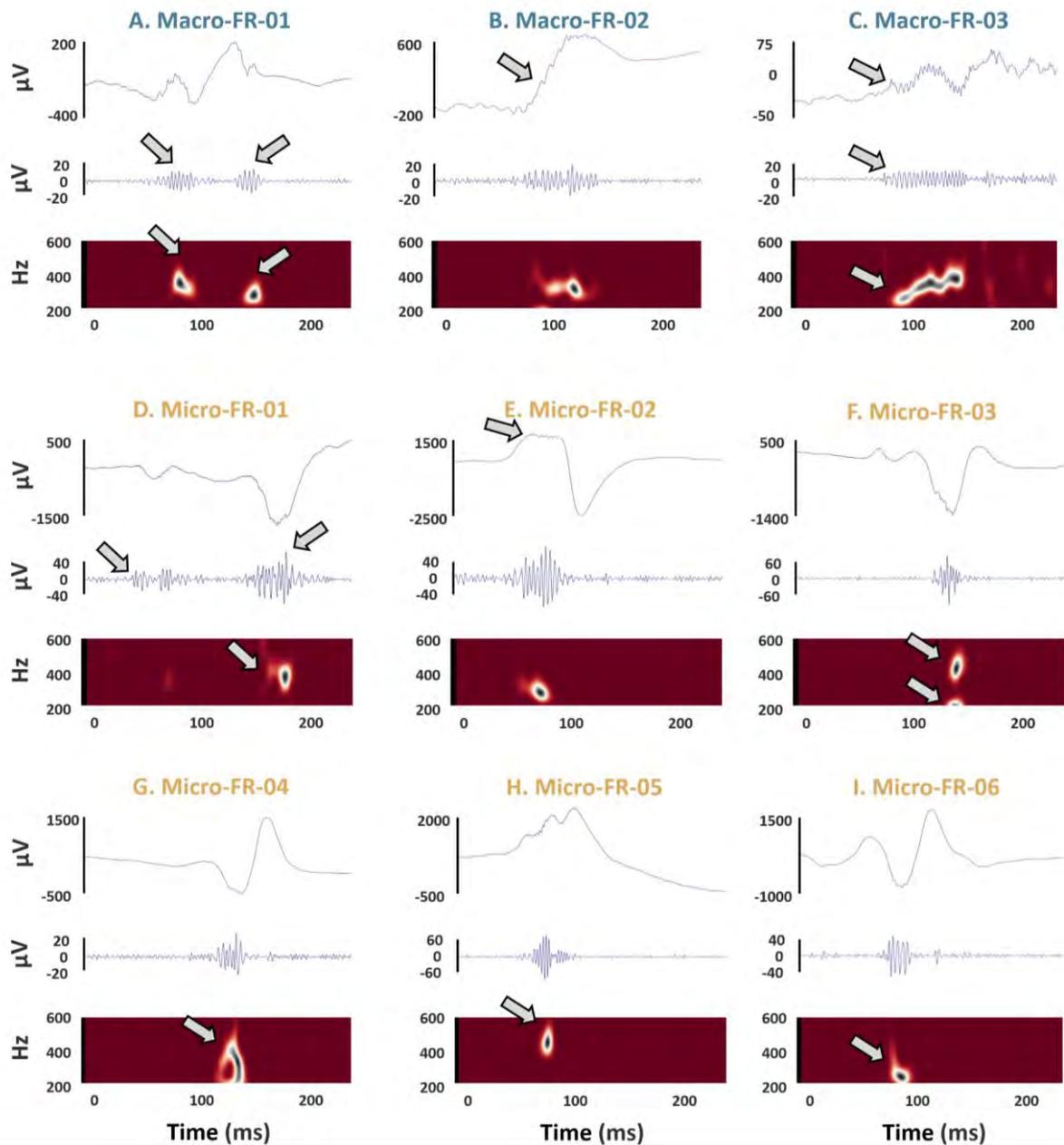
561 **Figure 1.** A: Hybrid electrodes consist of macro-contacts and two or three tetrodes
 562 located between the most medial macro-contacts. Schematic representation for
 563 illustration purpose only. B1: Signal from the 4 micro-wires of each tetrode. B2: Signal
 564 from the 12 macro-contacts. C: CT scan of a patient, with a hybrid electrode
 565 schematised. The macro-contacts in red in the medial part of the electrode, are where
 566 the tetrodes are also located. D: Projection on three anatomical planes of the location of
 567 the brain areas whose EEG activity we sampled in 29 patients. Each red dot represents
 568 the brain area covered by the two medial macro-contacts and the tetrodes of each
 569 hybrid electrode.

570



571

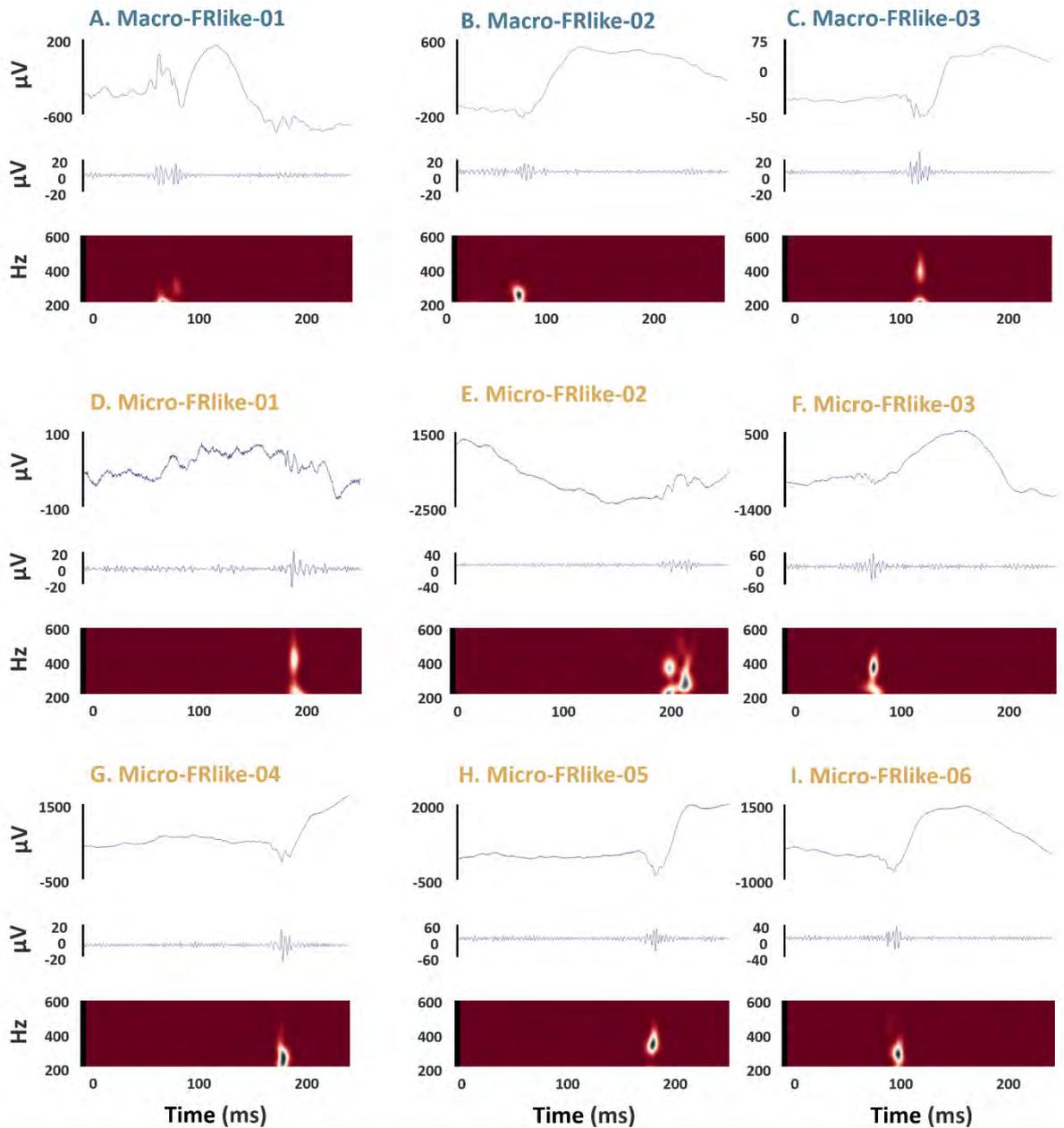
572 **Figure 2.** A: The entropy is calculated on the whole PSD curve (red curves). A1:
 573 Example of a low entropy curve, where the spectral mode is also represented by an
 574 orange cross. A2: Example of high entropy. B1: Raw, filtered and time-frequency signal
 575 of a continuous FR. The orange portion of the filtered signal envelope corresponds to a
 576 segment where the values exceed the 97.5 percentile of the Hilbert envelope. B2: FR
 577 consisting of two fragments separated by an interruption of less than 3 ms. The
 578 duration of the FR is calculated by subtracting the offset from the onset time of the FR.



579

580

581 **Figure 3.** A non-exhaustive list of FR patterns observed during visual analyses.
 582 Presentation in the text. (A-C): macro-FR. (D-I): micro-FR. Arrows have been positioned
 583 to indicate where in the signal a particular pattern has been spotted. Some of these
 584 patterns are visible on the raw (top), filtered (middle) or scalogram (bottom) time
 585 signal, or on all three.



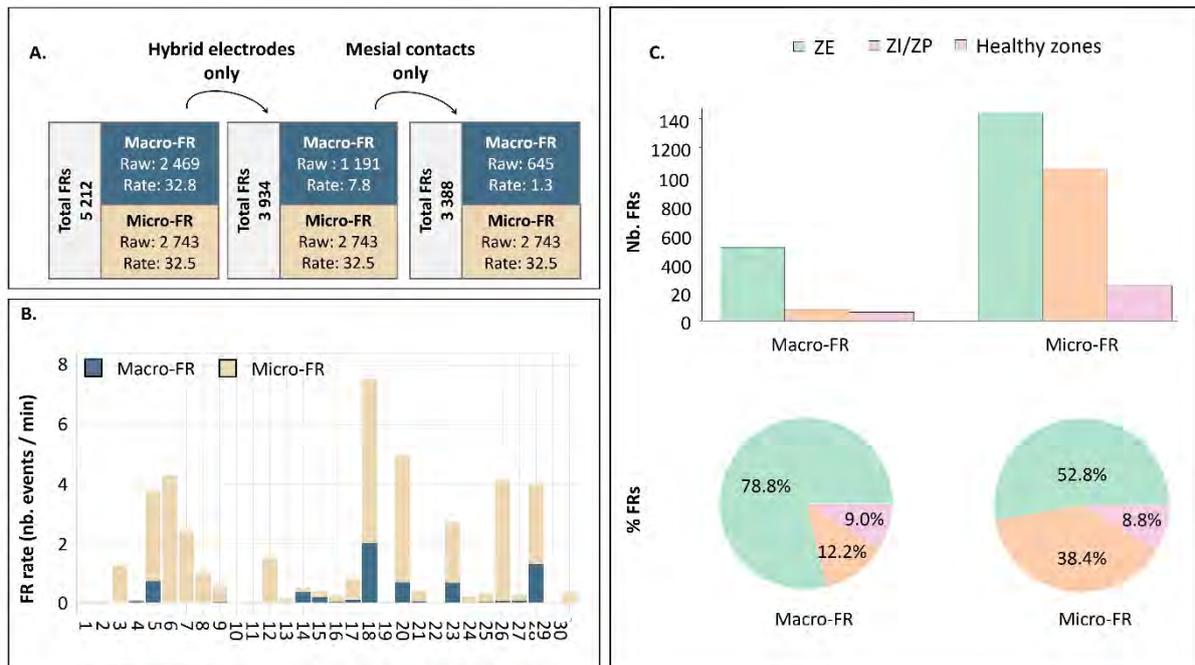
586

587

588

589

Figure 4. Examples of FR-like events. Presentation in the text. (A-C) macro-FR. (D-I) micro-FR. For each inset: top = raw signal; middle=filtered signal; bottom: scalogram.



590

591

592

593 **Figure 5. A:** Criteria for inclusion of the FR in the analyses. In order for

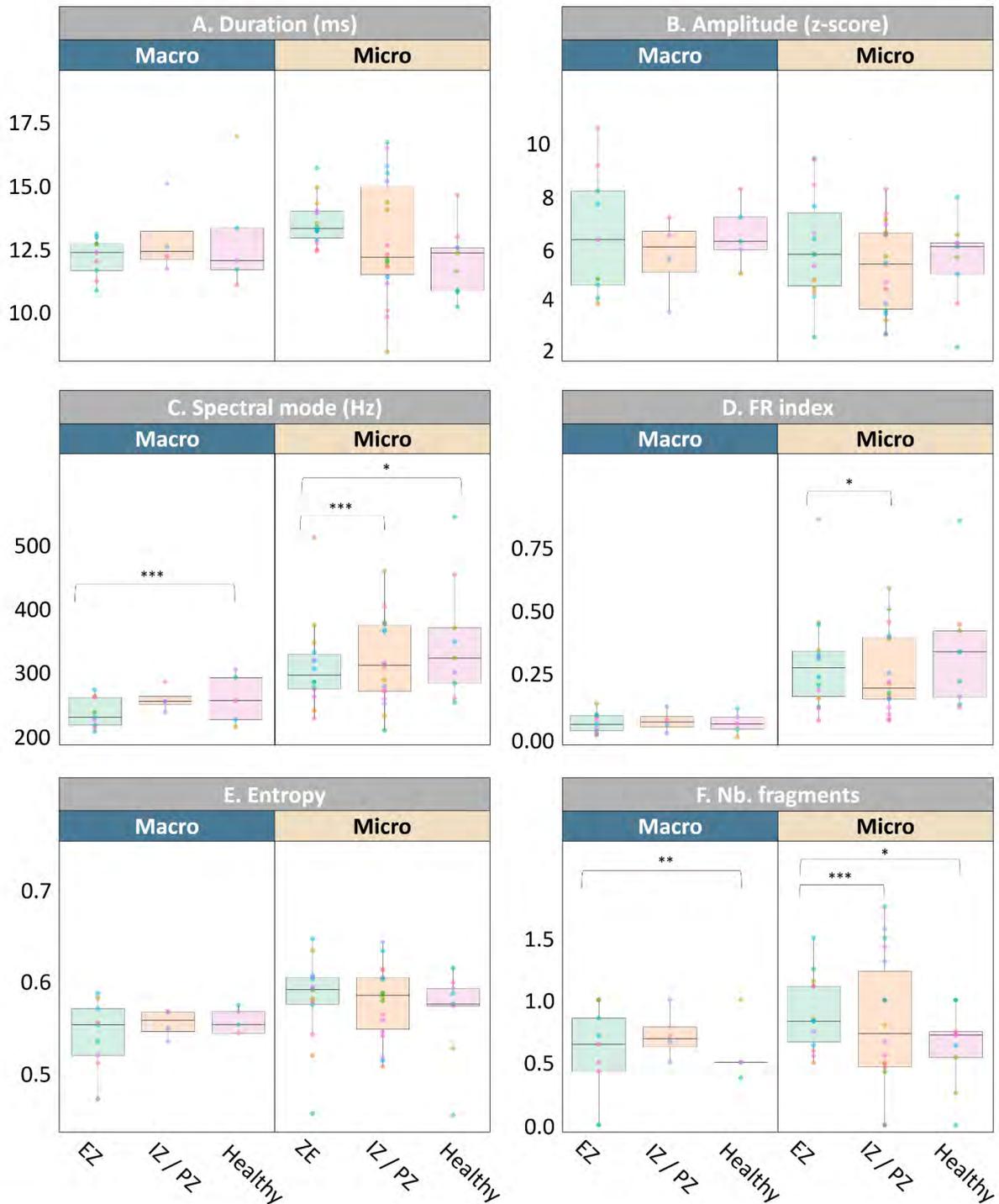
594 comparisons to be made at both scales correctly, only the mesial channels of the hybrid

595 electrodes were kept in the analyses, i.e. the micro contacts and the two deepest macro

596 contacts. B: FR rates for all patients at both scales. Bars are overlapping and not stacked.

597 C: Raw numbers and proportions of macro- and micro-FR across all patients, according

to the status of the brain area with respect to the epileptic network.



598

599

600

601

FIGURE 6. Characterisation of the FR according to the areas where they were recorded. Generalized linear mixed-effect model, *: $p < 0.008$ (0.05/6), **: $p < 0.001$, *** : $p < 0.0001$.

Références

- (2019). 7 types of neural network activation functions : How to choose ? <https://missinglink.ai/guides/neural-network-concepts/7-types-neural-network-activation-functions-right/>.
- (2020). Density estimation with sickit learn. <https://scikit-learn.org/stable/modules/density.html>.
- Abásolo, D., Hornero, R., Espino, P., Alvarez, D., and Poza, J. (2006). Entropy analysis of the eeg background activity in alzheimer’s disease patients. *Physiological measurement*, 27(3) :241.
- Ahmedt-Aristizabal, D., Fookes, C., Nguyen, K., and Sridharan, S. (2018). Deep classification of epileptic signals. In *2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pages 332–335. IEEE.
- Alkawadri, R., Gaspard, N., Goncharova, I. I., Spencer, D. D., Gerrard, J. L., Zaveri, H., Duckrow, R. B., Blumenfeld, H., and Hirsch, L. J. (2014). The spatial and signal characteristics of physiologic high frequency oscillations. *Epilepsia*, 55(12) :1986–1995.
- Alon, J., Athitsos, V., Yuan, Q., and Sclaroff, S. (2008). A unified framework for gesture recognition and spatiotemporal gesture segmentation. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 31(9) :1685–1699.
- Amzica, F. and Steriade, M. (1997). The k-complex : its slow (< 1-hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology*, 49(4) :952–959.
- Appelhoff, S., Sanderson, M., Brooks, T. L., van Vliet, M., Quentin, R., Holdgraf, C., Chaumon, M., Mikulan, E., Tavabi, K., Höchenberger, R., et al. (2019). Mne-bids : Organizing electrophysiological data into the bids format and facilitating their analysis. *The Journal of Open Source Software*, 4(44).
- Aßfalg, J., Kriegel, H.-P., Kröger, P., Kunath, P., Pryakhin, A., and Renz, M. (2006). Similarity search on time series based on threshold queries. In *International Conference on Extending Database Technology*, pages 276–294. Springer.
- Bach, J. (2020). When artificial intelligence becomes general enough to understand itself. commentary on pei wang’s paper “on defining artificial intelligence”. *Journal of Artificial General Intelligence*, 11(2) :15–18.
- Baldassarre, G. and Granato, G. (2020). Goal-directed manipulation of internal representations is the core of general-domain intelligence. *Journal of Artificial General Intelligence*, 11(2) :19–23.
- Bartolomei, F., Chauvel, P., and Wendling, F. (2008). Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy : a quantified study from intracerebral eeg. *Brain*, 131(7) :1818–1830.
- Bartolomei, F., Guye, M., and Wendling, F. (2013). Abnormal binding and disruption in large scale networks involved in human partial seizures. *EPJ Nonlinear Biomedical Physics*, 1(1) :4.
- Bartolomei, F., Lagarde, S., Wendling, F., McGonigal, A., Jirsa, V., Guye, M., and Bénar, C. (2017). Defining epileptogenic networks : contribution of seeg and signal analysis. *Epilepsia*, 58(7) :1131–1147.
- Bartolomei, F., Wendling, F., Bellanger, J.-J., Régis, J., and Chauvel, P. (2001). Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy. *Clinical neurophysiology*, 112(9) :1746–1760.

- Bartolomei, F., Wendling, F., Regis, J., Gavaret, M., Guye, M., and Chauvel, P. (2004). Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 61(1-3) :89–104.
- Bauerle, A., Van Onzenoedt, C., and Ropinski, T. (2021). Net2vis-a visual grammar for automatically generating publication-ready cnn architecture visualizations. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*.
- Baumgartner, C., Lindinger, G., Ebner, A., Aull, S., Serles, W., Olbrich, A., Lurger, S., Czech, T., Burgess, R., and Luders, H. (1995). Propagation of interictal epileptic activity in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 45(1) :118–122.
- Béнар, C.-G., Chauvière, L., Bartolomei, F., and Wendling, F. (2010). Pitfalls of high-pass filtering for detecting epileptic oscillations : a technical note on “false” ripples. *Clinical Neurophysiology*, 121(3) :301–310.
- Berndt, D. J. and Clifford, J. (1994). Using dynamic time warping to find patterns in time series. In *KDD workshop*, volume 10, pages 359–370. Seattle, WA, USA :.
- Binnie, C. and Prior, P. (1994). Electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 57(11) :1308–1319.
- Birot, G., Kachenoura, A., Albera, L., Béнар, C., and Wendling, F. (2013). Automatic detection of fast ripples. *Journal of neuroscience methods*, 213(2) :236–249.
- Blanco, J. A., Stead, M., Krieger, A., Stacey, W., Maus, D., Marsh, E., Viventi, J., Lee, K. H., Marsh, R., Litt, B., et al. (2011). Data mining neocortical high-frequency oscillations in epilepsy and controls. *Brain*, 134(10) :2948–2959.
- Blume, W. T., Holloway, G. M., and Wiebe, S. (2001). Temporal epileptogenesis : localizing value of scalp and subdural interictal and ictal eeg data. *Epilepsia*, 42(4) :508–514.
- Bragin, A., Engel Jr, J., Wilson, C. L., Fried, I., and Buzsáki, G. (1999a). High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus*, 9(2) :137–142.
- Bragin, A., Engel Jr, J., Wilson, C. L., Fried, I., and Mathern, G. W. (1999b). Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures. *Epilepsia*, 40(2) :127–137.
- Bragin, A., Mody, I., Wilson, C. L., and Engel, J. (2002). Local generation of fast ripples in epileptic brain. *Journal of Neuroscience*, 22(5) :2012–2021.
- Brissart, H. and Maillard, L. (2018). *Neuropsychologie des épilepsies de l’adulte : Approche clinique et pratique*. De Boeck Supérieur.
- Burnos, S., Frauscher, B., Zelmann, R., Haegelen, C., Sarnthein, J., and Gotman, J. (2016). The morphology of high frequency oscillations (hfo) does not improve delineating the epileptogenic zone. *Clinical Neurophysiology*, 127(4) :2140–2148.
- Burnos, S., Hilfiker, P., Sürücü, O., Scholkmann, F., Kraysenbühl, N., Grunwald, T., and Sarnthein, J. (2014). Human intracranial high frequency oscillations (hfos) detected by automatic time-frequency analysis. *PloS one*, 9(4) :e94381.

- Buzsáki, G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral cortex*, 6(2) :81–92.
- Buzsáki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J., and Wise, K. (1992). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, 256(5059) :1025–1027.
- Cardinale, F., González-Martínez, J., and Russo, G. L. (2016). Seeg, happy anniversary! *World Neurosurgery*, 100(85) :1–2.
- Carmona, R., Hwang, W.-L., and Torresani, B. (1998). *Practical Time-Frequency Analysis : Gabor and wavelet transforms, with an implementation in S*. Academic Press.
- Chadwick, N. A., McMeekin, D. A., and Tan, T. (2011). Classifying eye and head movement artifacts in eeg signals. In *5th IEEE International Conference on Digital Ecosystems and Technologies (IEEE DEST 2011)*, pages 285–291. IEEE.
- Chander, R. (2008). Algorithms to detect high frequency oscillations in human intracerebral electroencephalogram.
- Charlton, M. (1965). La stereo-electroencephalographie dans l'épilepsie. *Archives of Neurology*, 13(3) :333–333.
- Châtillon, C.-É., Zelman, R., Bortel, A., Avoli, M., and Gotman, J. (2011). Contact size does not affect high frequency oscillation detection in intracerebral eeg recordings in a rat epilepsy model. *Clinical neurophysiology*, 122(9) :1701–1705.
- Chen, Y., Nascimento, M. A., Ooi, B. C., and Tung, A. K. (2007). Spade : On shape-based pattern detection in streaming time series. In *2007 IEEE 23rd International Conference on Data Engineering*, pages 786–795. IEEE.
- Chollet, F. (2018). *Deep Learning mit Python und Keras : Das Praxis-Handbuch vom Entwickler der Keras-Bibliothek*. MITP-Verlags GmbH & Co. KG.
- Chrobak, J. J. and Buzsáki, G. (1996). High-frequency oscillations in the output networks of the hippocampal–entorhinal axis of the freely behaving rat. *Journal of neuroscience*, 16(9) :3056–3066.
- Colrain, I. M. (2005). The k-complex : a 7-decade history. *Sleep*, 28(2) :255–273.
- Craik, A., He, Y., and Contreras-Vidal, J. L. (2019). Deep learning for electroencephalogram (eeg) classification tasks : a review. *Journal of neural engineering*, 16(3) :031001.
- Crépon, B., Navarro, V., Hasboun, D., Clemenceau, S., Martinerie, J., Baulac, M., Adam, C., and Le Van Quyen, M. (2010). Mapping interictal oscillations greater than 200 hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. *Brain*, 133(1) :33–45.
- Curio, G. (2000). Linking 600-hz “spikelike” eeg/meg wavelets (“ ζ -bursts”) to cellular substrates : Concepts and caveats. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 17(4) :377–396.
- De Curtis, M. and Avanzini, G. (2001). Interictal spikes in focal epileptogenesis. *Progress in neurobiology*, 63(5) :541–567.
- de la Prida, L. M., Staba, R. J., and Dian, J. A. (2015). Conundrums of high-frequency oscillations (80-800 hz) in the epileptic brain. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 32(3) :207.

- Delorme, A. and 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.
- Demont-Guignard, S., Benquet, P., Gerber, U., Biraben, A., Martin, B., and Wendling, F. (2012). Distinct hyperexcitability mechanisms underlie fast ripples and epileptic spikes. *Annals of neurology*, 71(3) :342–352.
- Despouy, E. (2019). *Validation d’une nouvelle électrode hybride intracérébrale comportant des tétrodes dans l’épilepsie pharmaco-résistante*. PhD thesis, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- Despouy, E., Curot, J., Denuelle, M., Deudon, M., Sol, J.-C., Lotterie, J.-A., Reddy, L., Nowak, L. G., Pariente, J., Thorpe, S. J., et al. (2019). Neuronal spiking activity highlights a gradient of epileptogenicity in human tuberous sclerosis lesions. *Clinical Neurophysiology*, 130(4) :537–547.
- Despouy, E., Curot, J., Reddy, L., Nowak, L. G., Deudon, M., Sol, J.-C., Lotterie, J.-A., Denuelle, M., Maziz, A., Bergaud, C., et al. (2020). Recording local field potential and neuronal activity with tetrodes in epileptic patients. *Journal of neuroscience methods*, 341 :108759.
- Ding, H., Trajcevski, G., Scheuermann, P., Wang, X., and Keogh, E. (2008). Querying and mining of time series data : experimental comparison of representations and distance measures. *Proceedings of the VLDB Endowment*, 1(2) :1542–1552.
- Donos, C., Mîndruță, I., and Barborica, A. (2020). Unsupervised detection of high-frequency oscillations using time-frequency maps and computer vision. *Frontiers in Neuroscience*, 14 :183.
- Draguhn, A., Traub, R., Schmitz, D., and Jefferys, J. (1998). Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. *Nature*, 394(6689) :189–192.
- Faloutsos, C., Ranganathan, M., and Manolopoulos, Y. (1994). Fast subsequence matching in time-series databases. *Acm Sigmod Record*, 23(2) :419–429.
- Fedele, T., van’t Klooster, M., Burnos, S., Zweiphenning, W., van Klink, N., Leijten, F., Zijlmans, M., and Sarnthein, J. (2016). Automatic detection of high frequency oscillations during epilepsy surgery predicts seizure outcome. *Clinical neurophysiology*, 127(9) :3066–3074.
- Fisher, R. S., Boas, W. V. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., and Engel Jr, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy : definitions proposed by the international league against epilepsy (ilae) and the international bureau for epilepsy (ibe). *Epilepsia*, 46(4) :470–472.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., et al. (2017). Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy : Position paper of the ilae commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 58(4) :522–530.
- Fisher, R. S. and Engel Jr, J. J. (2010). Definition of the postictal state : When does it start and end? *Epilepsy & Behavior*, 19(2) :100–104.
- Fisher, R. S., Scharfman, H. E., and DeCurtis, M. (2014). How can we identify ictal and interictal abnormal activity? In *Issues in Clinical Epileptology : A View from the Bench*, pages 3–23. Springer.

- Foffani, G., Uzcategui, Y. G., Gal, B., and de la Prida, L. M. (2007). Reduced spike-timing reliability correlates with the emergence of fast ripples in the rat epileptic hippocampus. *Neuron*, 55(6) :930–941.
- Frauscher, B., Bartolomei, F., Kobayashi, K., Cimbalka, J., van ‘t Klooster, M. A., Rampp, S., Otsubo, H., Höller, Y., Wu, J. Y., Asano, E., et al. (2017). High-frequency oscillations : the state of clinical research. *Epilepsia*, 58(8) :1316–1329.
- Frauscher, B., von Ellenrieder, N., Zelman, R., Rogers, C., Nguyen, D. K., Kahane, P., Dubeau, F., and Gotman, J. (2018). High-frequency oscillations in the normal human brain. *Annals of neurology*, 84(3) :374–385.
- Frost Jr, J. D., Lee, C. L., Hrachovy, R. A., and Swann, J. W. (2011). High frequency eeg activity associated with ictal events in an animal model of infantile spasms. *Epilepsia*, 52(1) :53–62.
- Garcia, S., Guarino, D., Jaillet, F., Jennings, T. R., Pröpper, R., Rautenberg, P. L., Rodgers, C., Sobolev, A., Wachtler, T., Yger, P., et al. (2014). Neo : an object model for handling electrophysiology data in multiple formats. *Frontiers in neuroinformatics*, 8 :10.
- Gardner, A. B., Worrell, G. A., Marsh, E., Dlugos, D., and Litt, B. (2007). Human and automated detection of high-frequency oscillations in clinical intracranial eeg recordings. *Clinical neurophysiology*, 118(5) :1134–1143.
- Gardy, L., Barbeau, E., and Hurter, C. (2020). Automatic detection of epileptic spikes in intracerebral eeg with convolutional kernel density estimation. In *4th International Conference on Human Computer Interaction Theory and Applications*, pages 101–109. SCITEPRESS-Science and Technology Publications.
- Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S. I., Buzsáki, G., and Zugaro, M. B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature neuroscience*, 12(10) :1222–1223.
- Gogolou, A. (2019). *Iterative and Expressive Querying for Big Data Series*. PhD thesis, Paris Saclay.
- Goldin, D. Q. and Kanellakis, P. C. (1995). On similarity queries for time-series data : constraint specification and implementation. In *International Conference on Principles and Practice of Constraint Programming*, pages 137–153. Springer.
- Golmohammadi, M., Ziyabari, S., Shah, V., de Diego, S. L., Obeid, I., and Picone, J. (2017a). Deep architectures for automated seizure detection in scalp eegs. *arXiv preprint arXiv :1712.09776*.
- Golmohammadi, M., Ziyabari, S., Shah, V., Von Weltin, E., Campbell, C., Obeid, I., and Picone, J. (2017b). Gated recurrent networks for seizure detection. In *2017 IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium (SPMB)*, pages 1–5. IEEE.
- Good, I. J. (1966). Speculations concerning the first ultraintelligent machine. In *Advances in computers*, volume 6, pages 31–88. Elsevier.
- Gotman, J. and Gloor, P. (1976). Automatic recognition and quantification of interictal epileptic activity in the human scalp eeg. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 41(5) :513–529.
- Grenier, F., Timofeev, I., and Steriade, M. (2001). Focal synchronization of ripples (80–200 hz) in neocortex and their neuronal correlates. *Journal of neurophysiology*, 86(4) :1884–1898.

- Gupta, D. (2017). Fundamentals of deep learning - introduction to recurrent neural networks. https://www.analyticsvidhya.com/blog/2017/12/introduction-to-recurrent-neural-networks/?utm_source=blog&utm_medium=cnn-vs-rnn-vs-mlp-analyzing-3-types-of-neural-networks-in-deep-learning.
- Hagen, E., Chambers, A. R., Einevoll, G. T., Pettersen, K. H., Enger, R., and Stasik, A. J. (2020). Ripplenet : A recurrent neural network for sharp wave ripple (spw-r) detection. *BioRxiv*.
- Hagen, E., Chambers, A. R., Einevoll, G. T., Pettersen, K. H., Enger, R., and Stasik, A. J. (2021). Ripplenet : a recurrent neural network for sharp wave ripple (spw-r) detection. *Neuroinformatics*, pages 1–22.
- Hao, Y., Khoo, H. M., von Ellenrieder, N., Zazubovits, N., and Gotman, J. (2018). Deepied : An epileptic discharge detector for eeg-fmri based on deep learning. *NeuroImage : Clinical*, 17 :962–975.
- He, K., Zhang, X., Ren, S., and Sun, J. (2016a). Deep residual learning for image recognition. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 770–778.
- He, K., Zhang, X., Ren, S., and Sun, J. (2016b). Identity mappings in deep residual networks. In *European conference on computer vision*, pages 630–645. Springer.
- Holdgraf, C., Appelhoff, S., Bickel, S., Bouchard, K., D’Ambrosio, S., David, O., Devinsky, O., Dichter, B., Foster, B., Gorgolewski, C., et al. (2018). Bids-ieeg : an extension to the brain imaging data structure (bids) specification for human intracranial electrophysiology.
- Holdgraf, C., Appelhoff, S., Bickel, S., Bouchard, K., D’Ambrosio, S., David, O., Devinsky, O., Dichter, B., Flinker, A., Foster, B. L., et al. (2019). ieeg-bids, extending the brain imaging data structure specification to human intracranial electrophysiology. *Scientific data*, 6(1) :1–6.
- Höller, Y., Kutil, R., Klaffenböck, L., Thomschewski, A., Höller, P. M., Bathke, A. C., Jacobs, J., Taylor, A. C., Nardone, R., and Trinka, E. (2015). High-frequency oscillations in epilepsy and surgical outcome. a meta-analysis. *Frontiers in human neuroscience*, 9 :574.
- Holmes, M. D., Kutsy, R. L., Ojemann, G. A., Wilensky, A. J., and Ojemann, L. M. (2000). Interictal, unifocal spikes in refractory extratemporal epilepsy predict ictal origin and postsurgical outcome. *Clinical neurophysiology*, 111(10) :1802–1808.
- Hussein, R., Palangi, H., Ward, R., and Wang, Z. J. (2018). Epileptic seizure detection : A deep learning approach. *arXiv preprint arXiv :1803.09848*.
- Ibarz, J. M., Foffani, G., Cid, E., Inostroza, M., and de la Prida, L. M. (2010). Emergent dynamics of fast ripples in the epileptic hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 30(48) :16249–16261.
- Iida, K. and Otsubo, H. (2017). Stereoelectroencephalography : indication and efficacy. *Neurologia medico-chirurgica*, 57(8) :375–385.
- Isnard, J., Taussig, D., Bartolomei, F., Bourdillon, P., Catenoix, H., Chassoux, F., Chipaux, M., Clemencau, S., Colnat-Coulbois, S., Denuelle, M., et al. (2018). French guidelines on stereoelectroencephalography (seeg). *Neurophysiologie Clinique*, 48(1) :5–13.
- Jacobs, J., LeVan, P., Chander, R., Hall, J., Dubeau, F., and Gotman, J. (2008). Interictal high-frequency oscillations (80–500 hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. *Epilepsia*, 49(11) :1893–1907.

- Jacobs, J., Staba, R., Asano, E., Otsubo, H., Wu, J., Zijlmans, M., Mohamed, I., Kahane, P., Dubeau, F., Navarro, V., et al. (2012). High-frequency oscillations (hfos) in clinical epilepsy. *Progress in neurobiology*, 98(3) :302–315.
- Jacobs, J. and Zijlmans, M. (2020). Hfo to measure seizure propensity and improve prognostication in patients with epilepsy. *Epilepsy Currents*, 20(6) :338–347.
- Jacobs, J., Zijlmans, M., Zelmann, R., Chatillon, C.-É., Hall, J., Olivier, A., Dubeau, F., and Gotman, J. (2010). High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Annals of Neurology : Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 67(2) :209–220.
- Jefferys, J. G. (2010). Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures. *Seizure*, 19(10) :638–646.
- Jefferys, J. G., de la Prida, L. M., Wendling, F., Bragin, A., Avoli, M., Timofeev, I., and da Silva, F. H. L. (2012). Mechanisms of physiological and epileptic hfo generation. *Progress in neurobiology*, 98(3) :250–264.
- Jing, J., Dauwels, J., Rakthanmanon, T., Keogh, E., Cash, S., and Westover, M. (2016). Rapid annotation of interictal epileptiform discharges via template matching under dynamic time warping. *Journal of neuroscience methods*, 274 :179–190.
- Jirsch, J., Urrestarazu, E., LeVan, P., Olivier, A., Dubeau, F., and Gotman, J. (2006). High-frequency oscillations during human focal seizures. *Brain*, 129(6) :1593–1608.
- Jiruska, P., Alvarado-Rojas, C., Schevon, C. A., Staba, R., Stacey, W., Wendling, F., and Avoli, M. (2017). Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders. *Epilepsia*, 58(8) :1330–1339.
- Jiruska, P., Csicsvari, J., Powell, A. D., Fox, J. E., Chang, W.-C., Vreugdenhil, M., Li, X., Palus, M., Bujan, A. F., Dearden, R. W., et al. (2010). High-frequency network activity, global increase in neuronal activity, and synchrony expansion precede epileptic seizures in vitro. *Journal of Neuroscience*, 30(16) :5690–5701.
- Jiruska, P., De Curtis, M., Jefferys, J. G., Schevon, C. A., Schiff, S. J., and Schindler, K. (2013). Synchronization and desynchronization in epilepsy : controversies and hypotheses. *The Journal of physiology*, 591(4) :787–797.
- Jones, M. S., MacDonald, K. D., Choi, B., Dudek, F. E., and Barth, D. S. (2000). Intracellular correlates of fast (> 200 hz) electrical oscillations in rat somatosensory cortex. *Journal of neurophysiology*, 84(3) :1505–1518.
- Jrad, N., Kachenoura, A., Merlet, I., Bartolomei, F., Nica, A., Biraben, A., and Wendling, F. (2016). Automatic detection and classification of high-frequency oscillations in depth-eeG signals. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 64(9) :2230–2240.
- Kahane, P., Landré, E., Minotti, L., Francione, S., and Ryvlin, P. (2006). The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone : a working hypothesis. *Epileptic disorders*, 8(2) :16–26.
- Karaca, Y., Cattani, C., and Moonis, M. (2017). Comparison of deep learning and support vector machine learning for subgroups of multiple sclerosis. In Gervasi, O., Murgante, B., Misra, S., Borruso,

- G., Torre, C. M., Rocha, A. M. A., Taniar, D., Apduhan, B. O., Stankova, E., and Cuzzocrea, A., editors, *Computational Science and Its Applications – ICCSA 2017*, pages 142–153, Cham. Springer International Publishing.
- Keogh, E., Wei, L., Xi, X., Vlachos, M., Lee, S.-H., and Protopapas, P. (2009). Supporting exact indexing of arbitrarily rotated shapes and periodic time series under euclidean and warping distance measures. *The VLDB journal*, 18(3) :611–630.
- Kondylis, E. D., Wozny, T. A., Lipski, W. J., Popescu, A., DeStefino, V. J., Esmaeili, B., Raghu, V. K., Bagic, A., and Richardson, R. M. (2014). Detection of high-frequency oscillations by hybrid depth electrodes in standard clinical intracranial eeg recordings. *Frontiers in neurology*, 5 :149.
- Kuhnke, N., Klus, C., Dümpelmann, M., Schulze-Bonhage, A., and Jacobs, J. (2019). Simultaneously recorded intracranial and scalp high frequency oscillations help identify patients with poor postsurgical seizure outcome. *Clinical Neurophysiology*, 130(1) :128–137.
- Kuroda, N., Sonoda, M., Miyakoshi, M., Nariai, H., Jeong, J.-W., Motoi, H., Luat, A. F., Sood, S., and Asano, E. (2021). Objective interictal electrophysiology biomarkers optimize prediction of epilepsy surgery outcome. *Brain Communications*.
- Lachaux, J. P., Rudrauf, D., and Kahane, P. (2003). Intracranial eeg and human brain mapping. *Journal of Physiology-Paris*, 97(4-6) :613–628.
- Lachner-Piza, D., Jacobs, J., Bruder, J. C., Schulze-Bonhage, A., Stieglitz, T., and Dümpelmann, M. (2020). Automatic detection of high-frequency-oscillations and their sub-groups co-occurring with interictal-epileptic-spikes. *Journal of neural engineering*, 17(1) :016030.
- Lambrecq, V., Lehongre, K., Adam, C., Frazzini, V., Mathon, B., Clemenceau, S., Hasboun, D., Charpier, S., Baulac, M., Navarro, V., et al. (2017). Single-unit activities during the transition to seizures in deep mesial structures. *Annals of neurology*, 82(6) :1022–1028.
- Lüders, H. O., Najm, I., Nair, D., Widdess-Walsh, P., and Bingman, W. (2006). The epileptogenic zone : general principles. *Epileptic disorders*, 8(2) :1–9.
- Maillard, L., Jonas, J., Boyer, R., Frismand, S., Mathey, G., Vignal, J.-P., Guillemin, F., Maignan, M., and Vespignani, H. (2012). One-year outcome after a first clinically possible epileptic seizure : Predictive value of clinical classification and early eeg. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 42(6) :355–362.
- Mallat, S. (1999). *A wavelet tour of signal processing*. Elsevier.
- McCarthy, J. (2007). What is artificial intelligence. *Computer Science Department, Stanford University*, page 2.
- McCarthy, J., Minsky, M. L., Rochester, N., and Shannon, C. E. (2006). A proposal for the dartmouth summer research project on artificial intelligence, august 31, 1955. *AI magazine*, 27(4) :12–12.
- McGonigal, A., Bartolomei, F., Régis, J., Guye, M., Gavaret, M., Fonseca, A. T.-D., Dufour, H., Figarella-Branger, D., Girard, N., Péragut, J.-C., et al. (2007). Stereoelectroencephalography in presurgical assessment of mri-negative epilepsy. *Brain*, 130(12) :3169–3183.
- Medvedev, A., Agoureeva, G., and Murro, A. (2019). A long short-term memory neural network for the detection of epileptiform spikes and high frequency oscillations. *Scientific reports*, 9(1) :1–10.

- Melani, F., Zemann, R., Dubeau, F., and Gotman, J. (2013a). Occurrence of scalp-fast oscillations among patients with different spiking rate and their role as epileptogenicity marker. *Epilepsy research*, 106(3) :345–356.
- Melani, F., Zemann, R., Mari, F., and Gotman, J. (2013b). Continuous high frequency activity : a peculiar seeg pattern related to specific brain regions. *Clinical Neurophysiology*, 124(8) :1507–1516.
- Migliorelli, C., Bachiller, A., Alonso, J. F., Romero, S., Aparicio, J., Jacobs-Le Van, J., Mañanas, M. A., and San Antonio-Arce, V. (2020). Sgm : a novel time-frequency algorithm based on unsupervised learning improves high-frequency oscillation detection in epilepsy. *Journal of Neural Engineering*, 17(2) :026032.
- Naderi, M. A. and Mahdavi-Nasab, H. (2010). Analysis and classification of eeg signals using spectral analysis and recurrent neural networks. In *2010 17th Iranian Conference of Biomedical Engineering (ICBME)*, pages 1–4. IEEE.
- Navarrete, M., Alvarado-Rojas, C., Le Van Quyen, M., and Valderrama, M. (2016). Ripplelab : a comprehensive application for the detection, analysis and classification of high frequency oscillations in electroencephalographic signals. *PloS one*, 11(6) :e0158276.
- Nevalainen, P., von Ellenrieder, N., Klimeš, P., Dubeau, F., Frauscher, B., and Gotman, J. (2020). Association of fast ripples on intracranial eeg and outcomes after epilepsy surgery. *Neurology*, 95(16) :e2235–e2245.
- Ogren, J. A., Wilson, C. L., Bragin, A., Lin, J. J., Salamon, N., Dutton, R. A., Luders, E., Fields, T. A., Fried, I., Toga, A. W., et al. (2009). Three-dimensional surface maps link local atrophy and fast ripples in human epileptic hippocampus. *Annals of Neurology : Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 66(6) :783–791.
- Omerhodzic, I., Avdakovic, S., Nuhanovic, A., and Dizdarevic, K. (2013). Energy distribution of eeg signals : Eeg signal wavelet-neural network classifier. *arXiv preprint arXiv :1307.7897*.
- Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Blondel, M., Prettenhofer, P., Weiss, R., Dubourg, V., Vanderplas, J., Passos, A., Cournapeau, D., Brucher, M., Perrot, M., and Duchesnay, E. (2011). Scikit-learn : Machine learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 12 :2825–2830.
- Penfield, W. and Jasper, H. (1954). Electrocorticography. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*, pages 692–738.
- Perneta, C. R., Appelhoffs, S., Flandinc, G., Phillips, C., Delormee, A., and Oostenveld, R. (2019). Bids-eeg : an extension to the brain imaging data structure (bids) specification for electroencephalography.
- Pizzo, F., Frauscher, B., Ferrari-Marinho, T., Amiri, M., Dubeau, F., and Gotman, J. (2016). Detectability of fast ripples (> 250 hz) on the scalp eeg : a proof-of-principle study with subdermal electrodes. *Brain topography*, 29(3) :358–367.
- Quitadamo, L. R., Foley, E., Mai, R., De Palma, L., Specchio, N., and Seri, S. (2018). Epinetlab : A software for seizure-onset zone identification from intracranial eeg signal in epilepsy. *Frontiers in neuroinformatics*, 12 :45.

- Rakthanmanon, T., Campana, B., Mueen, A., Batista, G., Westover, B., Zhu, Q., Zakaria, J., and Keogh, E. (2012). Searching and mining trillions of time series subsequences under dynamic time warping. In *Proceedings of the 18th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*, pages 262–270.
- Ramachandran, P., Zoph, B., and Le, Q. V. (2017). Swish : a self-gated activation function. *arXiv preprint arXiv :1710.05941*, 7.
- Remakanthakurup Sindhu, K., Staba, R., and Lopour, B. A. (2020). Trends in the use of automated algorithms for the detection of high-frequency oscillations associated with human epilepsy. *Epilepsia*.
- Roehri, N. (2018). *Caractérisation du rôle des oscillations à haute fréquence dans les réseaux épileptiques*. PhD thesis, Aix-Marseille.
- Roehri, N., Lina, J.-M., Mosher, J. C., Bartolomei, F., and Bénar, C.-G. (2016). Time-frequency strategies for increasing high-frequency oscillation detectability in intracerebral eeg. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 63(12) :2595–2606.
- Roehri, N., Pizzo, F., Bartolomei, F., Wendling, F., and Bénar, C.-G. (2017). What are the assets and weaknesses of hfo detectors ? a benchmark framework based on realistic simulations. *PLoS one*, 12(4) :e0174702.
- Roehri, N., Pizzo, F., Lagarde, S., Lambert, I., Nica, A., McGonigal, A., Giusiano, B., Bartolomei, F., and Bénar, C.-G. (2018). High-frequency oscillations are not better biomarkers of epileptogenic tissues than spikes. *Annals of neurology*, 83(1) :84–97.
- Roehri, N., Villalon, S. M., Jegou, A., Colombet, B., Giusiano, B., Ponz, A., Bartolomei, F., and Bénar, C.-G. (2021). Transfer, collection and organisation of electrophysiological and imaging data for multicentre studies. *Neuroinformatics*, pages 1–9.
- Rosenow, F. and Lüders, H. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 124(9) :1683–1700.
- Roy, Y., Banville, H., Albuquerque, I., Gramfort, A., Falk, T. H., and Faubert, J. (2019). Deep learning-based electroencephalography analysis : a systematic review. *Journal of neural engineering*, 16(5) :051001.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., et al. (2017). Ilae classification of the epilepsies : position paper of the ilae commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 58(4) :512–521.
- Schevon, C. A., Tobochnik, S., Eissa, T., Merricks, E., Gill, B., Parrish, R. R., Bateman, L. M., McKhann Jr, G. M., Emerson, R. G., and Trevelyan, A. J. (2019). Multiscale recordings reveal the dynamic spatial structure of human seizures. *Neurobiology of disease*, 127 :303–311.
- Schuele, S. U. (2016). Stereoelectroencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(6) :477.
- Sciaraffa, N., Klados, M. A., Borghini, G., Di Flumeri, G., Babiloni, F., and Aricò, P. (2020). Double-step machine learning based procedure for hfos detection and classification. *Brain sciences*, 10(4) :220.
- Scott, J. M., Ren, S., Gliske, S. V., and Stacey, W. C. (2020). Preictal variability of high-frequency oscillation rates in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 61(11) :2521–2533.

- Shah, V., Golmohammadi, M., Ziyabari, S., Von Weltin, E., Obeid, I., and Picone, J. (2017). Optimizing channel selection for seizure detection. In *2017 IEEE Signal Processing in Medicine and Biology Symposium (SPMB)*, pages 1–5. IEEE.
- Sleigh, J. W., Steyn-Ross, D. A., Steyn-Ross, M. L., Grant, C., and Ludbrook, G. (2004). Cortical entropy changes with general anaesthesia : theory and experiment. *Physiological measurement*, 25(4) :921.
- Song, Y., Crowcroft, J., and Zhang, J. (2012). Automatic epileptic seizure detection in eegs based on optimized sample entropy and extreme learning machine. *Journal of neuroscience methods*, 210(2) :132–146.
- Song, Y. and Liò, P. (2010). A new approach for epileptic seizure detection : sample entropy based feature extraction and extreme learning machine. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 3(06) :556.
- Spring, A. M., Pittman, D. J., Aghakhani, Y., Jirsch, J., Pillay, N., Bello-Espinosa, L. E., Josephson, C., and Federico, P. (2017). Interrater reliability of visually evaluated high frequency oscillations. *Clinical Neurophysiology*, 128(3) :433–441.
- Staba, R. J., Frighetto, L., Behnke, E. J., Mathern, G. W., Fields, T., Bragin, A., Ogren, J., Fried, I., Wilson, C. L., and Engel Jr, J. (2007). Increased fast ripple to ripple ratios correlate with reduced hippocampal volumes and neuron loss in temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsia*, 48(11) :2130–2138.
- Staba, R. J., Wilson, C. L., Bragin, A., Fried, I., and Engel Jr, J. (2002). Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80–500 hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *Journal of neurophysiology*, 88(4) :1743–1752.
- Staba, R. J., Wilson, C. L., Bragin, A., Jhung, D., Fried, I., and Engel Jr, J. (2004). High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. *Annals of neurology*, 56(1) :108–115.
- Sutton, R. S. (2020). John mccarthy’s definition of intelligence. *Journal of Artificial General Intelligence*, 11(2) :66–67.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., and Leahy, R. M. (2011). Brainstorm : a user-friendly application for meg/eeg analysis. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011.
- Talairach, J. and Bancaud, J. (1965). La stéréoencéphalographie dans l’épilepsie.
- Talairach, J. and Bancaud, J. (1966). Lesion, " irritative" zone and epileptogenic focus. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 27(1-3) :91–94.
- Talathi, S. S. (2017). Deep recurrent neural networks for seizure detection and early seizure detection systems. *arXiv preprint arXiv :1706.03283*.
- Taqi, A. M., Al-Azzo, F., Mariofanna, M., and Al-Saadi, J. M. (2017). Classification and discrimination of focal and non-focal eeg signals based on deep neural network. In *2017 international conference on current research in computer science and information technology (ICCCIT)*, pages 86–92. IEEE.
- Thomschewski, A., Hincapié, A.-S., and Frauscher, B. (2019). Localization of the epileptogenic zone using high frequency oscillations. *Frontiers in neurology*, 10 :94.

- Tjepkema-Cloostermans, M. C., de Carvalho, R. C., and van Putten, M. J. (2018). Deep learning for detection of focal epileptiform discharges from scalp eeg recordings. *Clinical neurophysiology*, 129(10) :2191–2196.
- Trébuchon, A. and Chauvel, P. (2016). Electrical stimulation for seizure induction and functional mapping in stereoelectroencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(6) :511–521.
- Tristan, G. (2019). L'ascension des gafam. <https://fr.statista.com/infographie/12778/evolution-du-chiffre-affaires-des-gafam>.
- Türe, K., Dehollain, C., and Maloberti, F. (2020). *Wireless Power Transfer and Data Communication for Intracranial Neural Recording Applications*. Springer.
- Turing, A. M. (2009). Computing machinery and intelligence. In *Parsing the turing test*, pages 23–65. Springer.
- Urrestarazu, E., Chander, R., Dubeau, F., and Gotman, J. (2007). Interictal high-frequency oscillations (100–500 hz) in the intracerebral eeg of epileptic patients. *Brain*, 130(9) :2354–2366.
- Valero, M., Averkin, R. G., Fernandez-Lamo, I., Aguilar, J., Lopez-Pigozzi, D., Brotons-Mas, J. R., Cid, E., Tamas, G., and de la Prida, L. M. (2017). Mechanisms for selective single-cell reactivation during offline sharp-wave ripples and their distortion by fast ripples. *Neuron*, 94(6) :1234–1247.
- Van Klink, N., Frauscher, B., Zijlmans, M., and Gotman, J. (2016a). Relationships between interictal epileptic spikes and ripples in surface eeg. *Clinical Neurophysiology*, 127(1) :143–149.
- Van Klink, N., Hillebrand, A., and Zijlmans, M. (2016b). Identification of epileptic high frequency oscillations in the time domain by using meg beamformer-based virtual sensors. *Clinical Neurophysiology*, 127(1) :197–208.
- Ventura-Mejía, C. and Medina-Ceja, L. (2014). Decreased fast ripples in the hippocampus of rats with spontaneous recurrent seizures treated with carbenoxolone and quinine. *BioMed research international*, 2014.
- von Ellenrieder, N., Dubeau, F., Gotman, J., and Frauscher, B. (2017). Physiological and pathological high-frequency oscillations have distinct sleep-homeostatic properties. *NeuroImage : Clinical*, 14 :566–573.
- von Ellenrieder, N., Pellegrino, G., Hedrich, T., Gotman, J., Lina, J.-M., Grova, C., and Kobayashi, E. (2016). Detection and magnetic source imaging of fast oscillations (40–160 hz) recorded with magnetoencephalography in focal epilepsy patients. *Brain topography*, 29(2) :218–231.
- Wang, P. (2019). On defining artificial intelligence. *Journal of Artificial General Intelligence*, 10(2) :1–37.
- Wang, P., Liu, K., and Dougherty, Q. (2018). Conceptions of artificial intelligence and singularity. *Information*, 9(4) :79.
- Weiss, S. A., Alvarado-Rojas, C., Bragin, A., Behnke, E., Fields, T., Fried, I., Engel Jr, J., and Staba, R. (2016). Ictal onset patterns of local field potentials, high frequency oscillations, and unit activity in human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 57(1) :111–121.
- Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, J., and Chauvel, P. (2001). Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the eeg. *Clinical Neurophysiology*, 112(7) :1201 – 1218.

- Williams, P. A., White, A. M., Clark, S., Ferraro, D. J., Swiercz, W., Staley, K. J., and Dudek, F. E. (2009). Development of spontaneous recurrent seizures after kainate-induced status epilepticus. *Journal of Neuroscience*, 29(7) :2103–2112.
- Wobbrock, J. O., Wilson, A. D., and Li, Y. (2007). Gestures without libraries, toolkits or training : a \$1 recognizer for user interface prototypes. In *Proceedings of the 20th annual ACM symposium on User interface software and technology*, pages 159–168. ACM.
- Wolfgang, E. (2017). Introduction to artificial intelligence.
- Worrell, G. A., Gardner, A. B., Stead, S. M., Hu, S., Goerss, S., Cascino, G. J., Meyer, F. B., Marsh, R., and Litt, B. (2008). High-frequency oscillations in human temporal lobe : simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain*, 131(4) :928–937.
- Xiang, J., Liu, Y., Wang, Y., Kirtman, E. G., Chen, Y., Huo, X., Fujiwara, H., Hemasilpin, N., Lee, K., Mangano, F. T., et al. (2009). Frequency and spatial characteristics of highfrequency neuromagnetic signals in childhood epilepsy.
- Yarkoni, T., Markiewicz, C. J., de la Vega, A., Gorgolewski, K. J., Salo, T., Halchenko, Y. O., McNamara, Q., DeStasio, K., Poline, J.-B., Petrov, D., et al. (2019). Pybids : Python tools for bids datasets. *Journal of open source software*, 4(40).
- Yin, C., Zhang, X., Chen, Z., Li, X., Wu, S., Lv, P., and Wang, Y. (2019). Detection and localization of interictal ripples with magnetoencephalography in the presurgical evaluation of drug-resistant insular epilepsy. *Brain research*, 1706 :147–156.
- Yuan, Y., Xun, G., Ma, F., Suo, Q., Xue, H., Jia, K., and Zhang, A. (2018). A novel channel-aware attention framework for multi-channel eeg seizure detection via multi-view deep learning. In *2018 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics (BHI)*, pages 206–209. IEEE.
- Zelmann, R., Mari, F., Jacobs, J., Zijlmans, M., Dubeau, F., and Gotman, J. (2012). A comparison between detectors of high frequency oscillations. *Clinical Neurophysiology*, 123(1) :106–116.
- Zelmann, R., Zijlmans, M., Jacobs, J., Châtillon, C.-E., and Gotman, J. (2009). Improving the identification of high frequency oscillations. *Clinical Neurophysiology*, 120(8) :1457–1464.
- Zijlmans, M., Jacobs, J., Kahn, Y. U., Zelmann, R., Dubeau, F., and Gotman, J. (2011). Ictal and interictal high frequency oscillations in patients with focal epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 122(4) :664–671.
- Zijlmans, M., Jiruska, P., Zelmann, R., Leijten, F. S., Jefferys, J. G., and Gotman, J. (2012). High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Annals of neurology*, 71(2) :169–178.
- Zuo, R., Wei, J., Li, X., Li, C., Zhao, C., Ren, Z., Liang, Y., Geng, X., Jiang, C., Yang, X., et al. (2019). Automated detection of high-frequency oscillations in epilepsy based on a convolutional neural network. *Frontiers in computational neuroscience*, 13 :6.