



HAL
open science

Imagerie avancée des dysplasies corticales focales de l'enfant à IRM négative

Volodia Dangouloff-Ros

► **To cite this version:**

Volodia Dangouloff-Ros. Imagerie avancée des dysplasies corticales focales de l'enfant à IRM négative. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Cité, 2022. Français. NNT : 2022UNIP7279 . tel-04469256

HAL Id: tel-04469256

<https://theses.hal.science/tel-04469256v1>

Submitted on 20 Feb 2024

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.

Université Paris Cité

École doctorale ED 158 Cerveau, Cognition, Comportement

Image @ Imagine
IHU Imagine UMR 1163 / INSERM U1199

Imagerie avancée des dysplasies corticales focales de l'enfant à IRM négative

Par Volodia DANGOULOFF-ROS, né DANGOULOFF

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par : Pr. Nathalie BODDAERT (PUPH – HDR)

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2022

Devant un jury composé de :

Pr. Nathalie BODDAERT, PUPH,
Université Paris Cité, Directrice de thèse

Pr. Alexis ARZIMANOGLOU, PUPH,
Université de Lyon 1, Rapporteur

Pr. Myriam EDJLALI-GOUJON, PUPH,
Université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Rapportrice

Pr. Thomas BLAUWBLOMME, PUPH,
Université Paris Cité, Examineur

Dr Charles MELLERIO, PhD,
GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Examineur

Titre :

Imagerie avancée des dysplasies corticales focales de l'enfant
à IRM négative

Résumé :

Les dysplasies corticales focales (DCF) sont des anomalies de développement du cortex cérébral qui sont une cause d'épilepsie pharmaco-résistante chez l'enfant, pouvant être associée à des troubles neurocognitifs. Lorsqu'elles sont détectées et délimitées avec précision, une chirurgie d'exérèse peut permettre la guérison de l'épilepsie. Plusieurs signes sont décrits en imagerie par résonance magnétique pour détecter ces DCF, mais dans de nombreux cas l'imagerie peut être normale. L'emploi de techniques d'imagerie avancée est donc nécessaire pour augmenter les chances de détection et donc de potentielle guérison par chirurgie complète et évitant de léser le parenchyme sain.

Dans cette thèse, après une revue du contexte clinique et des données de la littérature radiologique, notre objectif a été d'une part de développer et d'évaluer des techniques d'IRM avancée pour mieux détecter des DCF à IRM morphologique normale, d'autre part d'étudier les éventuelles modifications des réseaux neuronaux cérébraux secondaires à l'épilepsie.

Dans le premier article de recherche, nous avons étudié une technique récente d'analyse du signal BOLD en IRM fonctionnelle (IRMf) de repos, pour voir si les caractéristiques de fluctuation de ce signal étaient différentes dans les DCF. Chez 7 patients, nous avons trouvé que l'homogénéité régionale (ReHo), reflétant la synchronisation du signal BOLD au niveau local, était souvent plus élevée dans les DCF. En revanche l'amplitude de ces fluctuations n'était pas modifiée.

Dans le deuxième article, nous avons évalué l'efficacité seule et en combinaison de plusieurs techniques d'imagerie avancée pour détecter les DCF de l'enfant à IRM normale (ou DCF très mal limitée) : l'arterial spin labeling (ASL), le traitement des images T1 par voxel-based-morphometry (VBM), l'IRMf associée à l'électro-encéphalogramme (IRMf-EEG), la ReHo,

et de la tomographie par émission de positons au fluoro-desoxy-glucose (TEP-FDG). Dans cette cohorte de 10 enfants, la DCF était correctement détectée en ASL dans 6/10 cas, en VBM dans 5/10, en IRMf-EEG dans 5/8, et avec la ReHo dans 4/10. La PET-FDG avait une meilleure efficacité que les autres techniques (7/9). La combinaison de différentes techniques permettait d'améliorer les résultats. La détection était meilleure chez les patients avec discrète anomalie IRM structurelle (2/2), mais les différentes techniques combinées étaient utiles chez les patients à IRM normale (7/8).

Enfin, le troisième travail a porté sur l'étude de la connectivité fonctionnelle des réseaux moteur et de l'attention en IRMf de repos. Cinq patients ont été inclus et analysés en pré-opératoire, sans qu'il soit retrouvé de différence significative avec les témoins dans les réseaux d'intérêt. Cette absence de différence pourrait être expliquée par les déficits neurocognitifs relativement légers de nos patients par rapport à la littérature. Une patiente avec une DCF frontale gauche a pu être analysée en pré-opératoire et post-opératoire, retrouvant une amélioration de la connectivité fonctionnelle entre les thalamus et la région centrale.

Ces travaux ont permis de mieux connaître la valeur de chacune des techniques testées dans la détection des DCF à IRM normale, avec une implication directe sur la pratique en imagerie multimodale au quotidien. De nouvelles techniques, incluant l'imagerie ictale, resteront à implémenter et à évaluer pour poursuivre l'effort d'amélioration de détection des DCF pour un traitement optimal.

Mots-clés :

Épilepsie

Dysplasie corticale focale

Enfant

Imagerie par résonance magnétique

IRM de perfusion

IRM fonctionnelle

Connectome

Title :

Advanced imaging of MR-negative children focal cortical dysplasias

Abstract :

Focal cortical dysplasias (FCD) are malformations of cortical development that are a cause of drug-resistant epilepsy in children, which may be associated with neurocognitive disorders. When detected and accurately delineated, surgical removal can lead to a cure of the epilepsy. Several signs are described on magnetic resonance imaging to detect these FCDs, but in many cases the imaging may be normal. The use of advanced imaging techniques is therefore necessary to increase the chances of detection, and thus of potential cure by complete surgery and avoiding damage to the healthy brain.

In this PhD thesis, after a review of the clinical context and the radiological literature, our objective was to develop and evaluate advanced MRI techniques to better detect MR-negative FCDs, and to study the modifications of the neuronal networks associated with epilepsy.

In the first research paper, we investigated a recent technique for analyzing the BOLD signal in resting-state functional MRI (fMRI), to see if the fluctuation characteristics of this signal were different in FCDs. In 7 patients, we found that regional homogeneity (ReHo), reflecting local BOLD signal synchronization, was often higher in FCDs. In contrast, the amplitude of these fluctuations was not altered.

In the second paper, we evaluated the accuracy alone and combined of several advanced imaging techniques to detect MR-negative FCDs in children (or very poorly limited FCDs): arterial spin labeling (ASL), voxel-based-morphometry (VBM) T1 image processing, fMRI combined with electroencephalogram (fMRI-EEG), ReHo, and fluoro-desoxy-glucose positron emission tomography (PET-FDG). In this cohort of 10 children, DCF was correctly detected using ASL in 6/10 cases, VBM in 5/10, fMRI-EEG in 5/8, and with ReHo in 4/10. PET-FDG had a better efficiency than the other techniques (7/9). The combination of different techniques improved the results. Detection was better in patients with subtle structural MRI

abnormalities (2/2), but the different combined techniques were useful in patients with normal MRI (7/8).

Finally, the third work focused on the study of the functional connectivity of motor and attentional networks in resting-state fMRI. Five patients were included and analyzed pre-operatively, without finding any significant difference with controls in the networks of interest. This lack of difference could be explained by the relatively mild neurocognitive deficits of our patients compared to the literature. One patient with left frontal FCD could be analyzed preoperatively and postoperatively, finding an improvement in connectivity between the thalamus and the central region.

This work has allowed us to better understand the value of each of the techniques tested in the detection of MR-negative FCDs, with a direct implication on the daily multimodal imaging practice. New techniques, including ictal imaging will have to be implemented and evaluated to continue the effort to improve the detection of FCDs for optimal treatment.

Keywords :

Epilepsy

Focal cortical dysplasia

Child

Magnetic resonance imaging

Perfusion Weighted MRI

Functional MRI

Connectome

Remerciements

Au Professeur Nathalie Boddaert pour son encadrement bienveillant et efficace, pour son enthousiasme quand une touche de pessimisme me guette, pour sa capacité à relire dans le détail un article de 30 pages en 1h entre deux réunions quand je demande « sans urgence quand vous aurez le temps ». Merci de votre confiance pour m'avoir pris comme élève / petit, je m'efforcerai de m'en montrer digne.

Au Professeur Alexis Arzimanoglou pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse malgré un emploi du temps que j'imagine bien chargé. Merci de me faire l'honneur de poser votre œil d'expert de la prise en charge clinique de ces enfants.

Au Professeur Myriam Edjlali-Goujon pour avoir accepté d'être rapportrice de cette thèse en tant qu'experte neuroradiologue des adultes et maintenant des enfants. Merci du temps passé à évaluer ce travail après celui que vous avez jadis consacré à ma formation.

Au Professeur Thomas Blauwblomme pour avoir accepté de juger cette thèse et pour le temps passé à la constitution de la cohorte d'étude puis à la discussion sur les articles en cours. Merci de m'avoir forcé à maîtriser l'outil de fusion d'images du PACS pour les TEP et les ASL, un comble de neurochirurgien à radiologue.

Au Docteur Charles Mellerio, pour avoir accepté de juger cette thèse. Je ne pouvais pas trouver d'expert plus pointu sur ce sujet précis, je mesure donc la chance de bénéficier de votre opinion. Merci aussi d'avoir été le premier à m'initier à la beauté de l'IRM fonctionnelle.

A tous les membres du laboratoire Image@Imagine pour leur aide indispensable dans ce travail, et tout particulièrement à Ludovic Fillon pour toutes les techniques de traitement des données et Jennifer Boisgontier pour mieux appréhender la connectivité fonctionnelle.

A l'équipe du staff d'épileptologie de Necker (Rima Nabbout, Marie Bourgeois, Anna Kaminska, Catherine Chiron) pour leur aide dans la compréhension des enjeux et dans la rédaction des articles. Remerciements particuliers à Monika Eisermann pour le temps passé à traiter les EEG et Emma Losito pour les SEEG, merci beaucoup.

A l'équipe du Maastricht University Medical Center: Hartelijk dank voor uw welkomstwoord bij dit project dat beetje bij beetje vorm krijgt. Ik dank u voor de opleiding die u mij hebt gegeven om deze gegevens te verwerken en te analyseren, het is jammer dat de Covid de tijd in het laboratorium heeft verkort. En dank u voor uw geduld voor mijn onnauwkeurig Engels, zowel in grammatica als accent!

A tou-te-s mes collègues radiologues de Necker pour la chaleureuse ambiance de travail (je ne cite pas tout le monde mais je n'oublie personne). Aux « garçons » Raphaël et Charles-Joris, à qui mes débarquements dans le bureau pour me plaindre de résultats pas toujours à la hauteur de mes espérances vont beaucoup manquer. Il va maintenant falloir que je trouve une autre excuse que ma thèse pour vous refiler le sale boulot.

A ma famille et belle-famille pour leur soutien dans ce travail, notamment quand la garde des enfants m'économisait un peu de temps. A Tamara et Natacha, trois « vraies » thèses soutenues en 370 jours, beau score familial.

A mes merveilleux enfants Lieve, Vassili et Vladimir pour toute leur vivacité. Les grands semblent avoir à peu près compris que je regardais des photos de cerveaux. A Laura pour ses encouragements notamment à la phase finale, alors qu'elle aimerait bien parler enfin d'autre chose. Et merci pour... tout. Je t'admire.

Ce travail est dédié aux enfants qui composent ce recueil (ainsi qu'à ceux qui ont été exclus indépendamment de leur volonté !) et à leurs parents. Certains vont maintenant très bien, d'autres moins, mais tous sont passés par des épreuves ô combien stressantes. J'espère que ce travail apportera sa pierre à l'édifice pour essayer d'améliorer encore la prise en charge de ceux qui suivront.

Sommaire

<u>I – Introduction</u>	12
<u>II – Généralités sur les dysplasies corticales focales de l'enfant</u>	13
<u>III – L'imagerie des dysplasies corticales focales de l'enfant</u>	26
<u>IV – Article pédagogique :</u> Comment je fais le bilan d'une épilepsie focale de l'enfant ?	56
<u>V – Objectifs de la thèse</u>	65
<u>VI – Cohorte d'étude</u>	66
<u>VII – Articles et travaux originaux</u>	
VII.1 – Anomalies des fluctuations spontanées du signal dépendant du niveau d'oxygène sanguin en IRM chez les enfants atteints de dysplasie corticale focale : résultats initiaux dans des cas confirmés chirurgicalement	69
VII.2 – Détection pré-opératoire des dysplasies corticales focales peu ou pas visibles de l'enfant par combinaison de la perfusion ASL, de l'analyse en VBM, de l'EEG-fMRI, de l'homogénéité régionale en IRM fonctionnelle de repos et de la TEP au FDG	93
VII.3 – Connectivité fonctionnelle péri-opératoire dans les dysplasies corticales focales de l'enfant	111
<u>VIII – Discussion générale</u>	124
<u>IX – Bibliographie</u>	133
<u>X – Table des matières</u>	151
<u>XI – Table des illustrations</u>	XX

Liste des principales abréviations

ALFF : amplitude des fluctuations de basse fréquence
AMPA : alpha-amino-2,3-dihydro-5-methyl-3-oxo-4-isoxazolepropanoic acid
ASL : Arterial spin labeling
BOLD : Blood Oxygen Level Dependent
DC : Degré de centralité
DCF : Dysplasie cortical focale
ECD: Ethylene cystéine dimère
EDGE : Edge-enhancing Gradient Echo
EPI : Echo planar imaging
FA : Fraction d'anisotropie
GABA : Gammaamino-butyric acid
HARNESS: Harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences
HMPAO : Hexaméthylpropylène amino oxyne
ICA: Analyse en composantes indépendantes
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IRMf : IRM fonctionnelle
IRMf-EEG : IRMf concomitante de l'EEG
MAP : Morphometric Analysis Program
MD : Diffusivité moyenne
MNI : Montreal Neurological Institute
MOGHE : Malformation des développement corticales modérées avec hyperplasie oligodendrogliale de l'épilepsie
MPRAGE : Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MP2RAGE : Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo with two inversion times
mTOR : Mammalian target of rapamycin
NAA: N acetyl aspartate
NMDA : N-methylD-aspartate
SBM : Surface-based morphometry

SISCOM : Subtraction ictal SPECT co-registered with MRI

SOZ : Zone de naissance des crises (seizure onset zone)

SPM : Statistical parametric mapping

TEMP : Tomographie par émission monophotonique

TEP-FDG : Tomographie par émission de positons au fluoro-desoxy-glucose

TI : Temps d'inversion

ReHo : Homogénéité régionale

VBM : Voxel-based morphometry

I – INTRODUCTION

L'épilepsie de l'enfant est une pathologie fréquente (0,7% des enfants)[1] pouvant être lourdement handicapante[2,3], notamment quand les crises comitiales persistent malgré un traitement médical adapté. La première cause d'épilepsie focale pharmaco-résistante de l'enfant est la dysplasie corticale focale (DCF)[4]. Dans ce cadre, la chirurgie d'exérèse de la dysplasie, quand elle est fonctionnellement possible, peut améliorer le pronostic en diminuant la fréquence ou en faisant disparaître les crises.

Les DCF ne peuvent être réséquées avec un rapport bénéfice/risque satisfaisant que si elles sont localisées avec suffisamment de précision. Plusieurs techniques d'imagerie ou d'électrophysiologie permettent d'étudier cette localisation, mais certaines dysplasies restent indétectables[4].

L'objet de cette thèse a été d'étudier l'apport de différentes modalités d'imagerie avancée pour mieux détecter ces DCF, en se basant sur une cohorte d'enfants opérés de DCF avec une IRM morphologique normale (ou avec de minimes anomalies mal limitées). Nous aborderons dans un premier temps les données scientifiques disponibles à ce jour pour l'étude des DCF, notamment les modalités d'imagerie existantes. Ces données ont donné lieu à un premier article, à visée pédagogique[5]. Nous présenterons ensuite la cohorte d'enfants étudiés et deux travaux de recherche consacrés à la détection en IRM des DCF : le premier travail de recherche a consisté à étudier différentes analyses des fluctuations du signal spontané en IRM fonctionnelle (IRMf) de repos dans les DCF. Le second travail a étudié l'apport de plusieurs techniques d'imagerie avancée pour détecter les DCF (perfusion en arterial spin labeling (ASL), IRMf concomitante de l'EEG (IRMf-EEG), analyse en voxel-based morphometry (VBM) des images pondérées T1, homogénéité régionale (ReHo) en IRMf de repos, tomographie par émission de positons au fluoro-desoxy-glucose (TEP-FDG)). Enfin, nous avons mené une analyse de la connectivité fonctionnelle en IRMf de repos chez ces patients en pré et post-opératoire, à la recherche de réorganisation des réseaux cérébraux impliqués dans leur épilepsie.

II – GENERALITES SUR LES DYSPLASIES CORTICALES FOCALES DE L'ENFANT

II.1 Épidémiologie

L'épilepsie de l'enfant est une pathologie fréquente, puisqu'elle concerne 0,7% des enfants[1,6].

La manifestation épileptique la plus fréquente est la crise comitiale fébrile simple (2,5% des enfants)[7], mais celle-ci ne constitue pas une vraie épilepsie, puisque les critères de crise non provoquée ou de répétition des crises ne sont pas remplis[6].

Les épilepsies généralisées représentent environ 45% des épilepsies de l'enfant[8]. Certaines sont de très bon pronostic avec une disparition des crises avec l'âge (comme l'épilepsie absence), tandis que d'autres ont un pronostic sévère (comme les encéphalopathies épileptiques)[9].

L'épilepsie focale représente 55% des épilepsies de l'enfant[8]. Elle est caractérisée par l'existence de manifestations cliniques focalisées et stéréotypées lors des crises (plus ou moins suivies d'une généralisation). Parmi ces formes d'épilepsie focale, certaines sont idiopathiques alors que pour d'autres les causes varient entre malformations de développement corticales, causes vasculaires, tumeurs, ou lésions séquellaires (traumatisme, saignement...). Les malformations de développement corticales représentent 39% des cas opérés[10,11]. Parmi elles, la DCF est la plus fréquente, présente dans 70% des cas.

II.2 Anatomopathologie

Les DCF ont initialement été décrites au niveau anatomopathologique par Taylor *et al*[12], puis un premier classement a été établi par Palmini *et al*[13]. La classification actuellement utilisée actuellement est celle de l'ILAE, décrite en 2011[14] puis actualisée en 2022[15]. Elle repose uniquement sur la morphologie microscopique aidée par l'immunomarquage des neurones, sans biologie moléculaire à ce jour.

Les DCF sont des malformations du développement cortical définies par la présence d'une désorganisation des couches neuronales du néocortex. Plusieurs types sont définis selon l'anomalie retrouvée[15] (voir figure II.2) :

- DCF de type I : Désorganisation des couches neuronales du néocortex sans anomalie associée (qui doit être vérifiée au niveau anatomopathologique et radiologique)
 - DCF de type Ia : anomalie d'organisation des couches corticales dans le sens radial, avec présence de micro-colonnes (ressemblant au trajet de migration des neurones lors de la corticogénèse) et neurones ectopiques dans la substance blanche
 - DCF de type Ib : désorganisation des 6 couches corticales avec perte de l'architecture horizontale
 - DCF de type Ic : association des anomalies radiales et horizontales
- DCF de type II : Désorganisation des couches neuronales associée à la présence de neurones dysmorphiques, souvent associée à des anomalies des cellule gliales
 - DCF de type IIa : neurones dysmorphiques sans cellules ballonnées
 - DCF de type IIb : neurones dysmorphiques associés à des cellules ballonnées

- DCF de type III : Anomalie d'organisation du néocortex à proximité d'une lésion épileptogène
 - DCF de type IIIa : sclérose hippocampique
 - DCF de type IIIb : tumeur cérébrale développementale
 - DCF de type IIIc : malformation vasculaire
 - DCF de type IIIId : séquelle péri-natale

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Figure II.2 : Anomalies architecturales et cytoarchitecturales dans les sous-types de dysplasie corticale focale (DCF).

Panel d'exemples classiques pris au même grossissement et avec les mêmes colorations immunohistochimiques par anticorps nucléaires neuronaux (NeuN). A : néocortex temporal normal avec ses six couches de cellules neuronales (L1-L6) et la substance blanche en bas (WM). B : DCF Ia du lobe occipital avec d'abondantes microcolonnes neuronales. C : DCF Ib du lobe temporal sans aucune organisation néocorticale en couches. D : DCF IIb du lobe frontal avec absence de toute stratification corticale et présence de grands neurones dysmorphiques (flèche). Les cellules ballonnées ne sont pas visibles avec ce marquage. Figure adaptée depuis Najm et al, *Epilepsia* 2022[15].

A côté des DCF, sont définies les malformations de développement corticales modérées (mMCD), caractérisées par la présence de neurones ectopiques dans la substance blanche. Lorsqu'elles sont associées à un excès de cellules oligodendrogiales, elles sont appelées mMCD avec hyperplasie oligodendrogiale de l'épilepsie (MOGHE)[16]. Principalement décrites chez les jeunes enfants dans le lobe frontal, elles peuvent aussi se rencontrer à tout âge (mais avec des crises à début précoce) et dans différents lobes[15,17]. Les anomalies en imagerie, touchant principalement la substance blanche, sont proches des DCF de type IIa (voir partie imagerie).

L'ILAE propose par ailleurs d'utiliser un diagnostic intégré, regroupant les données histologiques (classification sus-jacente), génétiques et radiologiques[15]. Les anomalies génétiques retrouvées concernent principalement la voie mTOR (mammalian target of rapamycin) dans les DCF de type II. L'information radiologique doit principalement contenir la visibilité ou non de la DCF, ses caractéristiques et sa localisation.

II.3 Physiopathologie

Une crise épileptique est la manifestation clinique d'une décharge anormale, excessive et hypersynchrone d'une population de neurones corticaux[18]. L'épilepsie est caractérisée par une propension à générer des crises épileptiques[19]. La génération de ces crises est liée à deux étapes : l'épileptogénèse, qui correspond à l'apparition d'une propension aux crises, et l'ictogénèse, décrivant le processus de survenue d'une crise sur un cerveau prédisposé[18,20].

II.3.1 Physiopathologie à l'échelle cérébrale

Dans les malformations de développement corticales comme les DCF, la prédisposition est causée par une anomalie focale qui donne naissance aux crises qui se propagent ensuite plus ou moins à distance dans le cerveau.

Les zones impliquées dans les épilepsies focales peuvent avoir plusieurs définitions selon les critères choisis [21,22]:

- Zone épileptogène : zone nécessaire et suffisante à la naissance des crises. C'est la zone dont la résection complète permet de guérir l'épilepsie. C'est la vraie zone d'importance dans la prise en charge de ces patients, mais elle ne peut être confirmée que par l'obtention d'une disparition des crises après sa résection.
- Zone de naissance de crises (seizure onset zone : SOZ, figure II.3.1) : zone du cortex où sont générées les crises, détectée par EEG (invasif ou non). Elle n'est pas toujours identique à la zone épileptogène. Quand la SOZ est plus petite que la zone épileptogène, la résection de la SOZ uniquement sera insuffisante pour obtenir la guérison. Ce cas donne naissance au concept de SOZ potentielle : zone qui devient une SOZ après résection de la SOZ initiale. Le cas de SOZ plus large que la zone épileptogène est

plus rare ; dans ce cas une résection partielle de la SOZ suffit à la guérison (la partie restante de la SOZ n'étant donc pas suffisante à l'apparition de crises).

- Zone irritative : zone du cortex qui génère des pointes inter-ictales en EEG. Elle est détectée par EEG, MEG ou IRMf-EEG. Elle est souvent liée à la SOZ, mais sans être nécessairement superposable (zone irritative souvent plus étendue).
- Zone lésionnelle, ou lésion épileptogène : lésion macroscopique (généralement visible en IRM) qui cause les crises soit par épileptogénicité directe soit par une hyperexcitabilité secondaire du cortex adjacent. Là encore la superposition avec la zone épileptogène n'est pas constante : seule une partie d'une lésion visible peut être la cause de crises et les crises peuvent persister après résection en cas d'anomalie dont seule une partie est visible à l'IRM. C'est particulièrement le cas des DCF, qui sont très souvent partiellement visibles en IRM, voire invisibles, ce qui constitue le cœur de cette thèse.
- Zone symptomatogène : zone du cortex qui donne les symptômes de la crise épileptique. Les crises peuvent prendre naissance dans cette zone ou bien être uniquement une zone d'extension secondaire de la crise. Elle est définie par l'analyse clinique des crises (par vidéo-EEG le plus souvent).
- Zone de déficit fonctionnel : zone du cortex qui ne fonctionne pas normalement en dehors des crises. C'est la zone liée aux déficits neuro-cognitifs. Cette zone peut être très étendue voire à distance de la zone épileptogène.

Figure II.3.1 : Zone de naissance des crises (SOZ).

Seule la résection de la SOZ actuelle et de la SOZ potentielle (figure de gauche) permet la guérison des crises, définissant ainsi la zone épileptogène. Figure adaptée depuis Lüders et al, *Epileptic Disorders* 2006[22].

A côté de cette vision par zones corticales définies dans le bilan pré-chirurgical, sont décrits des réseaux épileptiques, qui d'une part participent à la propagation rapide des crises, et d'autre part présentent des altérations chroniques pouvant être en rapport avec les déficits neurocognitifs[23–25]. L'atteinte de ces réseaux dans les épilepsies prolongées peut être liée à l'extension de la SOZ avec le temps[25].

II.3.2 Physiopathologie à l'échelle cellulaire

Les neurones pyramidaux dysmorphiques et les interneurones cytomégaliques sont impliqués dans l'ictogénèse des DCF, tandis que les cellules ballonnées (DCF type IIb) ne semblent pas jouer de rôle direct[4].

L'apparition de la décharge neuronale synchrone est classiquement attribuée à un déséquilibre entre excitation et inhibition neuronale, pouvant être associé à des altérations des canaux ioniques ou des concentrations ioniques dans le milieu[18,26].

Le principal neurotransmetteur exciteur impliqué est le glutamate, dont les principaux récepteurs sont les récepteurs AMPA (alpha-amino-2,3-dihydro-5-méthyl-3-oxo-4-isoxazolepropanoic acid), NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et kainate. Ils favorisent l'entrée d'ions Na^+ et Ca^{++} dans les neurones et ainsi leur dépolarisation[18]. Le blocage de ces récepteurs empêche l'initiation des crises épileptiques, tandis qu'un défaut de captation du glutamate les favorise[20]. Dans les DCF, les récepteurs NMDA semblent plus facilement excitables et les récepteurs AMPA plus exprimés[4].

A l'opposé, le principal neurotransmetteur inhibiteur est le GABA (gammaamino-butyric acid), dont le principal récepteur post-synaptique est le récepteur GABA_A. Il favorise l'entrée d'ions Cl⁻, qui hyperpolarisent la membrane, inhibant ainsi les potentiels d'action[18]. Le rôle du GABA et de ses récepteurs dans l'ictogénèse des DCF est complexe, puisque l'augmentation ou la diminution de son activité peut inhiber ou favoriser les crises selon le processus impliqué[4,20,26,27].

II.4 Clinique

Les DCF causent une épilepsie à expression clinique précoce, avec des premières crises avant l'âge de 5 ans dans 61% des cas et ans l'âge de 16 ans dans 92% des cas[4,28]. Les DCF de type II semblent se manifester plus précocement que les DCF de type I[29].

La sémiologie des premières crises peut être focale ou bien se manifester par des spasmes (chez les jeunes enfants), des crises tonico-cloniques ou toniques[4,28,30,31]. La sémiologie des crises focales est influencée par la localisation de la DCF, avec des mouvements anormaux des yeux dans les localisations postérieures, des mouvement cloniques partiels dans les DCF de la région centrale et des anomalies toniques dans les localisations frontales[30]. La sémiologie des crises est stéréotypée et peut évoluer avec l'âge[28].

Des anomalies neuro-cognitives sont fréquemment associées à l'épilepsie dans les DCF. Une déficience intellectuelle modéré à sévère est ainsi rapporté chez 30 à 90% des enfants opérés, selon l'âge et les critères d'inclusion[29–33]. Les FCD de type I sont associées une déficience intellectuelle plus sévère. Un début précoce de l'épilepsie est associé à une plus grande fréquence de la déficience intellectuelle. Les multiples médicaments anti-épileptiques peuvent aussi participer à l'apparition et au développement de la déficience intellectuelle.

II.5 Électro-encéphalogramme

L'électro-encéphalogramme (EEG) enregistre l'activité électrique induite par les neurones du cortex. Dans l'épilepsie, la présence de décharges synchrones permet de détecter différents types d'anomalies (pointes, pointes lentes, voir figure II.5). Les anomalies inter-ictales permettent de détecter la zone irritative, tandis que les anomalies ictales servent à rechercher la zone de naissance des crises (SOZ). Dans le bilan d'une épilepsie, la réalisation d'un EEG prolongé couplé à une captation vidéo (vidéo-EEG) permet d'une part d'augmenter les chances d'enregistrement d'une crise, et d'autre part d'effectuer une corrélation anatomo-électro-clinique.

Dans les DCF, les anomalies EEG peuvent être latéralisées et focales, mais parfois aussi s'étendre d'emblée au-delà de la zone de naissance des crises, voire être bilatérales[4].

L'EEG présente l'avantage d'une résolution temporelle élevée permettant de suivre la propagation des crises, mais l'inconvénient d'une faible résolution spatiale (6 cm²) et d'une exploration limitée du cortex profond (insula, cortex temporal interne notamment)[18]. La résolution spatiale peut être augmentée grâce à l'EEG haute résolution avec plus d'électrodes. De plus, une augmentation de la résolution spatiale et l'exploration des structures profondes sont permises par la réalisation d'EEG intracrânien avec implantation d'électrodes (stéréo-EEG)[34]. Bien que performante, l'utilisation de cette technique est réservée aux cas très difficiles car elle présente des risques liés à son invasivité[35]. Un des objectifs de l'optimisation des techniques d'imagerie pour détecter la zone de naissance des crises est de limiter à terme les indications de SEEG.

Figure II.5 : Électro-encéphalogramme d'un garçon de 3 ans porteur d'une DCF IIb frontale gauche, montrant une pointe-onde généralisée avec légère avance frontale gauche (flèche), suivie d'un spasme clinique (astérisque). Figure issue de Wong-Kisiel et al, Epilepsy Research 2018[4].

II.6 Magnéto-encéphalographie

La magnéto-encéphalographie (MEG) étudie les champs magnétiques produits par les mêmes courants électriques que l'EEG. Elle est cependant considérée supérieure à l'EEG de surface car son signal est moins distordu par les interfaces rencontrées (crâne, peau...), ce qui permet de mieux détecter les anomalies profondes (insula, régions temporales internes). De plus, elle a une résolution temporelle et spatiale supérieure[36]. Dans les DCF, les type II sont plus facilement détectées en MEG que les DCF de type I.

L'utilisation de la MEG est cependant limitée par sa faible disponibilité, son coût élevé et l'expérience nécessaire à son analyse.

II.7 Prise en charge thérapeutique

Les principes de prise en charge de l'épilepsie de l'enfant ont été explicités par des recommandations HAS en 2020, sans entrer dans le détail des spécificités des DCF [37]. Plusieurs articles ont cependant été consacrés à cette question spécifique (Figure II.7)[4,29,38].

La majorité des épilepsies liées aux DCF sont ou vont devenir pharmaco-résistantes (même si la plupart des études reposent sur des cohortes biaisées car chirurgicales)[4]. Le traitement médicamenteux est tout de même le plus souvent le premier temps de la prise en charge thérapeutique, sans que le choix de la molécule soit consensuel[29]. Le régime cétogène peut être utilisé, avec une efficacité variable[4,38].

La chirurgie est le traitement de référence des DCF pharmaco-résistantes, puisqu'elle permet d'obtenir une disparition des crises dans 63% des cas, avec de meilleurs résultats dans les FCD de type II que les FCD de type I et III[29,39]. Elle permet également de réduire le coût lié aux soins de ces enfants[40]. La chirurgie doit être envisagée après une évaluation multidisciplinaire dans un centre expert, pour déterminer au mieux la localisation de la zone épileptogène et les différentes options thérapeutiques[41-43]. La résection peut être plus ou moins étendue selon la taille de la DCF et peut quand c'est vraiment nécessaire concerner des zones fonctionnelles[44,45]. L'invasivité de la chirurgie peut être limitée par des techniques plus récentes, comme la thérapie thermique interstitielle laser contrôlée par IRM[46]. Si elle est efficace, la chirurgie permet également de diminuer ou d'arrêter les médicaments anti-épileptiques, ce qui participe à l'amélioration du pronostic cognitif[47].

Dans les cas de DCF non accessible à la chirurgie (DCF trop large ou risque de séquelles fonctionnelles trop importantes), des traitements palliatifs peuvent être proposés, comme la stimulation du nerf vague, la callosotomie ou la stimulation cérébrale profonde[4,38,48].

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Figure II.7 : Algorithme de prise en charge des DCF

AEDs : médicament antiépileptique; DBS : stimulation cérébrale profonde; HFOs : oscillations haute fréquence; UHF : très haut champ (7T); VNS : stimulation du nerf vague.

Figure issue de Guerrini et al. *Epilepsia* 2015[38].

III – L’IMAGERIE DES DYSPLASIES CORTICALES FOCALES DE L’ENFANT

III.1 Quelle imagerie ?

L’imagerie de première intention des DCF est l’IRM. En effet, pour rechercher les anomalies subtiles des DCF, une forte résolution en contraste est nécessaire. Dans ce même esprit d’améliorer le contraste et le rapport signal sur bruit, l’utilisation d’IRM à haut champ magnétique est utile pour les DCF. Il a été montré que l’IRM à 3 Teslas (3T) permettait une meilleure détection des DCF qu’à 1,5 T[49]. L’IRM à 7T semble prometteuse pour améliorer encore la détection[50–53].

Le scanner garde une place dans certains cas d’épilepsie, notamment pour rechercher des calcifications cérébrales[5]. Dans le cas précis des DCF, son apport est très limité, en dehors des cas de repérage pré-opératoire avant EEG intracrânien.

L’IRM encéphalique pour épilepsie étant un examen relativement long (de l’ordre de 30 minutes), une sédation sera souvent nécessaire pour les enfants jeunes (moins de 5 ans) ou présentant des troubles cognitifs les empêchant de rester immobiles. Celle-ci sera réalisée par pentobarbital intra-rectal pour les enfants de moins de 5 ans (2 cc/kg), ou par anesthésie générale dans certains centres, ou chez les enfants agités plus grands.

L’évaluation de l’apport des différentes techniques d’IRM dans la littérature est rendue difficile par l’hétérogénéité des études : adultes ou enfants, visibilité ou non de la DCF sur l’imagerie morphologique, confirmation de la localisation de la DCF par EEG, staff d’épileptologie ou chirurgie. Ce sera un des intérêts de la présente thèse.

En cas d’échec de l’IRM à délimiter clairement la DCF en cohérence avec les données électro-cliniques, le recours aux examens de médecine nucléaire sera licite.

III.2 IRM morphologique : protocole et sémiologie

III.2.1 Protocole de base : HARNESS

Le protocole de base recommandé par le groupe imagerie de l'ILAE sous le nom de HARNESS (harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences)[54] ne comprend qu'une séquence 3D pondérée en T1, une séquence 3D FLAIR et une séquence pondérée T2 écho de spin dans le plan coronal. Sont proposées en option une séquence de susceptibilité magnétique (ou à défaut T2 écho de gradient) et une séquence T1 avec injection. Les auteurs de cette recommandation reconnaissent que cela ne constitue qu'une base indispensable, et que des images complémentaires que nous détaillerons par la suite sont utiles pour améliorer la sensibilité de détection.

III.2.1.1 Séquence 3D T1

L'objectif de la séquence T1 est une analyse de la morphologie corticale et de la différenciation entre la substance blanche et la substance grise.

La séquence 3D T1 écho de gradient isotropique avec une résolution millimétrique est nécessaire pour permettre une bonne analyse corticale[54]. En effet, il sera nécessaire de pouvoir analyser les gyri corticaux dans différents plans pour objectiver une éventuelle dysmorphie, sans qu'il soit possible à l'avance de déterminer quels plans seront optimaux selon les cas. Des coupes fines sont nécessaires pour rechercher de petites anomalies de la différenciation substance grise – substance blanche ; ainsi, les reconstructions 2D coupe épaisses d'une séquence 3D ne doivent pas être utilisées pour l'analyse.

La séquence 3D doit être optimisée pour obtenir la meilleure résolution spatiale avec le meilleur rapport contraste sur bruit possible (figure III.2.1.1.a). Des séquences rapides seront généralement insuffisantes, même si elles seront utiles chez les enfants agités. Une

saturation du signal artériel avant l'acquisition est utile pour ne pas être gêné par un hypersignal T1 vasculaire dans les sillons corticaux par effet d'entrée de coupe. Des optimisations plus poussées de cette séquence seront traitées plus loin (III.2.2).

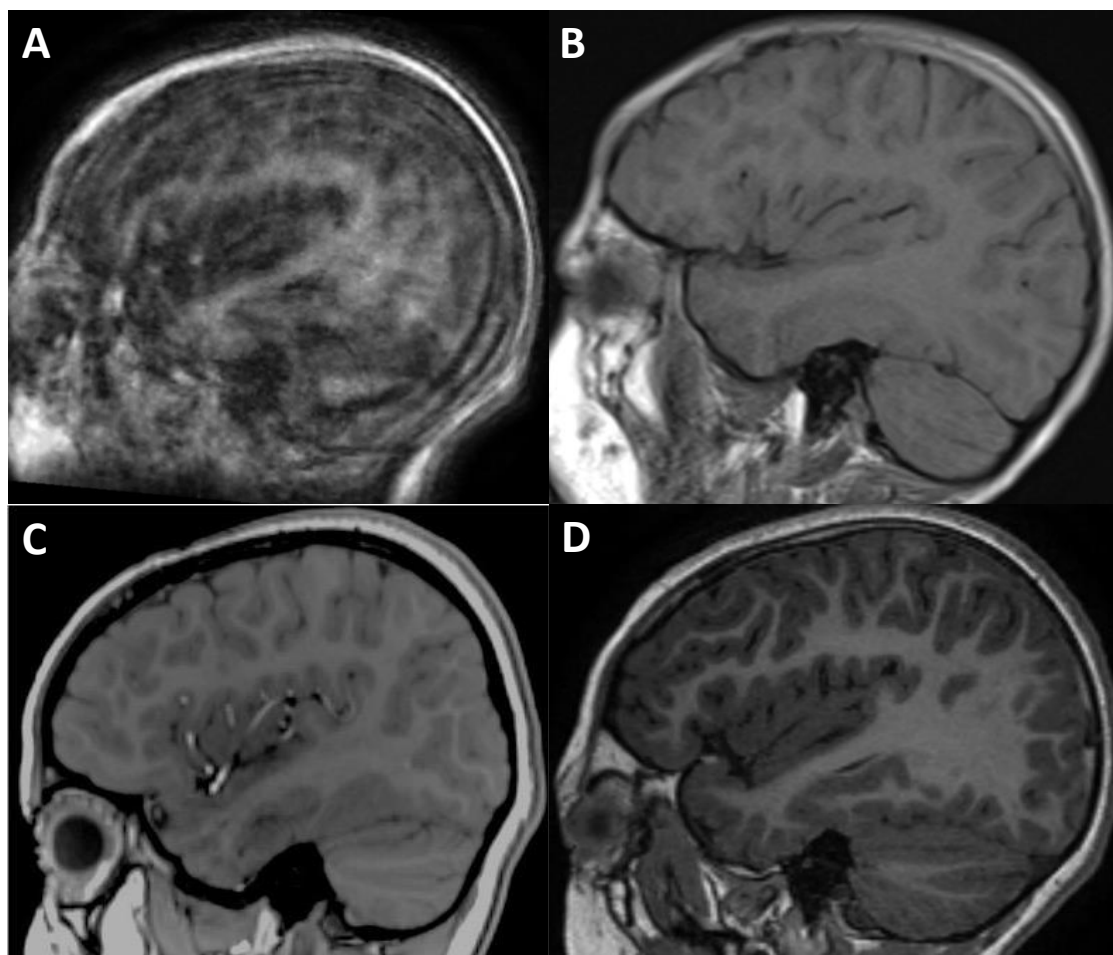


Figure III.2.1.1.a : Importance de l'optimisation du 3D T1.

Sur ces images en sagittal sur l'insula, seule l'image D offre une possibilité d'analyse satisfaisante, les autres images présentant trop d'artéfacts de mouvement (A), une épaisseur de coupe trop importante (B), un hypersignal vasculaire dans la vallée sylvienne (C).

Sur le 3D T1, plusieurs signes sont recherchés pour une DCF (figure III.2.1.1.b)[54–57]:

- Une dysmorphie d'un gyrus cortical, qui peut être épaissi, ou présenter une morphologie trop asymétrique par rapport au côté opposé. Certaines morphologies spécifiques de sillons ont été rapportées dans les DCF du sillon central, notamment la forme de bouton « power » (power button sign)[58].
- Une dédifférenciation substance blanche – substance grise, sous la forme d'un flou de leur interface.

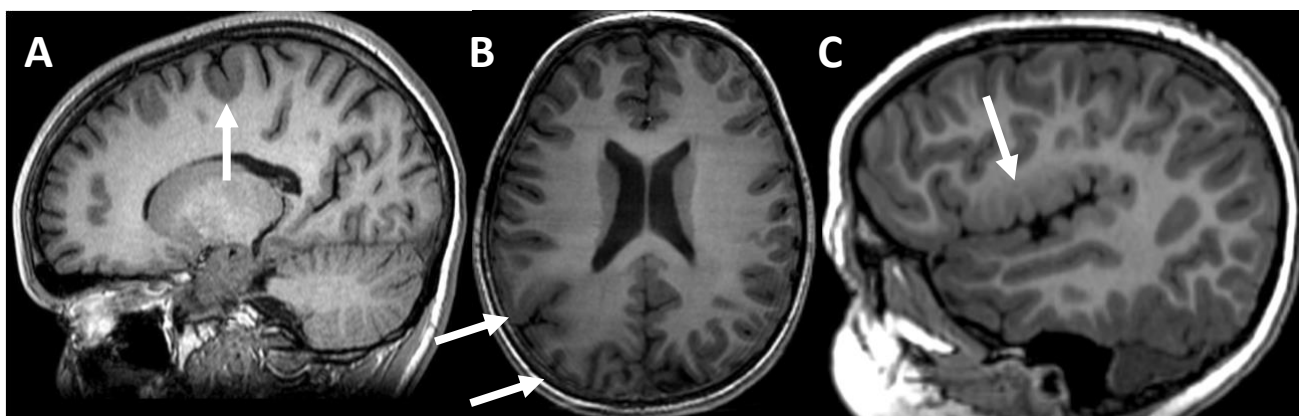


Figure III.2.1.1.b : les signes de DCF en T1

A : Épaississement d'un gyrus cortical. B : Dysmorphie d'un gyrus cortical. C : Flou de l'interface substance grise – substance blanche.

III.2.1.2 Séquence 3D FLAIR

L'objectif de la séquence est d'analyser le signal du cortex et de la substance blanche, ainsi que la netteté de leur interface. Elle commence à être intéressante à partir de l'âge de 1 an. Avant, la faible myélinisation sous-corticale rend l'analyse de la séquence FLAIR peu interprétable et des acquisitions 2D T2 dans 2 plans seront préférées.

Comme pour le T1, l'acquisition 3D isotropique avec une résolution millimétrique est préférable pour examiner les régions suspectes d'anomalie dans différents plans[54]. Si la séquence 3D n'est pas de qualité suffisante, il faudra réaliser 2 plans en 2D, de préférence en axial et coronal. En effet, une anomalie vue sur un plan doit absolument être retrouvée dans un plan orthogonal afin de s'assurer que l'image vue ne correspond pas à un volume partiel (figure III.2.1.2.a).

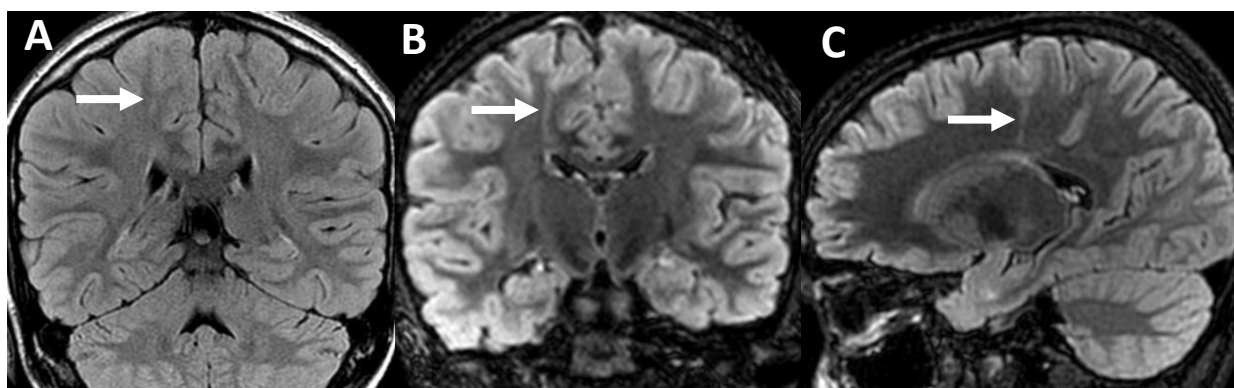


Figure III.2.1.2.a : Intérêt du 3D FLAIR.

L'hypersignal FLAIR linéaire entre cortex et ventricule, à peine visible en FLAIR 2D coronal (A), est beaucoup plus facilement vu en se mettant dans le plan coronal oblique correspondant (B) et confirmé en l'observant dans un autre plan, ici sagittal (C).

Sur le 3D FLAIR, les signes recherchés pour une DCF sont (figure III.2.1.1.b)[54–57]:

- Une dédifférenciation substance blanche – substance grise, sous la forme d’un flou de leur interface (de même qu’en T1).
- Un hypersignal triangulaire ou linéaire de la substance blanche sous-jacente, allant du cortex pathologique en direction de la zone germinative en périventriculaire, appelé « transmante sign ».
- Une anomalie de signal plus étendue de la substance blanche sous corticale, mal limitée, sous la forme d’un discret hypersignal évoquant une anomalie de myélinisation. Cette anomalie est surtout visible en comparaison au côté opposé.

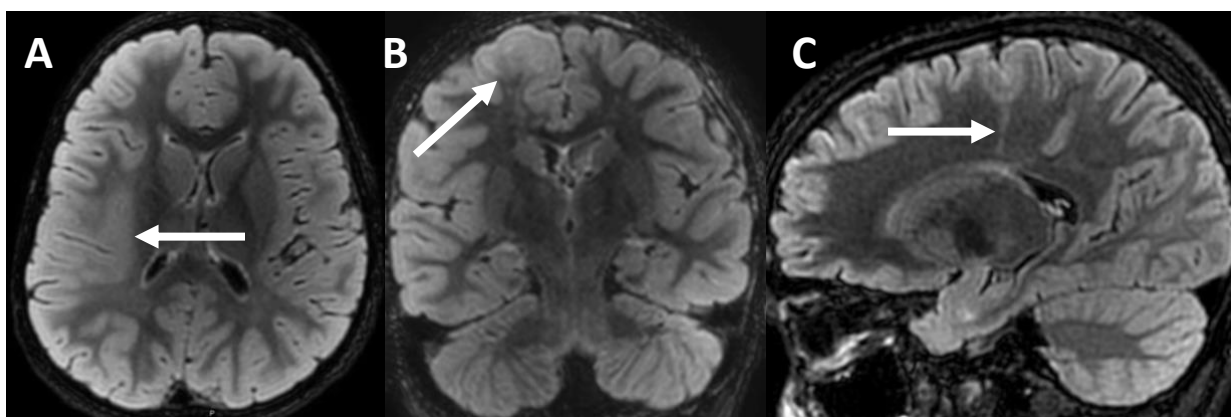


Figure III.2.1.1.b : les signes de DCF en FLAIR

A : Flou de l'interface substance blanche – substance grise. B : hypersignal asymétrique de la substance blanche sous-corticale. C : Transmante sign.

III.2.1.3 Séquence 2D T2 écho de spin en plan coronal

Cette séquence est réalisée non seulement pour l'analyse des hippocampes, mais aussi en complément de la séquence FLAIR. Chez les jeunes enfants (moins de 1 an, voire moins de 4 ans), elle sera très utilement complétée par une acquisition dans le plan axial. L'acquisition se fait en écho de spin (et non écho de gradient) pour offrir un bon contraste entre cortex et substance blanche[54]. De même, elle est préférentiellement faite en 2D et non en 3D car les séquences 3D actuelles offrent un moins bon contraste. L'acquisition 2D doit être faite dans le plan de l'hippocampe, sans espace inter-coupe, avec une haute résolution (0,4x0,4x2 mm par exemple)[54].

On recherche sur ces images :

- Des signes similaires à ceux observés en FLAIR (flou de l'interface blanc/gris, anomalie de signal de la substance blanche, transmantle sign).
- Une anomalie de gyration temporale, notamment de l'hippocampe.
- Une sclérose hippocampique (sclérose mésiale), le plus souvent associée à une DCF chez l'enfant.

III.2.1.4 Séquence de susceptibilité magnétique

La séquence de susceptibilité magnétique permet de rechercher des régions où se présentent des inhomogénéités locales du champ magnétique, liées principalement à du sang (sous forme d'hémosidérine), des calcifications ou des dépôts métalliques[54]. Son rôle est similaire à une acquisition pondérée en T2 écho de gradient (T2*), mais elle présente une plus grande sensibilité.

Dans le cadre des épilepsies focales et des DCF, elle sert principalement à rechercher un diagnostic différentiel[59], le cavernome, qui présentera un hyposignal franc sur cette séquence. La DCF n'est le plus

souvent pas visible sur ces images, sauf si elle présente des calcifications (mais elle sera alors visible sans difficulté sur les autres séquences).

III.2.1.5 Séquence T1 après injection de gadolinium

La séquence T1 après injection de produit de contraste gadoliné ne présente pas d'intérêt en soi dans l'imagerie des DCF, puisque celles-ci ne se rehaussent pas après injection. Elle est utile dans le cadre d'un bilan d'épilepsie focale quand une anomalie est suspecte d'être une tumeur épileptogène[54]. Ainsi, lors de la découverte d'une anomalie sur une première IRM, l'injection est recommandée pour éliminer une prise de contraste.

III.2.2 Séquences morphologiques avancées

La modification des séquences morphologiques classiques peut permettre d'améliorer la détection des signes de DCF. Ces techniques peuvent se baser sur des séquences T1 (pour optimiser l'analyse de l'interface blanc/gris) ou sur des séquences T2 (pour optimiser la détection d'anomalies de la substance blanche).

III.2.2.1 Séquences basées sur un contraste T1

L'utilisation de temps d'inversion (TI) dédiés permet d'obtenir de nouvelles informations en utilisant une séquence T1.

La séquence MP2RAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo with two inversion times) génère deux images à deux TI différents à partir d'une séquence 3D T1 écho de gradient classique (MPRAGE, Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo)[60]. La combinaison de ces 2 images permet d'obtenir une image pondérée T1 avec un champ magnétique plus homogène et libre de l'influence de la densité protonique et du T2. Ces caractéristiques permettent d'analyser avec plus de précision le ruban cortical et l'interface gris/blanc[53,55,60]. Cette séquence était initialement développée pour des images à 7T, mais semble aussi intéressante à 3T.

Pour la séquence 3D-EDGE (Edge-enhancing Gradient Echo), en partant d'une séquence T1 écho de gradient, l'ajout d'un TI à 442 ms (à 3T) permet de délimiter l'interface substance blanche – substance grise[61]. En effet, à ce temps d'inversion, le signal de la substance grise et celui de la substance blanche ont la même valeur, mais avec des signes opposés. En conséquence, les voxels contenant de la substance grise et de la substance blanche auront un signal nul, visible sous la forme d'un vide de signal linéaire à l'interface blanc/gris, tandis que les voxel de substance grise ou de substance blanche auront un signal proche. Dans le cas des DCF, le vide de signal de l'interface peut être élargi (équivalent du flou de différenciation) ou bien s'étendre en direction du ventricule (équivalent du transmantle sign) (figure III.2.2.1)[55,61].

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Figure III.2.2.1 : Principe et exemple du 3D EDGE.

Les deux images de gauche montrent le principe de la séquence, avec le choix d'un temps d'inversion où substance grise et blanche ont des valeurs égales mais de signe opposé, permettant de mettre en évidence leur interface par un hyposignal sur les voxels mixtes.

Les images A et B sont celles d'une DCF à peine visible par un minime flou en T1 (A), plus évidente en 3D EDGE (B) par élargissement en hyposignal de l'interface.

Les images C et D sont celles d'une DCF non vue en T1 classique, avec un discret flou sur la séquence MP2RAGE (C), et un net élargissement de l'interface en hyposignal en 3D EDGE.

Figure adaptée depuis Middlebrooks et al, Neuroimage Clinical 2020[61].

III.2.2.2 Séquences basées sur un contraste T2

Les modifications de séquences T2 dans le cadre des DCF reposent surtout sur une modification du signal de la substance blanche.

La séquence en double inversion-récupération (DIR) repose sur une séquence T2 écho de spin, à laquelle sont ajoutés deux temps d'inversion : l'un pour supprimer le signal de l'eau (2669 ms à 1.5T et 3023 ms à 3T, comme en FLAIR), l'autre pour supprimer le signal de la substance blanche (445 ms à 1.5T, 531 ms à 3T). La substance blanche se trouve ainsi en franc hyposignal, permettant de mieux détecter des hypersignaux subtils à l'interface substance blanche – substance grise ou encore un transmantle sign (figure III.2.2.2.a)[62,63].

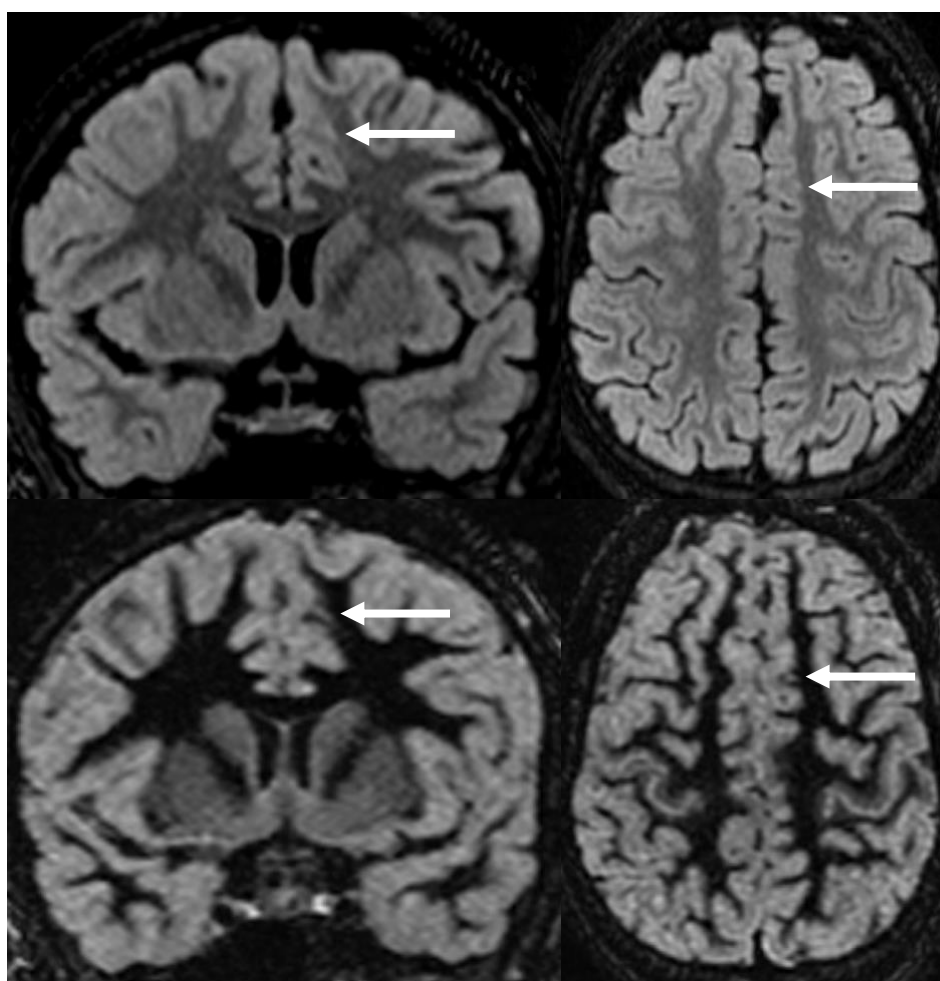


Figure III.2.2.2 a : Intérêt de la séquence DIR

La visualisation du transmantle sign est facilitée par la suppression du signal de la substance blanche sur la séquence DIR (ligne du bas) en comparaison à la séquence FLAIR (ligne du haut).

La séquence FLAWS (Fluid and White Matter Suppression) supprime aussi le signal de l'eau et de la substance blanche par des temps d'inversion adaptés, mais en se basant sur une séquence T1 MPRAGE. L'image obtenue présente alors un contraste type T2, avec un franc hyposignal du liquide cérébro-spinal, de la substance blanche, et en comparaison un relatif hypersignal de la substance grise (figure III.2.2.2.b). Cette séquence serait plus sensible que la séquence DIR pour détecter les anomalies de signal dans la substance blanche[64].

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Figure III.2.2.2 b : Intérêt de la séquence FLAWS

Images de la séquence FLAWS avec inversion du signal de la substance blanche (G), de l'eau (H) et image reconstruite combinant les deux (I), montrant bien l'épaississement de l'interface substance blanche - substance grise et le transmantle sign.

Figure adaptée depuis Urbach *et al*, *Neuroradiology* 2022[55].

III.2.3 Post-traitement des séquences morphologiques

Le post-traitement informatisé des IRM permet d'améliorer la détection des DCF avec différentes approches, la plupart basées sur les images T1, d'autres sur des séquences FLAIR. Il consiste à comparer l'IRM d'un patient à une cohorte de témoins sains.

La première étape de ces traitements est la normalisation, qui consiste à déformer spatialement l'image 3D du patient pour la faire correspondre à un modèle de cerveau (template, le plus souvent celui du Montreal Neurological Institute, MNI). Une fois recalées sur ce modèle, les images des patients et des témoins pourront être comparées. L'analyse

passé également par une phase de segmentation de la substance grise, blanche et du liquide cérébro-spinal[65,66].

Le traitement par voxel-based morphometry (VBM) est ensuite le plus classiquement utilisé, via le logiciel Matlab. Après une phase de lissage des images pour diminuer la variabilité inter-individuelle, il permet de comparer voxel par voxel le patient avec le groupe de témoins en réalisant de multiples tests statistiques. Dans les DCF, son but principal est de comparer le volume et la densité de substance grise, qui apparaissent le plus souvent augmentés localement[65,67]. Des outils dérivés comme le programme MAP (Morphometric Analysis Program) permettent d'obtenir également des comparaisons patient/témoins de l'interface substance blanche – substance grise de façon automatisée[68,69]. Ce traitement informatique peut également être utilisé sur des images FLAIR (aidée pour la segmentation par des images T1 associées), avec des résultats intéressants dans les DCF[70].

Le traitement par surface-based morphometry (SBM), communément basé sur le logiciel Freesurfer, permet une analyse différente de la gyrification cérébrale. Après délimitation de la surface corticale et de la substance blanche, il permet d'étudier l'épaisseur corticale, sa courbure, sa profondeur ou le contraste substance blanche – substance grise, qui peuvent aider à la détection des DCF[57,65].

D'autres techniques de détection d'anomalie de morphologie des sillons permettent de détecter certains DCF, notamment dans la région centrale [71].

L'ensemble de ces outils permettent d'augmenter la sensibilité de détection des DCF à IRM négative, mais gardent une spécificité imparfaite, avec de faux positifs, justifiant leur utilisation guidée par les données cliniques, EEG et d'IRM multimodale[67].

III.3 IRM de perfusion

III.3.1 IRM de perfusion par Arterial Spin Labeling

L'IRM de perfusion par Arterial Spin Labeling (ASL) est une technique d'imagerie de perfusion, durant environ 4 minutes, ne nécessitant pas d'injection de produit de contraste. Elle repose en effet sur un marquage des protons sanguins au niveau cervical par une impulsion de radiofréquence, suivie d'une acquisition encéphalique permettant de quantifier de débit sanguin par voxel, en millilitres par minute par 100g de tissu[72]. Ses résultats sont proches de ceux de la tomographie par émission de positons à l'eau marqué par l'oxygène 15[73].

Dans les DCF (ou d'autres malformations de développement cortical), elle permet de détecter à la phase ictale ou post-ictale immédiate un hyperdébit de la zone épileptogène[74–76], plus ou moins étendu aux régions adjacentes[4]. En inter-ictal, les DCF présentent habituellement un hypodébit localisé[74–82], dont la détection semble améliorée par les techniques quantitatives recherchant une asymétrie ou une différence par rapport à des témoins[83]. L'analyse de la cartographie du débit sanguin superposée sur les images T1 sensibilise la détection des anomalies de perfusion focales (figure III.3.1).

La perfusion ASL semble utile dans les DCF sans anomalie sur les séquences morphologiques[83], même si les cas de DCF de l'enfant à IRM négative confirmées par chirurgie sont à ce jour peu publiés[80]. Ce sera un des enjeux de cette thèse.

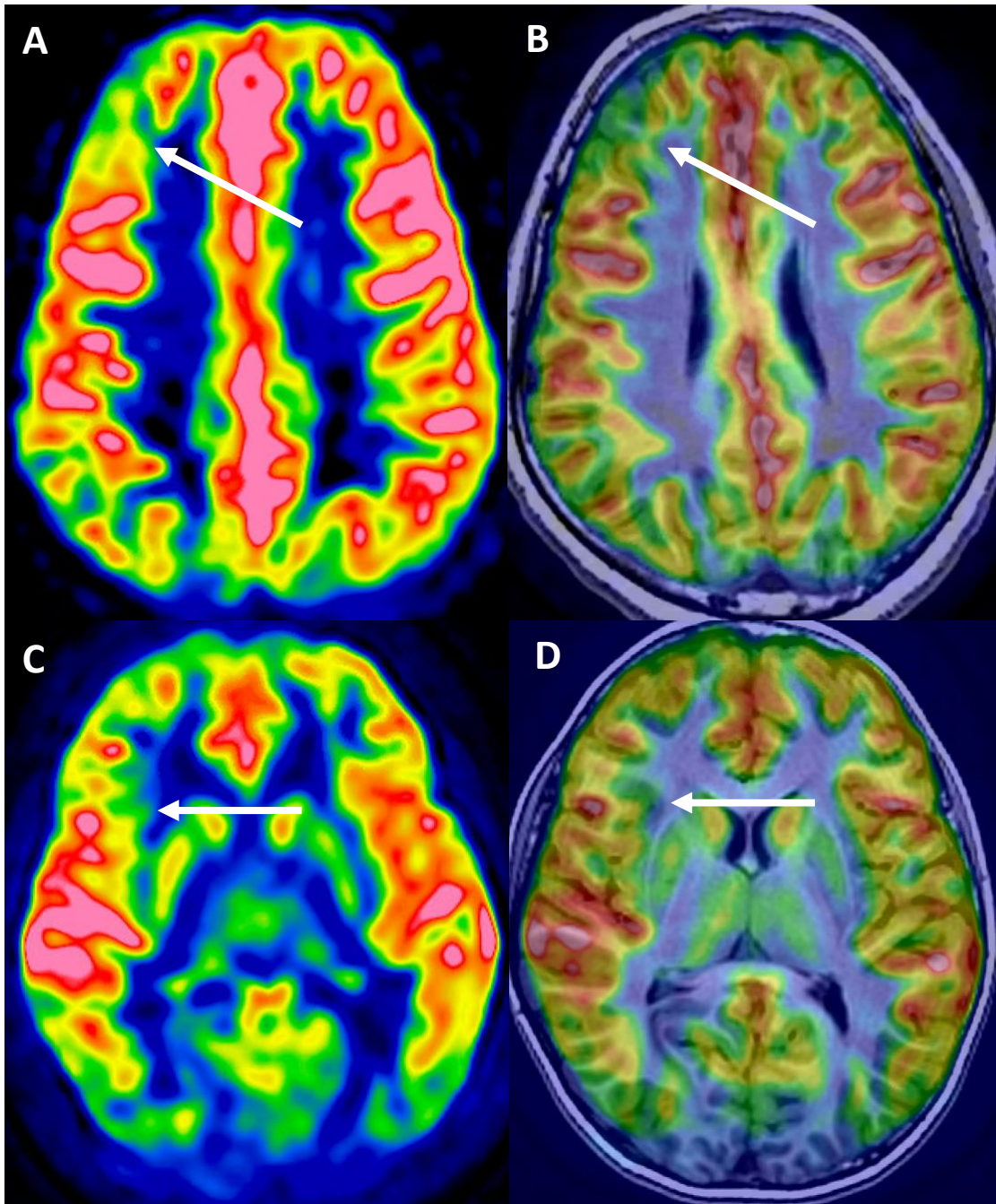


Figure III.3.1 : Intérêt de la perfusion ASL interictale.

La DCF est visible sous la forme d'un foyer d'hypoperfusion interictal, qui peut être visible sur la carte de débit sanguin (A, dans une moindre mesure C), ou bien être plus facilement détectée en superposant la carte de débit sur l'image T1, permettant de voir un gyrus hypoperfusé (B, et surtout D).

III.3.2 IRM de perfusion avec injection

L'IRM de perfusion par effet de susceptibilité dynamique après injection de produit de contraste (DSC : dynamic susceptibility contrast) montre des résultats similaires à l'ASL chez l'adulte: une augmentation du débit et du volume sanguin en péri-ictal, et une diminution en inter-ictal[84]. Elle est cependant très nettement moins utilisée et étudiée, notamment en pédiatrie, car elle nécessite l'injection de produit de contraste à haut débit.

Le scanner de perfusion a également été étudié avec des résultats similaires[85]. Son utilisation en pédiatrie n'apparaît pas licite dans le contexte, en raison de son caractère très irradiant.

III.4 IRM de diffusion

L'IRM de diffusion permet d'étudier les mouvements spontanés des molécules d'eau à l'échelle microscopique. Lorsque de multiples directions de diffusion sont étudiées, l'analyse dite en tenseur de diffusion permet d'obtenir plusieurs caractéristiques du tissu d'intérêt : la diffusivité moyenne (MD, la taille du déplacement des molécules d'eau) et ses composantes longitudinale et radiale, ainsi que la fraction d'anisotropie (FA, à quel point la diffusion des molécules d'eau est orientée (anisotrope) dans le voxel). Ces mesures peuvent être modifiées en cas d'altération de la microstructure cérébrale, notamment dans la substance blanche.

Dans les DCF, la FA tend à diminuer et la MD à augmenter[66,86–88], probablement par désorganisation des faisceaux de substance blanche qui participent en grande partie à l'anisotropie cérébrale à l'état physiologique. L'analyse statistique de ces marqueurs en comparaison aux valeurs de témoins sains aide à la détection des DCF, même si l'analyse visuelle est moins performante[87]. Des modèles de diffusion plus complexes étudiant différentes échelles des mouvements d'eau semblent avoir des résultats plus prometteurs[66,89]. Des altérations des valeurs de diffusivité à distance de la DCF sont également rapportées dans le cadre des altérations globales des réseaux cérébraux. L'extension de ces anomalies peut rendre difficile l'interprétation des résultats pour différencier la SOZ et les anomalies de diffusivité à distance[90]. De plus, chez l'enfant, la progression de la myélinisation va modifier les valeurs de FA et MD, qui doivent donc être analysées avec précaution[91].

III.5 Spectroscopie par IRM

La spectroscopie par IRM permet d'analyser la concentration de plusieurs métabolites cérébraux. Les plus aisément analysés sont le N-acetyl-aspartate (NAA), marqueur du fonctionnement neuronal, la choline, marqueur des membranes cellulaires et la créatine, marqueur de densité cellulaire.

De rares travaux rapportent des résultats de spectroscopie dans les DCF. Certains retrouvent une baisse du rapport NAA/créatine dans la DCF en comparaison au côté opposé[92-94], tandis que d'autres trouvent un rapport abaissé par rapport aux témoins dans la DCF aussi bien que du côté opposé d'apparence normale[95]. Elle n'est en pratique pas utilisée pour la détection des DCF.

III.6 IRM fonctionnelle

III.6.1 IRMf-EEG

L'IRM fonctionnelle couplée à l'EEG (IRMf-EEG) consiste à réaliser une séquence d'IRMf en BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) à l'état de repos et dans le même temps un EEG. La technique cherche ainsi à détecter la zone irritative d'où naissent les événements EEG inter-ictaux[96,97].

La séquence d'IRMf BOLD repose sur l'acquisition d'images répétées de type echo planar (EPI), dont le signal est proche d'un T2*, environ toutes les 2 secondes. Lors de l'activation d'une région cérébrale, l'augmentation de la concentration locale en oxygène par couplage neuro-vasculaire entraîne une faible augmentation du signal (effet BOLD). En IRMf-EEG, on cherche à localiser les voxels dans lesquels le signal BOLD augmente significativement lors d'un événement inter-ictal détecté à l'EEG, par traitement statistique à l'aide d'un logiciel de type SPM (Statistical Parametric Mapping).

L'acquisition de l'EEG dans l'IRM nécessite du matériel spécifique compatible avec le champ magnétique, synchronisé temporellement avec les acquisitions IRM et du personnel formé pour son installation (figure III.6.1). De plus, l'analyse de l'EEG n'est rendue possible qu'après suppression des artéfacts liés aux ondes de radiofréquence de l'IRM[96,98]. En plus de ces considérations techniques, le patient doit être compatible avec la réalisation de l'IRMf-EEG : présence de pointes inter-ictales suffisamment fréquentes à l'EEG, capacité à rester immobile (séquence très sensible au mouvement).

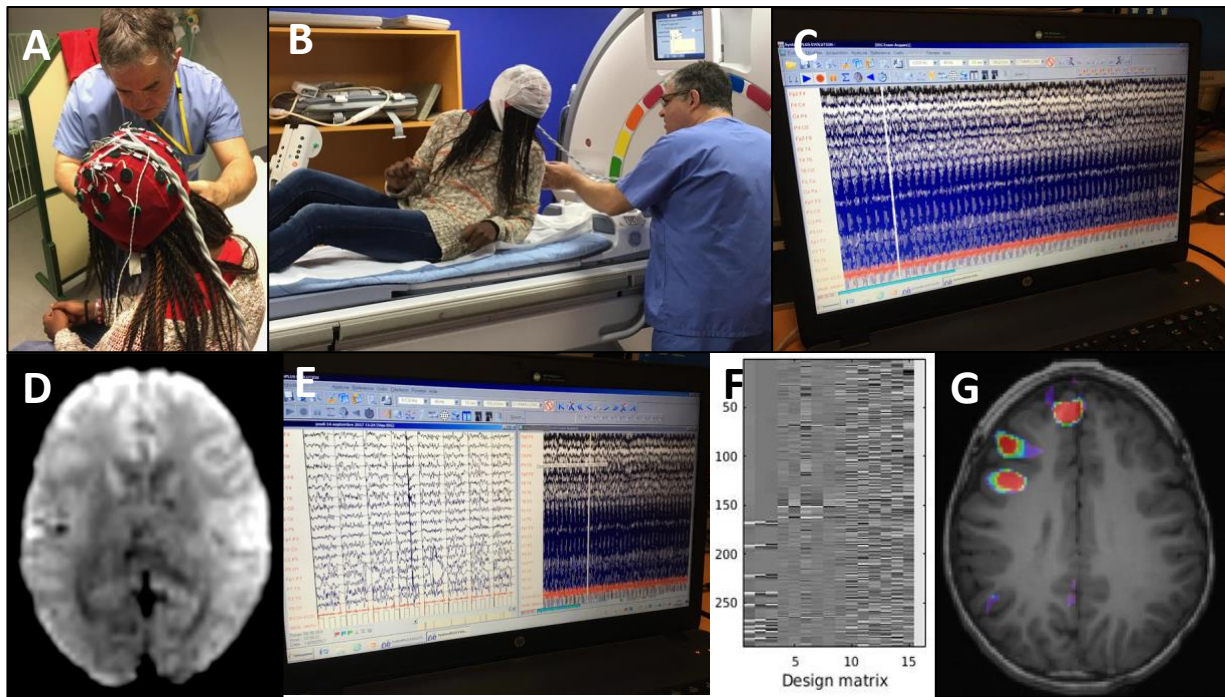


Figure III.6.1 : Les étapes de réalisation d'une IRMf-EEG.

A : Installation du casque EEG. B : Installation de la patiente et du matériel dans l'IRM. C : Acquisition de l'EEG, artéfactée par les séquences IRM. D : acquisition de la séquence BOLD pendant 10 minutes. E : Logiciel de débruitage de l'EEG. F : Implémentation des anomalies EEG comme évènements dans le paradigme d'IRMf. G : Obtention d'une carte statistique des zones activées lors des évènements EEG.

Les études publiées sur les DCF chez l'adulte montrent des résultats intéressants mais qui restent imparfaits pour localiser les DCF, avec une efficacité variant avec les types de post-traitement des données[96,99]. Les études chez l'enfant sont plus rares[100–102], avec très peu de données avec confirmation chirurgicale (9 patients, dont seulement 2 à IRM normale)[103]. Dans cette dernière étude, Centeno *et al* ne localisaient la DCF que dans 2 cas sur 9, qui avaient une IRM morphologique anormale.

L'étude de l'efficacité de détection de cette technique chez les enfants porteurs d'une DCF non visible à l'IRM constitue une partie de la présente thèse.

III.6.2 IRMf de repos

L'IRMf de repos consiste à réaliser une séquence BOLD sans réaliser de tâche particulière ni analyser d'événement électrique. En pratique, les images obtenues lors d'une IRMf-EEG peuvent être utilisées sans les données d'EEG. L'analyse repose ensuite sur l'observation statistique des fluctuations spontanées du signal BOLD, à la recherche de corrélations entre les variations de signal de différents voxels. L'hypothèse est que des voxels dont le signal BOLD varie de façon synchronisée correspondent à des zones cérébrales fonctionnellement connectées, qu'elles soient géographiquement proches ou éloignées. Deux types d'analyse sont ensuite possibles : l'analyse en composante indépendante et l'analyse de variables reflétant les fluctuations à l'échelle locale.

L'analyse en composante indépendante (ICA) consiste à calculer de multiples cartes statistiques indépendantes, regroupant chacune des régions cérébrales aux variations de signal BOLD synchrones (ou du moins fortement corrélées). Parmi ces cartes, certaines correspondent à des réseaux physiologiques connus (réseau par défaut, réseau moteur, réseau de l'attention...), des réseaux atypiques, ou du bruit ; enfin, chez les patients épileptiques, certains réseaux peuvent correspondre à la SOZ (figure III.6.2.a). Plusieurs critères demandant une expérience de la technique sont alors utilisés pour identifier un réseau correspondant à la SOZ (localisation, forme, fréquence des oscillations...)[104]. Les études publiées chez l'adulte ont montré une bonne efficacité pour localiser la SOZ[105]. La seule cohorte pédiatrique publiée montrait que la reconnaissance de ces réseaux de SOZ était fortement corrélée à l'EEG intracrânien et aidait à la planification préchirurgicale[104,106]. Cette technique paraît pour l'heure d'application limitée par la subjectivité du choix du réseau d'intérêt, dépendant de l'expérience de l'utilisateur.

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Figure III.6.2.a : Analyse en composante indépendante

Visualisation d'une composante inhabituelle, attribuée à l'épilepsie, chez un patient porteur d'une sclérose temporale méssiale droite (rouge : hyperactivité, bleu : hypoactivité). Le pôle temporal droit paraît le plus impliqué, mais des zones à distance apparaissent également.

Figure adaptée depuis Boerwinkle et al, *Brain connectivity* 2017[106].

Les fluctuations locales du signal BOLD peuvent être étudiées grâce à différentes variables, dont l'homogénéité régionale (ReHo), l'amplitude des fluctuations de basse fréquence (ALFF) et le degré de centralité (DC).

L'homogénéité régionale correspond à la valeur de corrélation entre les fluctuations du signal d'un voxel et de ces 26 voisins ; son élévation fait supposer une plus grande synchronisation de l'activité cérébrale à l'échelle locale[107]. L'ALFF rend compte de l'amplitude des fluctuations du signal BOLD dans chaque voxel[108]. Le degré de centralité correspond au nombre de connexions directes d'un voxel avec tous les autres voxels du cerveau (connexions définies par un coefficient de corrélation élevé)[109].

Les modifications de ces variables dans les DCF sont inconstantes dans la littérature. Certaines études chez l'adulte rapportent une élévation de la ReHo et de l'ALFF dans les DCF (figure III.6.2.b)[110,111], tandis que d'autres ne trouvent qu'une augmentation de l'ALFF sans modification de la ReHo[112]. Les modifications de degré de centralité ne sont pas rapportées. Une partie de cette thèse est consacrée aux modifications de ces paramètres dans les DCF IRM-négative de l'enfant.

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Figure III.6.2.b : Utilisation de l'ALFF et de la ReHo

Augmentation de l'ALFF fractionnelle (A), de l'ALFF (B) et de la ReHo (C) dans une DCF occipitale gauche.

Figure adaptée depuis Chen *et al*, *PlosOne* 2017[111].

III.7 Imagerie nucléaire

III.7.1 TEP-FDG

Malgré son caractère irradiant, la médecine nucléaire garde une place importante dans l'imagerie des DCF de l'enfant, en particulier quand l'IRM est normale. Elle repose principalement sur la tomographie par émission de positons au fluoro-desoxy-glucose (TEP-FDG)[113].

Cette technique repose sur l'injection de FDG marqué au fluor-18, qui sera capté mais non métabolisé par les cellules cérébrales[114]. Ainsi, les zones les plus actives métaboliquement présenteront une radioactivité plus importante que les autres, qui sera détectée par la caméra TEP. Pour autoriser un repérage anatomique précis et une correction de l'atténuation des radiations, l'acquisition TEP est couplée à une imagerie anatomique, le plus souvent en scanner (TEP-scanner), ou plus récemment en IRM (TEP-IRM). Sa réalisation est relativement longue puisque l'ensemble du processus prend au moins une heure, pour une acquisition des images d'environ 30 minutes (figure III.7.1.a)[113].

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Figure III.7.1.a : Protocole de réalisation d'une TEP-FDG pour le bilan d'une épilepsie de l'enfant. Figure adaptée depuis Tian et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021[113].

Les DCF présentent habituellement un hypométabolisme sur la TEP-FDG, très utile à leur détection et à leur délimitation quand l'IRM est normale (figure III.7.1.b)[82,115–117]. Son utilisation en pré-opératoire permet d'améliorer le pronostic post-opératoire des patients porteurs de DCF à IRM négative[118,119]. Comme pour l'IRM, la TEP-FDG doit être analysée en combinaison avec les données électro-cliniques et co-registrée à l'IRM pour améliorer sa pertinence[120]. L'idéal est d'utiliser de façon simultanée la TEP-FDG et l'IRM dans une TEP-IRM, ce qui permet d'améliorer le taux de détection[121]. Les anomalies en TEP et IRM peuvent cependant être discordantes, notamment dans le lobe temporal où l'hypométabolisme peut être plus étendu que l'anomalie vue en IRM[122].

Le plus souvent la zone d'hypométabolisme en TEP-FDG correspond à la zone d'hypodébit en perfusion ASL[76,82]. Cet aspect dans les DCF à IRM négative est une des questions de cette thèse.

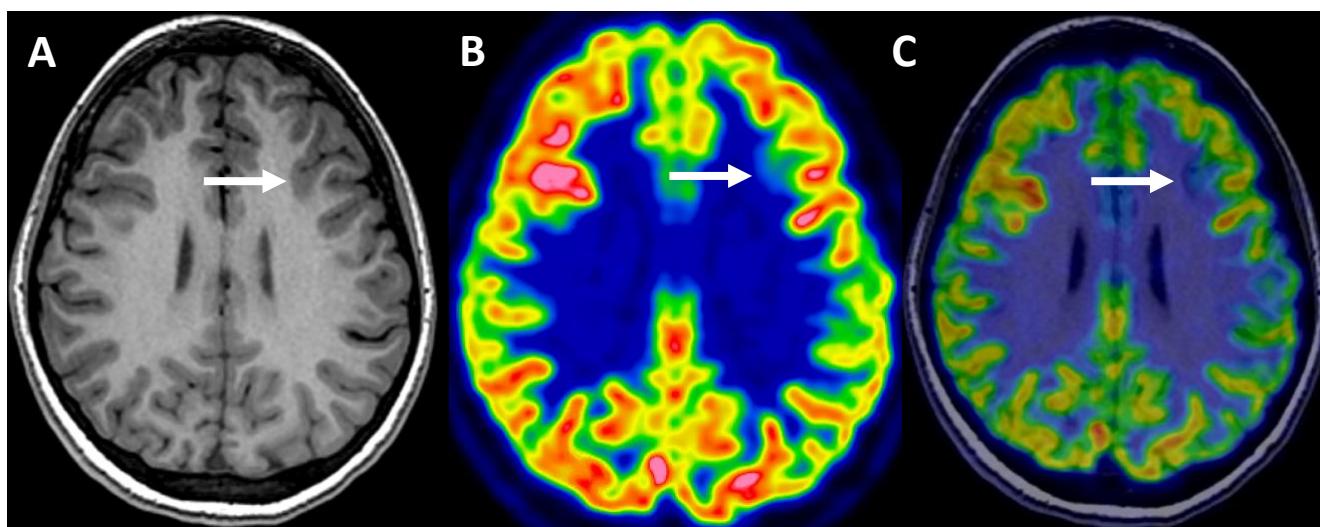


Figure III.7.1.b : Intérêt de la TEP-FDG interictale.

La DCF est visible sous la forme d'un foyer d'hypométabolisme, qui peut être visible sur la cartographie (B), ou bien être plus facilement détectée en superposant la carte sur l'image T1, permettant de voir un gyrus hypométabolique (C).

III.7.2 TEMP ictal

La tomographie par émission monophotonique (TEMP, SPECT en anglais) permet d'analyser la perfusion cérébrale. Sa réalisation repose sur l'injection d'hexaméthylpropylène amino oxyne marquée au technetium 99 (HMPAO-Tc99m) ou d'éthylène cystéine dimère marqué au technetium 99 (ECD-Tc99m). Ces molécules passent la barrière hémato-encéphalique puis restent piégées au niveau cérébral. Ainsi, leur présence lors de l'acquisition des images reflète la perfusion cérébrale au moment de l'injection[123].

Dans le bilan des épilepsies focales, la TEMP permet de localiser l'hyperperfusion causée par une crise épileptique[115]. Il faut pour cela réaliser une première acquisition avec injection du marqueur en dehors d'une crise, puis une seconde acquisition avec injection dès le début d'une crise. L'injection du marqueur doit être réalisée dans les trente premières secondes de la crise pour avoir une spécificité optimale[115], sinon les anomalies suivent la propagation de la crise épileptique. L'analyse est ensuite réalisée en soustrayant la perfusion au repos à la perfusion ictale, puis en superposant les images sur celles de l'IRM : cette analyse est appelée SISCOP (subtraction ictal SPECT co-registered with MRI) (figure III.7.2).

Les résultats dans la détection des DCF sont proches de ceux de la TEP-FDG[116,117,119,124], avec une organisation plus lourde (besoin d'attendre une crise et d'injecter très rapidement), ce qui limite actuellement fortement son utilisation par rapport à la TEP-FDG.

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Figure III.7.2 : Exemple de TEMP ictal

Foyer d'hyperperfusion apparaissant lors de la crise en fronto-operculaire droit (2^e ligne), mieux délimité sur l'image de soustraction (SISCOM, 3^e ligne). Figure issue de <https://radiologykey.com>[125].

III.8 Plusieurs dysplasies, plusieurs imageries

Biens que regroupées sous la même appellation, les différents sous-types de dysplasie présentent des caractéristiques d'imagerie différente en rapport avec leur substrat anatomopathologique.

Les DCF de type II sont les mieux documentées et les mieux visibles en IRM (figure III.8), même si elles restent non visibles entre 15 et 40% des cas[56,119]. Les signes classiques d'épaississement cortical, de flou substance blanche – substance grise et le transmante sign (surtout dans les types IIb) y sont classiquement décrits ainsi que des gyri dysmorphiques.

Les DCF de type I présentent des caractéristiques d'imagerie plus subtiles et sont plus souvent non visibles (40% à 3T[119]). On y retrouve le flou substance blanche – substance grise, mais souvent moins marqué et plus étendu, une perte de volume de la substance blanche et un très discret hypersignal FLAIR de la substance blanche[126].

Les DCF de type III sont principalement caractérisées par l'imagerie de la lésion associée (tumorale, vasculaire...).

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Figure III.8 : Comparaison des sensibilités de différentes techniques pour localiser les DCF de type I et de type II.

Pour toutes les modalités sauf le SPECT ictal, la sensibilité est moindre dans les DCF de type I. Figure issue de Jayalakshmi et al. AJNR 2019[119].

Les MOGHE sont le plus souvent visibles en IRM, par des anomalies de signal de la substance blanche, se présentant chez les enfants de moins de 5 ans comme un hypersignal T2 sous-cortical parallèle à la surface du cortex et chez les plus grands comme une diminution de la différenciation substance blanche – substance grise[127,128].

III.9 L'IRM de connectivité dans les dysplasies corticales focales

Les DCF, et plus généralement la présence d'une épilepsie, sont associées à des modifications des réseaux neuronaux. Deux principales approches existent en IRM pour étudier ces réseaux : la connectivité anatomique et la connectivité fonctionnelle.

La connectivité anatomique, basée sur les techniques de diffusion (tenseur de diffusion principalement), cherche à analyser les réseaux de fibres de substance blanche reliant différentes régions cérébrales. Dans les DCF, les altérations peuvent être locales, à distance ou concerner les liaisons thalamo-corticales[129–131].

La connectivité fonctionnelle étudie le fonctionnement simultané de plusieurs zones cérébrales, indépendamment de leurs liens anatomiques. Elle repose sur l'IRMf de repos, en analysant les fluctuations spontanées du signal BOLD, à la recherche de corrélations entre les variations de signal de différents voxels. L'hypothèse est que des voxels dont le signal BOLD varie de façon synchronisée correspondent à des zones cérébrales fonctionnellement connectées, qu'elles soient géographiquement proches ou éloignées.

Comme évoqué plus haut, une analyse en composante indépendante (ICA) permet de regrouper des régions cérébrales aux variations de signal BOLD fortement corrélées. On peut ainsi chercher des modifications des réseaux connus secondaires à l'épilepsie, qui peuvent apparaître plus connectés ou moins connectés que chez les témoins[132].

Une autre approche consiste à mesurer les coefficients de corrélation entre plusieurs régions cérébrales choisies et de comparer les valeurs des patients et des témoins[23]. Cela peut être la région de la DCF, ou encore des régions d'un réseau d'intérêt (réseau du langage, de l'attention...).

Dans la dernière partie de cette thèse, nous avons cherché à étudier de potentielles modifications de connectivité fonctionnelle chez des enfants porteurs de DCF, soit en comparaison à des témoins, soit entre IRM pré-opératoire et post-opératoire.

IV – Article pédagogique :

Comment je fais

le bilan d'une épilepsie focale de l'enfant ?

Dangouloff-Ros V, Levy R, Nahmani S, Grevent D, Roux C-J, Boddaert N
Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle 2021;4:28–35.

Cet article est publié dans le journal pédagogique du Collège des Enseignants de Radiologie de France (CERF) et de la Société Française de Radiologie (SFR).

La rubrique « Comment je fais » s'adresse aux radiologues généraux ou aux radiologues en formation, avec une vocation très pratique. Y sont donc abordés, de façon simplifiée par rapport à l'introduction de cette thèse, le protocole d'imagerie nécessaire et les signes d'imagerie à rechercher pour une DCF ainsi que pour les autres principales étiologies d'épilepsie focale.

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

Élément sous droit, diffusion non autorisée

V – OBJECTIFS DE LA THESE

Puisque la chirurgie est le traitement de référence des DCF avec épilepsie pharmaco-résistante, pouvant guérir ces patients, notre objectif a été d'améliorer les capacités de détection des DCF chez ces enfants pour permettre la chirurgie, en tirant le plus partie possible des techniques disponibles.

Nous avons vu en introduction que les techniques d'imagerie des DCF sont multiples et qu'aucune ne permet seule d'obtenir des performances suffisantes dans la plupart des cas. L'évaluation des sensibilité et spécificité de chaque technique selon la littérature est rendue très complexe par la multiplicité des facteurs rentrant en compte :

- Age des patients : nourrissons, enfants, adultes
- Type d'anomalie : malformation de développement cortical au sens large, DCF (tous les types ou seulement type II), épilepsie focale (mélangeant avec les scléroses mébiales)
- IRM : anomalie visible ou non sur les séquences morphologiques
- Définition de la zone épileptogène : consensus électro-clinique et imagerie, preuve anatomopathologique, disparition des crises après chirurgie.

Nous avons donc choisi de nous concentrer sur les enfants qui nous posaient le plus problème cliniquement, ceux porteurs d'une épilepsie focale pharmaco-résistante causée par une DCF non visible à l'IRM, ou du moins très mal délimitée.

L'objectif principal de cette thèse est donc d'étudier l'apport de plusieurs techniques d'imagerie avancée et de leur combinaison pour mieux détecter les DCF de l'enfant à IRM négative.

Profitant des données rendues disponibles par l'IRMf-EEG, l'objectif secondaire a été de rechercher des modifications de connectivité fonctionnelle chez ces enfants en IRMf de repos en pré et post-opératoire.

VI – COHORTE D'ETUDE

Le but de la thèse étant d'étudier l'apport de plusieurs techniques d'imagerie, nous avons obtenu l'autorisation du comité de protection des personnes (CPP Est 1) pour la création d'une cohorte prospective (notamment pour l'IRMf-EEG).

Les critères d'inclusion prospective des patients étaient :

- Un âge inférieur à 18 ans.
- Une épilepsie focale pharmaco-résistante sur probable DCF.
- Un projet chirurgical sur la base des discussions du staff multidisciplinaire de chirurgie de l'épilepsie (neuropédiatre, neurophysiologiste, neurochirurgien, radiologue).
- Une lésion non vue, mal vue ou mal délimitée à l'IRM.
- La présence d'événement inter-ictaux à l'EEG (pour permettre la réalisation de l'IRMf-EEG).

Après accord des parents et de l'enfant, les patients avaient alors dans le cadre de leur bilan pré-chirurgical une IRM 3T avec EEG dans la machine, acquisition des séquences habituelles (comme le protocole HARNES), d'une perfusion ASL et d'une séquence BOLD à l'état de repos permettant d'une part l'analyse de l'IRMf-EEG, d'autre part l'étude de la connectivité fonctionnelle. La TEP-FDG était réalisée en fonction de la justification électro-clinique.

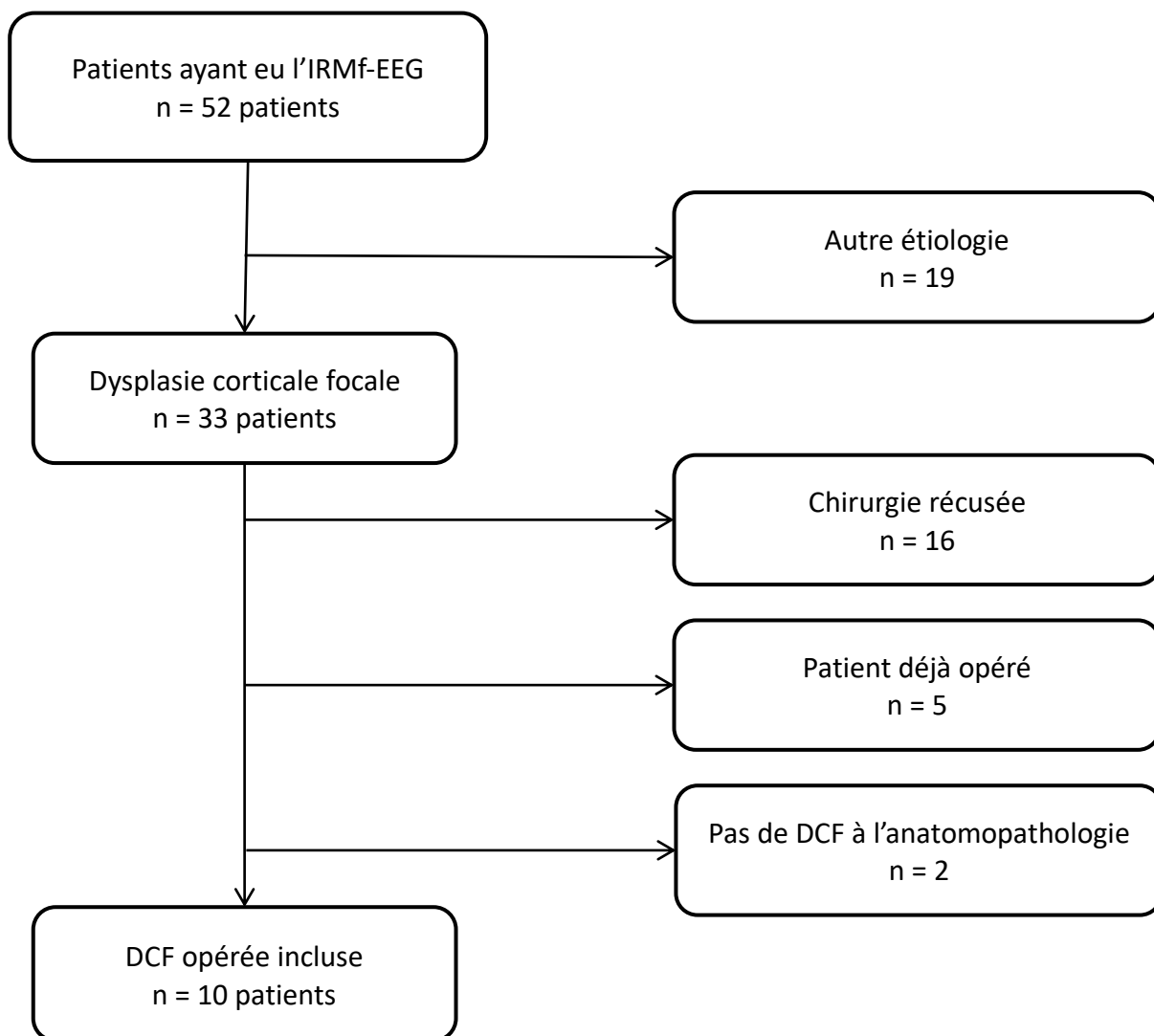
La localisation préchirurgicale de ces DCF étant par définition imprécise, nous avons choisi d'analyser les enfants pour lesquels une preuve anatomopathologique après chirurgie était disponible. La disparition des crises a été analysée, mais n'a pas constitué un critère d'exclusion si les crises persistaient (car cela aurait trop amoindri le nombre de patients).

L'objectif étant de se focaliser sur les DCF à IRM négative sur le bilan initial, nous n'avons pas analysé les enfants qui avaient déjà eu une

chirurgie, pour éviter d'éventuels effets confondants (remaniements en imagerie liés au sang, problèmes de recalage des images).

52 enfants ont originellement été inclus et ont eu le protocole d'IRM indiqué ci-dessus. Parmi eux, 33 ont finalement eu un diagnostic de DCF (supposé ou confirmé chirurgicalement), tandis que 19 patients avaient une autre étiologie épileptogène (séquelle ischémique, encéphalite...). Parmi les 33 patients porteurs de DCF probable, 16 n'ont pas eu de chirurgie, 5 correspondaient à des reprises chirurgicales et 2 ont eu une chirurgie inefficace pour laquelle l'anatomopathologie ne retrouvait pas la DCF.

Après exclusion de ces patients, nous avons donc pu inclure et analyser 10 patients porteurs de DCF non ou très mal visible à l'IRM, opérés avec confirmation du diagnostic de DCF et avec une disparition des crises pour 8 d'entre eux. Les 3 travaux portent sur la même cohorte de patients.



VII – ARTICLES ET TRAVAUX ORIGINAUX

VII.1 – Anomalies des fluctuations spontanées du signal dépendant du niveau d'oxygène sanguin en IRM chez les enfants atteints de dysplasie corticale focale : résultats initiaux dans des cas confirmés chirurgicalement

VII.2 – Détection pré-opératoire des dysplasies corticales focales peu ou pas visibles de l'enfant par combinaison de la perfusion ASL, de l'analyse en VBM, de l'EEG-fMRI, de l'homogénéité régionale en IRM fonctionnelle de repos et de la TEP au FDG

VII.3 – Connectivité fonctionnelle péri-opératoire dans les dysplasies corticales de l'enfant

VII.1 – Premier article

Abnormal Spontaneous Blood Oxygenation Level Dependent Fluctuations in Children with Focal Cortical Dysplasias: Initial findings in surgically confirmed cases

Dangouloff-Ros V, Jansen J, de Jong J, Postma AA, Hoeberigs C, Fillon L, Boisgontier J, Roux C-J, Levy R, Varlet P, Blauwblomme T, Eisermann M, Losito E, Bourgeois M, Chiron C, Nabbout R, Boddaert N, Backes W

Travail réalisé en mobilité au Maastricht University Medical Center,
Pays-Bas, dans l'équipe du Pr Backes

Article actuellement en révision mineure dans *Neuropediatrics*

Contexte : Parmi les techniques de détection des DCF, les fluctuations spontanées du signal BOLD semblent prometteuses, comme l'a montré une étude de l'équipe de Maastricht chez des adultes à DCF visible à l'IRM. Nous avons souhaité évaluer les modifications des différents indices de fluctuation du signal (ALFF, ReHo, DC) dans les DCF des patients de notre cohorte.

Méthodes : Nous avons mesuré les valeurs d'homogénéité régionale (ReHo), de degré de centralité (DC), d'amplitude des fluctuations de basse fréquence (ALFF) et d'ALFF fractionnelle dans les DCF de 7 patients opérés par la suite. Ces valeurs ont été évaluées visuellement et grâce à des index de latéralisation par rapport aux régions cérébrales controlatérales. Nous avons fait ces mêmes mesures chez des témoins. De plus, nous avons regardé les modifications de ces valeurs dans les zones hypométaboliques en PET, indépendamment de la chirurgie.

Résultats : La ReHo était latéralisée du côté de la DCF définie par la chirurgie dans 4/7 cas et ce chiffre montait à 6/7 cas quand l'analyse portait sur la zone hypométabolique en PET. Cette asymétrie était significativement plus importante que chez les témoins dans 3/7 cas (quand la DCF est définie

par la chirurgie) et 4/7 cas (dans la zone d'hypométabolisme). L'analyse visuelle montrait une augmentation de la ReHo en regard des anomalies structurelles quand elles étaient présentes, ou en regard des zones hypométaboliques en PET. Les autres variables ne présentaient pas de modification significative.

Conclusion : La ReHo semble utile pour la détection des DCF de l'enfant, contrairement aux autres variables étudiées. Nous avons donc inclus la ReHo dans l'étude suivante sur l'imagerie multimodale pour détecter les DCF.

Ci-dessous est présenté le manuscrit soumis à *Neuropediatrics*, avec les figures ainsi que les données supplémentaires (tableaux) incluses.

Introduction

Focal cortical dysplasias (FCDs) are defined by a disorganization of cortical lamination[4]. They are the main cause of lesional focal childhood epilepsy, which is most commonly drug-resistant[4]. FCDs may be seen on structural MRI as abnormal sulcus, cortical thickening, blurring of the gray matter – white matter junction, signal abnormality between the germinal matrix and the (abnormal) cortex[4]. However, they are invisible on MRI in 13% to 25% of surgically-proven cases[119,133], more frequently in type I than in type II[119]. These numbers are thought to be higher when FCDs, that are not resected, are added.

The exploration of MRI-negative FCDs is a major clinical topic, which can drastically change the management of the epilepsy in these children[4,134]. Indeed, the absence of an abnormality on MRI is associated with worse surgical outcome[135]. Several techniques are already available, from electrophysiological exploration (scalp electroencephalography and intracranial electroencephalography) to functional imaging such as PET. PET, most frequently using FDG, usually shows a hypometabolism of the FCD area during interictal period[118]. This non-invasive functional imaging technique greatly improved diagnostic work-up, but no technique provides a perfect detection rate, and the detection of FCDs still relies on a multimodal approach. In this context, new functional techniques that could reflect physiological abnormalities would be of interest to improve our ability to detect and understand FCDs.

Boerwinkle et al reported that independent component analysis of resting state fMRI networks allows a good detection of seizure onset zones, even in MRI-negative patients[106,136]. Resting-state fMRI also allows computation of metrics reflecting several characteristics of spontaneous BOLD signal fluctuations locally, thus voxel-wise in relation to surrounding voxels. Among these, four physiological metrics are of interest : (i) Regional Homogeneity (ReHo)[107], (ii) Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (ALFF) and (iii) fractional ALFF (fALFF)[108], and (iv) Degree Centrality (DC)[109]. Gupta et al. reported previously higher ReHo and lower fALFF in adult patients with FCD, but this was based on morphologically visible

FCDs[110], whereas Chen et al reported that ReHo was helpful to detect several types of malformations of cortical development[111].

Our goal was to prospectively analyze whether MRI-negative (or inconclusive MRI) surgically proven FCDs in children display quantitative asymmetries of the resting-state images, which could help to detect and characterize these epileptogenic lesions.

Material and methods

This work has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. This study was approved by the local ethical committee (CPP Est 1, 2017-32-2016-A0207546) and all subjects (according to their age) and their parents gave their written informed consent prior to participation.

Patients:

From January 2016 to February 2019, we prospectively included patients according to the following criteria: 1) age under 18 years-old, 2) drug-resistant focal epilepsy, likely related to an FCD, 3) no or inconclusive abnormality seen on a first MRI, 4) surgical project to cure the epilepsy (based on the multidisciplinary evaluation by our children epilepsy-dedicated center), 5) confirmed FCD on histopathological sample. Patients were excluded if the surgical specimen displayed no FCD or if the fMRI images were impossible to analyze due to head movement artifacts even after motion correction (incidental movements stronger than 6 mm).

For comparison, we also included healthy pediatric controls, who attended mainstream education and were screened for neuropsychological and motor problems, presenting no cognitive or motor impairments.

Imaging:

As a part of their presurgical work-up, patients underwent a structural MRI examination on a 3T MR scanner, including 3D T1-weighted images, 3D FLAIR, transverse and coronal T2-weighted images, SWI. Additionally,

they underwent a resting-state fMRI BOLD sequence with following parameters: single shot echo planar imaging sequence; TE/TR 31/2500ms; 2 x 2 mm² pixel size, 3-mm thick adjacent transverse slices covering the entire cerebrum and cerebellum (45 slices); 240 dynamics; and acquisition time 10 min. Simultaneous EEG was recorded during the MRI, allowing to check if patients were sleeping or not.

Separately from the MRI, 3D PET-CT images were obtained using ECAT EXACT HR. Images were acquired for 15– 20 min starting 30 min after intravenous injection of 3.7 mBq/kg of ¹⁸F-FDG. Attenuation-corrected data were reconstructed into 89 transversal slices, with a resulting resolution of 5 mm full width at half maximum. For one patient, PET images were obtained using SIGNA PET/MR. Images were acquired for 30 min starting 30 min after intravenous injection of 3.7 mBq/kg of ¹⁸F-FDG. Attenuation-corrected data were reconstructed into 89 transversal slices, with a resulting resolution of 2.78 mm full width at half maximum.

Controls had the same imaging protocol, without the PET-CT images.

Functional MR image processing

The processing was performed using automated software (DPARSF (<http://rfmri.org/DPARSF>)[137], which is based on statistical parametric mapping (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) and the toolboxes Resting-State Functional MR imaging Toolkit (REST; <http://www.restfmri.net>)[138] and Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging (DPABI, <http://rfmri.org/DPABI>)[139]).

After removal of the images pertaining to the first 10 seconds to account for magnetic stabilization, the functional images were slice-time and motion corrected and affinely co-registered to the anatomical 3D T1-weighted images. Any signal drifts were corrected by removing the very low frequency components (<0.01 Hz). To correct for physiological fluctuations, averaged time series from the cerebrospinal fluid and white matter were included as co-variables in the linear regression analysis.

Kendall's coefficient of concordance was calculated to determine ReHo of the time-series of a given voxel with its 26 surrounding voxels[107]. To obtain the ALFF, the time series were converted to the frequency domain

by means of fast Fourier transform to obtain the power spectrum. Then, the power spectrum was square-rooted and averaged over the 0.01–0.1 Hz frequency range for each voxel[108]. Fractional ALFF was defined as the ratio of total amplitude within the low-frequency range (0.01–0.1 Hz) to the total amplitude of the entire detectable frequency range[137]. To calculate DC, a correlation matrix was firstly obtained by computing Pearson correlation (r) coefficients between the time series of one voxel with all other voxel time series[109] within a predefined gray matter mask with gray matter probabilities greater than 20%. An undirected adjacency matrix was then obtained by thresholding each correlation at $r > 0.25$ to remove the weak correlations strongly influenced by noise. Then, the weighted DC was computed as the sum of the weight of the significant connections between a given voxel and all other voxels[140].

Image analysis:

Structural images were reviewed in consensus by two pediatric neuroradiologists (NB, 25 years of experience in pediatric epilepsy imaging and VDR, 8 years of experience), to look for previously unseen abnormalities, in particular in the to-be-resected area.

The surgically resected area including histopathologically confirmed FCD was used as a gold standard to delineate epileptogenic area (even if the FCD may be larger or smaller than the resected area). Preoperative and postoperative MRI, as well as PET images, were spatially co-registered to delineate manually 3D ROIs corresponding to the resected areas. Resected/remaining sulci were visually checked to correct for possible brain shift after surgery. Contralateral ROIs were manually delineated to include the corresponding sulci. These ROI masks were then registered to the gray matter segmentation map (obtained using FreeSurfer software Version 5.3.0; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) and to the functional maps in order to extract the values of each of the BOLD measures (and PET Standard Uptake Value (SUV)) in only the gray matter part of the ROI. Gray matter was used because it provides the highest BOLD contrast to noise ratio[141].

To allow comparison with controls, the same ROIs were manually duplicated on every control (i.e. for each control as many ROIs as the number of included patients).

As a secondary analysis, PET images were also analyzed by an experienced reader (NB) to draw ROIs of the lowest metabolism (suspected FCD) in the same lobe as the proven FCD.

Visual analysis of BOLD metrics or PET maps was done by overlaying spatially registered maps on 3D T1w images with delineation of the surgical ROI. The correspondence of anatomical boundaries of surgical ROIs and areas of focal BOLD metric or PET abnormality was defined as : 1) full co-localization, when the areas matched fully, 2) larger surgical ROI, when focal BOLD/PET abnormality was found within a larger surgical ROI, 3) larger BOLD/PET abnormality, when the focal abnormality overlapped the surgical ROI and the surrounding brain, 4) inconclusive, when no clear focal BOLD/PET asymmetry was found within at least one part of the surgical ROI.

Histopathological validation

After classical hematoxylin and eosin staining, FCDs were histopathologically confirmed by a neuropathologist with expertise in epilepsy pathology (PV, 20 years of experience), and classified according to International League Against Epilepsy classification[14].

Statistical analysis:

Statistical analyses were performed by using ad hoc routines implemented in R 3.3.3 software[142].

For each individual patient, we compared the BOLD metrics (ReHo, ALFF, fALFF and DC) and PET-SUV values before resection of the ipsilateral with contralateral ROIs using absolute values and lateralization index ($([Ipsilateral-Contralateral] / ([Ipsilateral+Contralateral]))$)[143]. Lateralization index is scaled between 0 and 1, where 0 reflect a symmetrical metric and the closer to 1 the more asymmetrical the metric. We assessed the significance of the lateralization index of all the patients using one-sample Wilcoxon test, using a reference value of 0. Potential

correlations of lateralization indices of SUV and BOLD metrics over the patients were evaluated using Spearman's correlation.

To compare BOLD metrics lateralization of patients and controls in the same ROIs, we used Z-scores of lateralization indexes of the patients, relative to the mean and standard deviation of lateralization indexes from control group in the same ROIs. A Z-score higher than 1.96 or lower than -1.96 was considered as significant.

Results

Included Patients

Ten consecutive patients were evaluated for inclusion. Among them, 3 had to be excluded because BOLD images displayed too many movement artifacts (n=2, displacements larger than 2 mm during the whole fMRI sequence) and because no FCD was confirmed in the histologic examination (n=1).

Finally, 7 patients were included (4 girls) for the study, with a median age of 9 years (range 3-15 years). Clinical data are listed in Supplementary Table S1. One patient (patient 1, aged 3) had to be sedated using melatonin. The other patients were resting but not sleeping during the acquisition, as checked on the concurrent EEG. No correlation was found between clinical data (FCD localization, subtype, resected volume, age, epilepsy duration, antiepileptic drugs) and fMRI metrics. After structural imaging review, 3 patients had subtle focal abnormalities that were not described previously (blurring of the gray matter – white matter junction (n=2), abnormal sulcation (n=1), see Table 1).

Six healthy controls (2 girls) were included, with a median age of 11 years (range 6-17 years). No structural MRI abnormality was found in the controls.

Table 1. Visual analysis of structural and functional imaging data of the included patients

<i>Patient number</i>	<i>Structure imaging abnormalities</i>	<i>PET SUV map</i>	<i>ReHo map</i>	<i>DC map</i>
1	None	<i>Larger surgical ROI</i> Slight hypometabolism in the upper part of the surgical ROI	<i>Larger surgical ROI</i> Increase in the upper part of the surgical ROI	<i>Larger surgical ROI</i> Increase in the upper part of the surgical ROI
2	None	<i>Larger surgical ROI</i> Slight hypometabolism in the upper part of the surgical ROI	<i>Inconclusive</i> Slight diffuse increase in the ROI without focal abnormality	<i>Larger surgical ROI</i> Focal increase in the medial part of the ROI
3	Abnormal sulcation Blurred gray matter – white matter junction	<i>Larger PET abnormality</i> Strong focal hypometabolism larger than the resected area	<i>Larger surgical ROI</i> Focal strong increase in half of the ROI	<i>Inconclusive</i> Slight diffuse increase of DC in the ROI
4	Blurred gray matter – white matter junction	<i>Larger PET abnormality</i> Focal hypometabolism larger than the resected area	<i>Larger ReHo high value</i> Focal increase concordant with PET hypometabolism	<i>Inconclusive</i> No visible focal abnormality
5	None	<i>Larger surgical ROI</i> Ill-defined hypometabolic area in the upper part of the surgical ROI	<i>Inconclusive</i> Slight increase in the upper part of the surgical ROI	<i>Inconclusive</i> No visible focal abnormality
6	Blurred gray matter – white matter junction	<i>Larger surgical ROI</i> Focal hypometabolism concordant with structural abnormality	<i>Larger surgical ROI</i> Focal increase concordant with structural and PET abnormalities	<i>Inconclusive</i> Slight decrease of DC in the area of structural and PET abnormalities
7	None	<i>Full colocalization</i> Focal hypometabolism	<i>Inconclusive</i> Diffuse decrease in the ROI without focal abnormality	<i>Inconclusive</i> Slight increase in the middle of the ROI

ReHo = Regional Homogeneity. DC = Weighted Degree Centrality. ALFF and fALFF maps did not show any visible focal abnormality concordant with surgical ROI or PET hypometabolism. Larger surgical ROI was defined as focal BOLD/PET abnormality found within a larger surgical ROI. Larger BOLD/PET abnormality was defined as focal abnormality overlapping the surgical ROI and the surrounding brain. Inconclusive was defined as no clear focal BOLD/PET asymmetry within at least one part of the surgical ROI.

Regional Homogeneity

ReHo lateralization indices were positive in 4/7 patients due to a higher value in the surgical ROIs than the contralateral side area (Figure 1, Supplementary Table S2, Supplementary Table S3, Supplementary Table S4), among them 3/7 lateralization indices being significantly higher than in controls (Z-scores between 1.96 and 2.52, Figure 2). Using PET-based ROIs, 6/7 lateralization indices were positive (1/7 being significantly higher than in controls (Z-score 2.92), and 3/7 having a Z-score between 1.05 and 1.86). However, one patient (Patient 7, frontal mesial small-sized type IIb FCD) had negative lateralization indices using both surgical and PET-based ROIs (Z-score -2.08 and -1.81, respectively). Therefore, the median lateralization index of all the patients was not significantly higher than 0 for surgical ROIs ($p=0.23$), even if there was a trend using PET-based ROIs ($p=0.08$).

Other BOLD metrics (DC, ALFF and fALFF)

No significant lateralization among all the patients was seen using DC, ALFF and fALFF (Figure 1). Lateralization indices were inconsistently positive or negative, not modified when PET-based ROIs were used. No significant correlation was found between different BOLD metrics lateralization indices.

Correlation with PET

FDG-PET SUVs of surgical ROIs were consistently lower in FCD area in comparison with contralateral area (lateralization indices median -0.087, $p=0.008$).

The two patients (patients 3 and 4) with the lowest PET lateralization indices also had the highest ReHo lateralization indices. However, no significant correlation was found between PET and BOLD metrics lateralization indices.

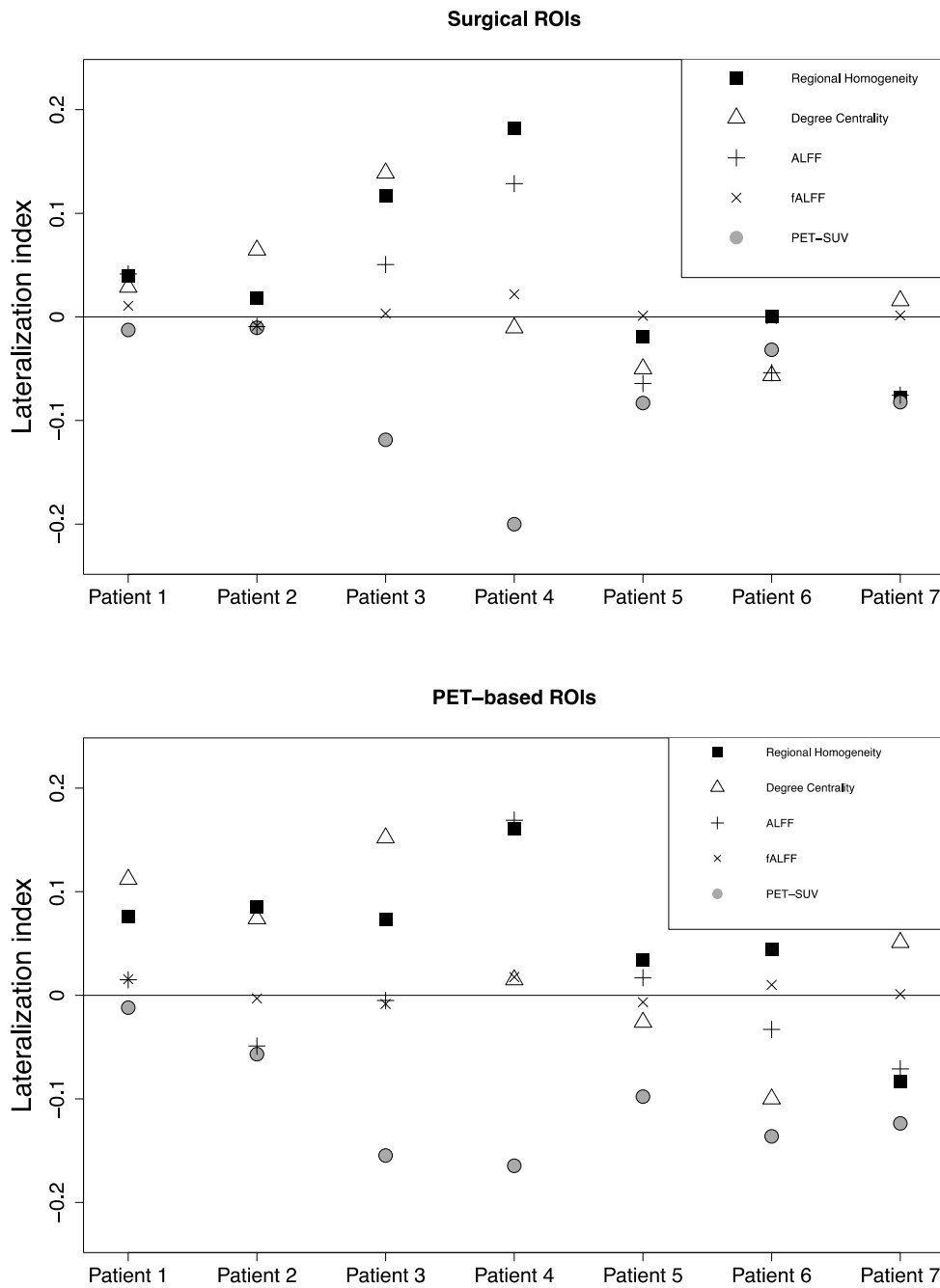


Figure 1: Lateralization indices of Regional Homogeneity, Degree Centrality, Amplitude of Low Frequency Fluctuations, fractional ALFF and FDG-PET Standardized Uptake Value, between the focal cortical dysplasia resected area (upper graph) or the PET-based ROI (lower graph) and the contralateral sulci.

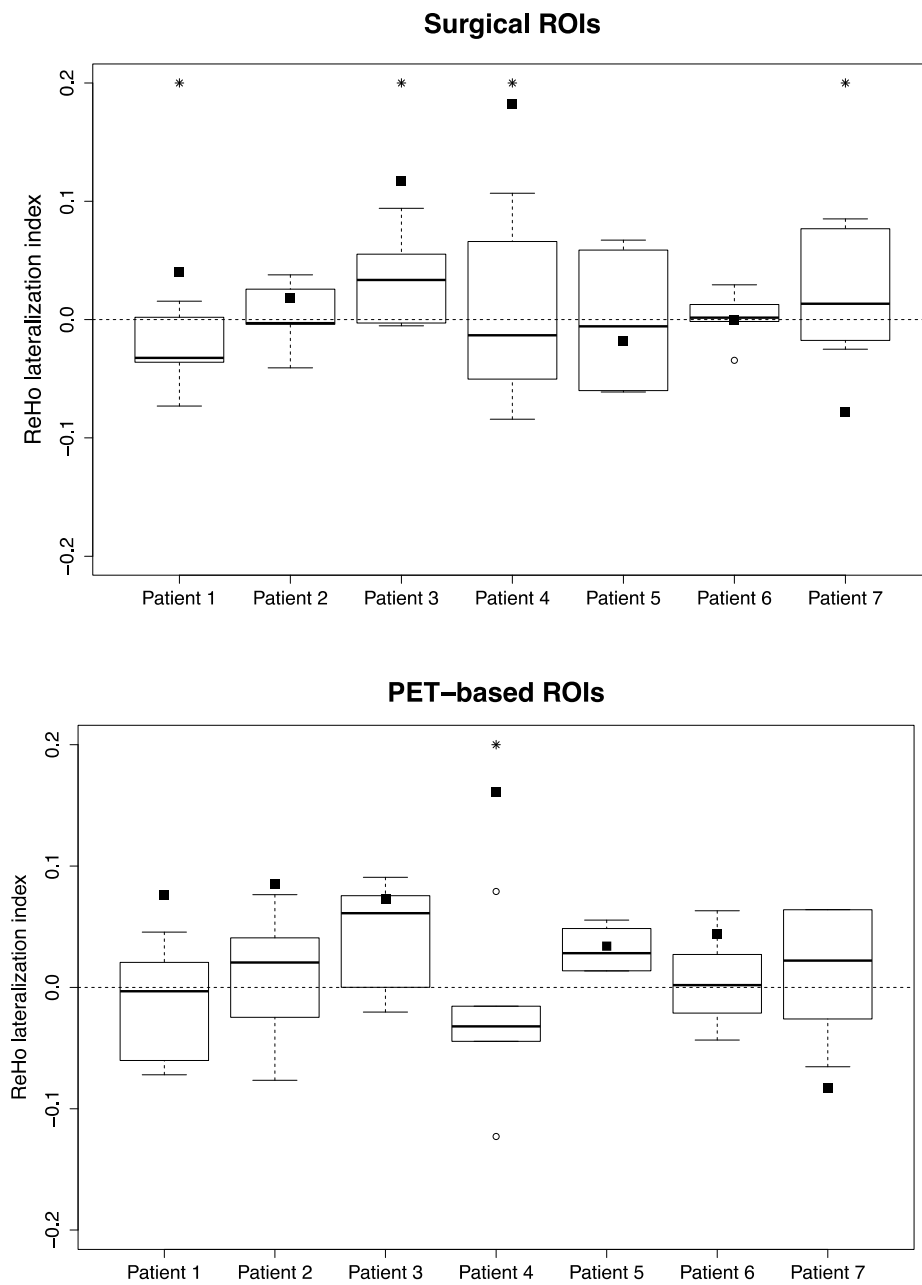


Figure 2: Boxplots of ReHo lateralization indices of controls.

*Each box represents the lateralization indices of the controls within the ROI of each patient (upper graph: surgical ROI, lower graph: PET-based ROI). Black squares indicate the ReHo lateralization indices of the patients. * indicates when lateralization index of the patient is significantly different from the controls (Z -score > 1.96)*

Visual analysis of BOLD or PET maps (Table 1, Figure 3 and Figure 4)

PET SUV maps showed focal hypometabolism areas that were larger than the surgically removed areas in 4/7 patients, smaller in 2/7 and comparable in 1/7.

Visual analysis of the ReHo maps showed a focal increase of ReHo in at least one part of the resected area in 4/7 patients. Among these, the three patients with subtle structural abnormalities had focal ReHo increase which was spatially concordant with these signal changes. ReHo increase was also colocalized with PET hypometabolic areas in these four patients. ReHo visual analysis was considered inconclusive in the remaining 3/7 patients, because the increase/decrease of ReHo within the ROI was diffuse and moderate, not visually detectable without knowledge of the resected area.

DC maps visual analysis did not yield any significant information, because visible variations were moderate and vary among patients (increase/decrease).

ALFF and fALFF maps appeared rather useless in this context, because no consistent visual variations were observed.

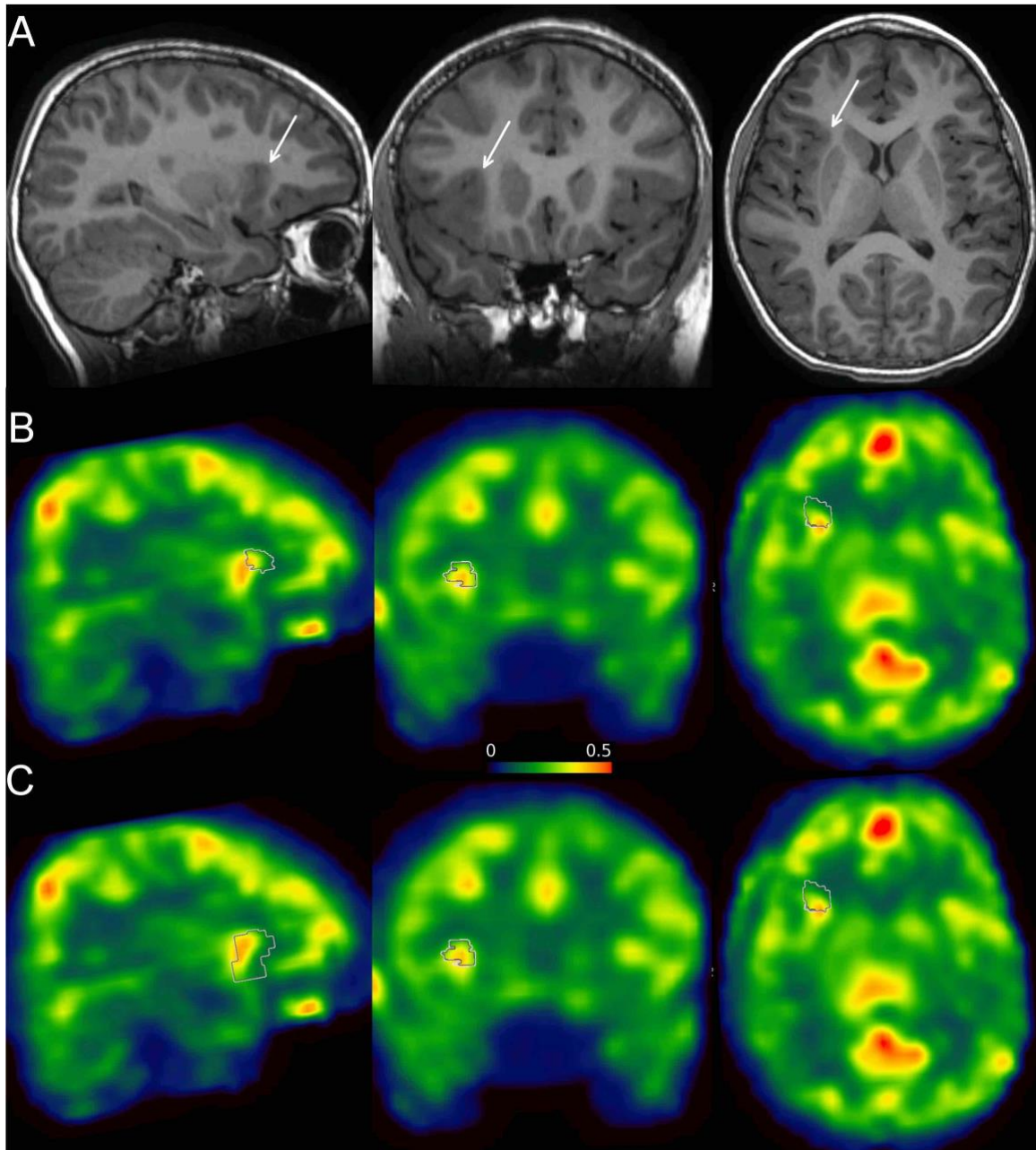


Figure 3. Lateralization of Regional Homogeneity in patient 4 (9 years-old girl).

A: preoperative T1-weighted image (sagittal, coronal and axial planes), showing a subtle white matter-gray matter blurring (white arrows).

B,C: preoperative ReHo maps (sagittal, coronal and axial planes, color scale represents Kendall's coefficients of concordance) with planned to be resected ROI (white contours in B) and PET-based ROI (white courtours in C).

Resected volume matches with a part of the high ReHo volume, whereas PET-based ROI almost entirely matches with the high ReHo volume.

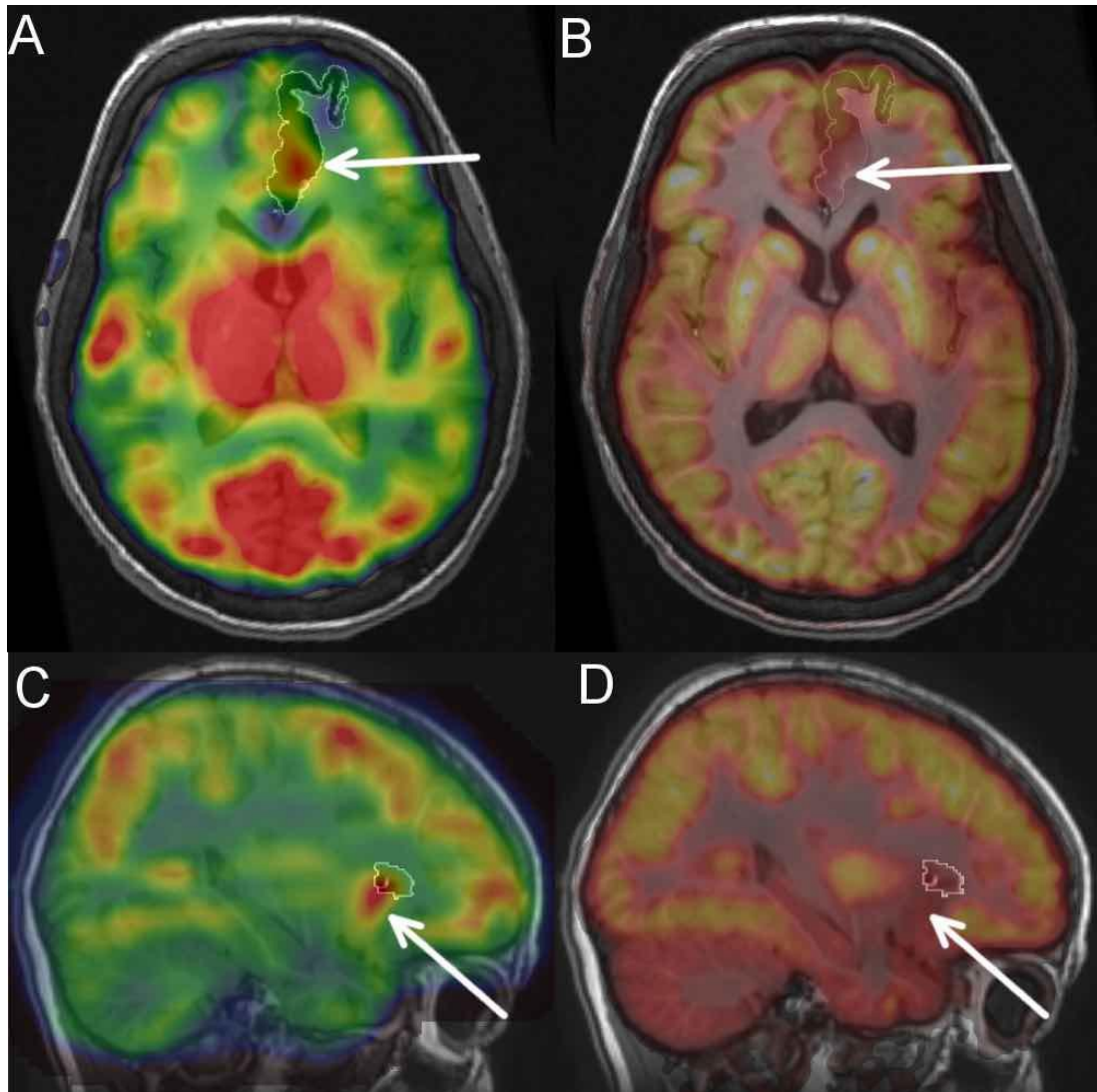


Figure 4: Spatial relation between surgical and PET-based ROIs.

ReHo maps (A, C) and SUV maps (B, D) overlaid on T1 preoperative images, with area of surgery delineated using white contours. Arrows indicate the hypometabolic regions on PET.

In patient 6 (axial plane in A, B), the resected region is much larger than the PET hypometabolic area. The PET hypometabolic area (sought to match the FCD area) is characterized by a higher ReHo and lower SUV than the whole ROI.

In patient 4 (sagittal plane in C, D), the resected region is smaller than the PET hypometabolic area, to decrease the risk of postsurgical deficits. Consequently, the resected region does not include the whole area of high ReHo and low SUV

Discussion

We report initial asymmetry results in spontaneous BOLD fluctuation metrics in surgically proven MRI-inconclusive FCD in children. We found that ReHo was in a substantial fraction of the pediatric patients higher in FCD area than in the contralateral area, yet not significantly, and that visual inspection revealed that these results were spatially correlated with structural abnormalities when present and hypometabolism area using FDG-PET.

Previously, Gupta et al[110] reported in 14 adult patients with MRI-visible FCDs that ReHo was higher in FCDs than in the contralateral homotopic cortex and healthy controls. Our results support that these results may be extended to FCDs in children, even when MRI structural changes are absent or subtle. Three patients in our cohort had subtle MRI abnormalities within the FCD, which were seen *a posteriori*. These three patients also had the most obvious changes using ReHo maps. This suggests that high ReHo focus is more frequent when structural abnormalities are seen. This needs to be further assessed using larger cohorts. One patient (patient 7) had discordant results with lower ReHo in the FCD area. It was a small-sized frontal mesial Type IIb FCD. These size/localization/type characteristics were also associated with misleading location using PET[120]. As investigated by Chen et al[111], higher ReHo areas could be used to help to detect epileptogenic zone in combination with other techniques, as none of existing techniques gives perfect sensitivity and specificity.

DC, ALFF and fALFF had a lower yield than ReHo, as provided no consistent variation among our patients. To our knowledge, no other study reported DC variation in FCDs. Using a different approach, Pedersen et al[144] reported that several brain areas display common ReHo and DC variation in focal epilepsy patients, regardless of the FCD area. They also reported that ReHo and DC were positively correlated, a result we did not find in our FCD cohort. For the activity amplitude metrics, i.e. ALFF and fALFF, we found no consistent effect between the FCD area and contralateral

cortex, in contrast with the study of Gupta et al[110] in adult patients. However, our study included children who were surgically treated with MRI-inconclusive FCDs, which may explain different results.

Pathophysiological mechanisms

ReHo is thought to be linked to local synchronization of spontaneous fluctuations associated with neural activity in terms of neurovascular coupling that is spatially coherent at the millimeter scale[145]. Therefore, it may be higher in epileptogenic lesions, since these are characterized by rhythmic neuronal synchronization[4]. However, note that the time scale of this synchronization is very different using EEG (around 2 to 50 Hz) than for resting-state BOLD fMRI (0.01 to 0.1 Hz). Our results may suggest that the synchronization in FCD may be found using these different time scales due to the neurovascular coupling, possibly reflecting different features of the same underlying pathophysiological mechanism.

The lack of usable results for the amplitudes of the BOLD fluctuations, i.e. ALFF and fALFF, can appear surprising, since FCDs have different neuronal activity than healthy tissue and we may hypothesize a different neurovascular coupling. However, abnormalities in EEG recordings cannot easily be transformed into deviations of the much slower low frequency BOLD oscillations, and to our knowledge, no other report has studied this issue in focal epileptogenic lesions.

We studied PET SUV lateralization in the same areas than fMRI metrics and found that high ReHo values were colocalized with hypometabolic areas. However, such a result should not be interpreted as a direct correlation between these fMRI metrics and FDG uptake. On the opposite, Nugent et al[146] reported that in a whole brain analysis on healthy subjects, PET-based regional metabolic rate of glucose was positively correlated with ALFF and ReHo. In our results, low FDG uptake is thought to reflect hypometabolism caused by a abnormal cortex in FCDs[118], whereas the higher ReHo reflects the higher local synchronicity, even if metabolic activity is lower.

Clinical use

We performed an exploratory study to assess if ReHo is asymmetrical in a known epileptic focus. To pursue towards clinical use of higher ReHo areas, further studies still have to explore in a data-driven manner if ReHo maps allow the detection of an abnormality which will be confirmed by another technique (surgery or other imaging), eventually. Using a data-driven approach, several authors explored the ability of independent component analysis of rs-fMRI data to detect seizure onset zones [106,136,147–149]. They found a good spatial localization of epileptic focus which allowed to predict surgical outcome[136]. However, independent components categorization needs interpretation of aberrant networks by experts[106], which is likely more complicated than analysis of ReHo maps that reveal targeted BOLD signatures. Their approach is based on network-derived data, while ReHo reflects localized BOLD fluctuations.

Resting state functional MRI may be useful in clinical practice since it does not need any ionizing radiation, contrast media injection nor significant cooperation of the child, except laying still in the MR magnet. The 10 minutes duration of the acquisition is longer than clinically used sequences but remains acceptable in a clinical workflow for these patients where the clinical impact may be high. Further studies should assess if shorter acquisitions may be sufficient. Thanks to dedicated toolboxes[137], the processing remains feasible in a clinical setting in terms of time and processing knowledge for neuroimaging-dedicated radiologists.

Study considerations

Our study has several limitations, including the small size of our sample. This was caused by the rarity of such a population including MRI-negative FCD pediatric patients with surgical confirmation, which allowed a sound gold standard. In particular, we were unable to assess properly the influence of the FCD subtype, which could have a great influence. Type IIB FCDs seemed to have negative results, but it was based only on two patients, one of them having high ReHo focus. Further studies with larger samples may allow other analyses including the influence of FCD subtype,

localization, intrinsic hemispheric asymmetries of spontaneous fluctuations, or the drugs used.

Secondly, the choice of the gold standard to delineate FCDs is very complicated in MRI-negative FCDs. We chose to use the resected area confirming the diagnosis of FCD as a reference standard, because it provides a sounder ground truth than clinical consensus (based on seizures semiology, EEG and imaging) in these MRI-negative patients. Nevertheless, this reference standard is hampered by the imperfect co-localization of the whole FCD and the whole resected area: the FCD may be larger if the resection is limited by surgical risk, whereas the resected area may be larger than the FCD, if the FCD area is deeply localized and justifies a larger cortectomy to get surgical access. Therefore, it can affect our results because the effect may be diluted by the averaging of ReHo values within a ROI including healthy cortex. This prompted us to also investigate PET-based ROI in the same lobe as the proved FCD to assess if colocalization would be better. This method is not flawless, as PET hypometabolic area may be larger than the FCD[118]. That is why we delineated ROIs using the lowest SUV areas. Using this technique, we found higher ReHo lateralization indices and good spatial correlation, supporting the relevance of high ReHo areas to help to detect FCDs.

Finally, we report here a combination of quantitative and qualitative analyses using lateralization indices and visual analysis, because of the small size of our sample. This work was intended to explore preliminary results in patients with confirmed FCD and further studies will be needed to assess relevant lateralization thresholds. Furthermore, the analysis of lateralization precludes the ability from assessing whether the abnormality is in the FCD area and/or in the contralateral cortex. However, in a clinical context, the lateralization of the epileptic focus is most often known and the comparison of the two sides may be useful.

Conclusion

Our exploratory study indicates that regionally targeted resting-state fMRI derived metrics tend to be different in MRI-negative FCDs compared

to the contralateral brain, particularly an increase in regional homogeneity of the BOLD signature was observed. These results need to be assessed in larger samples using a data-driven approach to explore their potential yield in FCD detection in a clinical context.

Supplementary Table S1: Demographic and clinical data of the included patients, ordered according to age

<i>Patient number</i>	<i>Age (years)</i>	<i>Sex</i>	<i>Seizure frequency</i>	<i>Epilepsy duration (years)</i>	<i>Antiepileptic drugs</i>	<i>FCD Localization</i>	<i>Resected volume (cm³)</i>	<i>FCD subtype (ILAE classification)</i>	<i>Surgical outcome (ILAE/Engel class)</i>
1	3	M	≈ 5/day	3	Oxcarbazepine Zonisamide	L Occipital	22.7	Ia	1 / IA
2	6	F	> 10/day	4	Sodium valproate Lamotrigine	L Frontal	35.6	Ic	1 / IA
3	7	M	≈ 1/week	3	Carbamazepine Levetiracetam	R Parietal	21.8	Iia	5 / IIB
4	9	F	> 10/day	6	Lacosamide Levetiracetam Ketogenic diet	R Insula	0.9	NA	5 / IVA
5	12	M	> 10/day	8	Oxcarbazepine Lamotrigine	R Temporal	43.9	Iia	4 / IIA
6	13	F	≈ 5/day	5	Carbamazepine Oxcarbazepine Zonisamide	L Cingulum	35.9	Iib	1 / IA
7	15	F	≈ 5/day	9	Carbamazepine Lacosamide	L Frontal mesial	2.9	Iib	1 / IA

L: Left. R: Right. NA: FCD subtype not available for patient 4 because the pathological sample was too small to confirm the subtype.

Supplementary Table S2: Comparison of the lateralization indices of Regional Homogeneity (ReHo), Degree Centrality (DC), Amplitude of Low Frequency Fluctuations (ALFF), fractional ALFF (fALFF) and FDG-PET Standardized Uptake Value (SUV) between the focal cortical dysplasia (FCD) resected area and the contralateral sulci according to the surgical ROI (sROI) or the PET-based ROI (pROI).

Patient number	Lateralization indices									
	ReHo		Degree Centrality		ALFF		fALFF		SUV	
	sROI	pROI	sROI	pROI	sROI	pROI	sROI	pROI	sROI	pROI
1	0.040	0.076	0.029	0.112	0.042	0.015	0.011	0.016	- 0.013	- 0.012
2	0.018	0.085	0.065	0.074	- 0.009	- 0.049	- 0.009	- 0.003	- 0.011	- 0.057
3	0.117	0.073	0.139	0.152	0.051	- 0.005	- 0.003	- 0.008	- 0.119	- 0.155
4	0.182	0.161	- 0.011	0.015	0.129	0.169	0.022	0.018	- 0.200	- 0.165
5	- 0.019	0.034	- 0.050	- 0.026	- 0.064	0.017	0.001	- 0.007	- 0.083	- 0.098
6	0.000	0.044	- 0.057	-0.100	- 0.054	- 0.033	- 0.002	0.010	- 0.032	- 0.136
7	- 0.078	- 0.083	0.016	0.051	- 0.076	- 0.071	0.001	0.001	- 0.082	- 0.124

Lateralization indices are: $[\text{Resected ROI} - \text{Contralateral ROI}] / ([\text{Resected ROI} + \text{Contralateral ROI}])$.

Supplementary Table S3: Mean (\pm SD) values of Regional Homogeneity (ReHo), Degree Centrality (DC), Amplitude of Low Frequency Fluctuations (ALFF), fractional ALFF (fALFF) and FDG-PET Standardized Uptake Value (SUV) in the focal cortical dysplasia (FCD) resected area and the contralateral sulci.

Patient number	ReHo		DC		ALFF		fALFF		SUV	
	Surgical ROI	Contralateral ROI	Surgical ROI	Contralateral ROI	Surgical ROI	Contralateral ROI	Surgical ROI	Contralateral ROI	Surgical ROI	Contralateral ROI
1	0.42 \pm 0.07	0.39 \pm 0.07	5.10 \pm 1.07	4.82 \pm 1.57	14.6 \pm 3.2	13.5 \pm 2.7	0.46 \pm 0.04	0.45 \pm 0.04	7.3 \pm 1.0	7.5 \pm 1.1
2	0.27 \pm 0.07	0.26 \pm 0.07	1.34 \pm 0.38	1.17 \pm 0.37	11.0 \pm 2.6	11.2 \pm 2.0	0.41 \pm 0.02	0.41 \pm 0.02	13.2 \pm 2.4	13.5 \pm 2.6
3	0.33 \pm 0.08	0.26 \pm 0.07	1.52 \pm 0.52	1.14 \pm 0.44	8.1 \pm 2.3	7.8 \pm 1.6	0.41 \pm 0.04	0.42 \pm 0.02	6.0 \pm 1.2	7.7 \pm 1.3
4	0.26 \pm 0.07	0.18 \pm 0.04	0.55 \pm 0.08	0.56 \pm 0.16	8.2 \pm 1.2	6.3 \pm 1.0	0.50 \pm 0.02	0.48 \pm 0.01	7.4 \pm 1.1	11.0 \pm 2.2
5	0.13 \pm 0.07	0.13 \pm 0.06	1.10 \pm 0.40	1.22 \pm 0.42	9.6 \pm 3.2	11.0 \pm 3.7	0.39 \pm 0.02	0.39 \pm 0.02	4.9 \pm 1.4	5.7 \pm 1.7
6	0.30 \pm 0.11	0.30 \pm 0.09	2.13 \pm 0.78	2.39 \pm 0.81	8.5 \pm 4.4	9.5 \pm 3.7	0.50 \pm 0.06	0.50 \pm 0.04	11.3 \pm 2.7	12.1 \pm 2.1
7	0.19 \pm 0.02	0.22 \pm 0.03	1.16 \pm 0.33	1.13 \pm 0.21	8.3 \pm 1.3	9.7 \pm 1.9	0.49 \pm 0.01	0.48 \pm 0.01	9.7 \pm 1.7	11.4 \pm 2.2

ReHo values are Kendall's coefficients of concordance. DC values are the weighted number of thousands of connections for each voxel. ALFF values are measures of BOLD signal amplitude within the low frequency range. fALFF values are ALFF values divided by the amplitude within the entire frequency range. SUV has no unit. Notation mean \pm Standard Deviation.

Supplementary Table S4: Mean (\pm SD) values of Regional Homogeneity (ReHo), Degree Centrality (DC), Amplitude of Low Frequency Fluctuations (ALFF), fractional ALFF (fALFF) and FDG-PET Standardized Uptake Value (SUV) in the PET-based ROI and the contralateral sulci.

<i>Patient number</i>	<i>ReHo</i>		<i>DC</i>		<i>ALFF</i>		<i>fALFF</i>		<i>SUV</i>	
	PET-based ROI	Contralateral ROI	PET-based ROI	Contralateral ROI	PET-based ROI	Contralateral ROI	PET-based ROI	Contralateral ROI	PET-based ROI	Contralateral ROI
1	0.45 \pm 0.06	0.38 \pm 0.06	5.26 \pm 0.86	4.20 \pm 1.01	14.2 \pm 3.2	13.8 \pm 3.1	0.46 \pm 0.03	0.44 \pm 0.04	7.3 \pm 0.8	7.5 \pm 1.1
2	0.30 \pm 0.04	0.25 \pm 0.05	1.34 \pm 0.36	1.15 \pm 0.45	10.0 \pm 2.0	11.0 \pm 1.8	0.41 \pm 0.01	0.41 \pm 0.02	11.8 \pm 1.5	12.4 \pm 2.5
3	0.32 \pm 0.07	0.28 \pm 0.06	1.47 \pm 0.52	1.08 \pm 0.43	8.2 \pm 2.3	8.2 \pm 1.8	0.41 \pm 0.04	0.42 \pm 0.02	5.8 \pm 1.2	7.9 \pm 1.3
4	0.26 \pm 0.07	0.19 \pm 0.05	0.66 \pm 0.17	0.64 \pm 0.17	9.8 \pm 2.7	6.5 \pm 1.2	0.49 \pm 0.02	0.47 \pm 0.01	7.8 \pm 1.1	10.9 \pm 1.8
5	0.24 \pm 0.06	0.23 \pm 0.07	1.50 \pm 0.33	1.57 \pm 0.35	13.7 \pm 3.9	13.2 \pm 3.0	0.40 \pm 0.02	0.40 \pm 0.02	5.6 \pm 1.3	6.8 \pm 1.5
6	0.43 \pm 0.07	0.39 \pm 0.06	2.36 \pm 0.51	2.88 \pm 0.59	9.0 \pm 2.7	9.6 \pm 2.6	0.54 \pm 0.02	0.53 \pm 0.02	8.5 \pm 1.4	11.1 \pm 2.0
7	0.20 \pm 0.02	0.24 \pm 0.02	1.26 \pm 0.29	1.14 \pm 0.17	8.4 \pm 0.9	9.7 \pm 1.0	0.48 \pm 0.01	0.48 \pm 0.01	8.9 \pm 1.4	11.4 \pm 2.1

ReHo values are Kendall's coefficients of concordance. DC values are the weighted number of thousands of connections for each voxel. ALFF values are measures of BOLD signal amplitude within the low frequency range. fALFF values are ALFF values divided by the amplitude within the entire frequency range. SUV has no unit. Notation mean \pm Standard Deviation

VII.2 – Deuxième article

Preoperative Detection of Subtle Focal Cortical Dysplasia in Children by combined ASL, VBM, EEG-fMRI, Resting-State Regional Homogeneity, and FDG-PET

Dangouloff-Ros V, Fillon L, Eisermann M, Losito E, Boisgontier J, Charpy S, Saitovitch A, Levy R, Roux C-J, Varlet P, Chiron C, Bourgeois M, Kaminska A, Blauwblomme T, Nabbout R, Boddaert N

Article en révision majeure dans *Neurosurgery*

Contexte : Les DCF sont une cause d'épilepsie pharmaco-résistante chez l'enfant qui peut être guérie chirurgicalement, mais elles sont souvent invisibles à l'imagerie. Nous avons évalué l'efficacité seule et en combinaison de l'arterial spin labeling (ASL), du traitement des images T1 par voxel-based-morphometry (VBM), de l'IRMf-EEG, de l'homogénéité régionale en IRMf de repos (ReHo), et de la TEP-FDG pour détecter les DCF de l'enfant.

Méthodes : Nous avons inclus 10 enfants dont la DCF était localisée par résection chirurgicale. Ils ont eu une IRM à 3T avec EEG concomitant, incluant une perfusion ASL, une IRMf de repos (pour l'IRMf-EEG et la ReHo) et un 3D T1 ensuite traité par VBM, ainsi qu'une TEP-FDG recalée sur l'IRM. La détection a été évaluée visuellement et en comparaison à des contrôles sains (pour l'ASL et VBM).

Résultats : Huit enfants avaient une IRM normale et deux avec des sillons asymétriques. En IRM, la DCF était correctement détectée en ASL dans 6/10 cas, en VBM dans 5/10, en IRMf-EEG dans 5/8 (exclusion de 2 résultats non interprétables), et avec la ReHo dans 4/10. La combinaison de l'ASL, de VBM et de la ReHo offrait une détection correcte dans 9/10 cas. La PET-FDG avait une meilleure efficacité que les autres techniques (7/9) et sa combinaison avec VBM permettait la détection de 8/9 cas. La détection était

meilleure chez les patients avec anomalie IRM structurelle (2/2 avec toutes les techniques), mais les différentes techniques étaient utiles chez les patients à IRM normale (7/8).

Conclusion : La combinaison de multiples techniques incluant la TEP-FDG, l'ASL et l'analyse VBM des images T1 est efficace pour détecter les DCF à IRM normale chez l'enfant.

Ci-dessous est présenté le manuscrit soumis à *Neurosurgery*, en version longue incluant des méthodes passées en *supplemental data* lors de la soumission.

Introduction

Focal cortical dysplasia (FCD) is the main cause of lesional focal childhood epilepsy, which is commonly drug-resistant[4]. Surgical resection may be warranted to remove the epileptic focus and cure these children[134]. Therefore, accurate localization and delineation of FCD lesions is crucial before considering surgery. The disorganization of cortical lamination may cause structural MRI abnormalities, such as abnormal FLAIR signals between the germinal matrix and cortex, blurring of the gray matter-white matter junction, an unusual shape of the sulci, or cortical thickening[4]. However, they are invisible by MRI in up to 25% of surgically-proven cases[119,133], more frequently for type I than type II[119].

Electrophysiology techniques comprise a fundamental step in patient evaluation but are still limited by their low spatial resolution[150]. Several imaging approaches have been developed to improve FCD detection and delineation, including arterial spin labeling (ASL) perfusion MRI[74,77], EEG-synchronized functional BOLD MRI (EEG-fMRI)[103], cortical analysis using computational analysis[66], and metabolic imaging by FDG-PET[118]. None of these techniques alone offers sufficient sensitivity or specificity and the detection of FCD lesions still relies on a multimodal approach, which may include invasive exams, such as intracranial EEG. Such imaging exams all take time to acquire and process and their relative diagnostic yield is poorly defined for children with MRI-negative FCD. Very few cases of surgically-confirmed FCD have been reported[103], especially for MRI-negative patients.

We aimed to prospectively analyze the diagnostic performance of several advanced imaging techniques for which the images were acquired with concurrent EEG, including ASL, VBM analysis of T1-weighted images, EEG-fMRI, resting-state fMRI regional homogeneity, and FDG-PET, to detect MRI-negative or ill-defined FCD lesions in a monocentric cohort of children with final surgical FCD confirmation.

Materials and methods

We have followed STROBE guidelines for observational studies. This study was carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. It was approved by the local ethics committee and all subjects (according to their age) and their parents gave their written informed consent prior to participation. The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy and ethical restrictions.

Patients:

From January 2016 to December 2019, we prospectively included all patients who fulfilled the following criteria: 1) age < 18 years, 2) drug-resistant focal epilepsy, likely related to an FCD lesion, 3) no or an ill-defined abnormality seen on a first MRI, 4) surgical project to cure the epilepsy (based on a multidisciplinary evaluation by our children's epilepsy-dedicated center), and 5) known localization of (at least a part of) the FCD lesion following surgical resection with pathological confirmation of FCD.

Patients were excluded if 1) they had history of previous brain surgery or 2) the histopathological diagnosis was different from that of FCD (e.g., ganglioglioma). Patients with motion artifacts limited to one of the imaging sequences were retained for analysis of the other sequences.

For the ASL MRI comparison, we also included healthy pediatric controls presenting no cognitive or motor impairment.

Image acquisition:

Before surgery and/or intracranial EEG, all patients underwent a structural MRI examination on a 3T MR scanner (MR 750, GE Healthcare, Wis, USA), including 3D T1-weighted images, 3D FLAIR, transverse and coronal T2-weighted images, and susceptibility-weighted imaging (SWI). We also used a 3D pseudo-continuous ASL perfusion sequence with the following parameters: 80 axial partitions; 240 x 240 x 4 mm³ field of view;

acquisition matrix of eight spiral arms in each 3D partition, 512 points per arm; TE = 10.5 ms; TR = 4428 ms; post-labeling delay = 1025 ms; flip angle = 155°; and acquisition time = 4 min 17 s. In addition, all patients underwent a resting-state fMRI BOLD sequence with the following parameters: single shot echo planar imaging sequence; TE/TR = 31/2500 ms; 2 x 2 mm² pixel size, 3-mm thick adjacent transverse slices covering the entire cerebrum and cerebellum (45 slices); 240 dynamics; and acquisition time = 10 min.

In addition to MRI, 3D PET-CT images were obtained using ECAT EXACT HR. Images were acquired for 15 to 20 min starting 30 min after intravenous injection of 3.7 mBq/kg ¹⁸F-FDG. Attenuation-corrected data were reconstructed into 89 transversal slices, with a resulting resolution of 5 mm full width at half maximum (FWHM). For one patient, the PET images were obtained using SIGNA PET/MR. Images were acquired for 30 min starting 30 min after intravenous injection of 3.7 mBq/kg ¹⁸F-FDG. Attenuation-corrected data were reconstructed into 89 transversal slices, with a resulting resolution of 2.78 mm FWHM. PET images were co-registered with the previously or simultaneously (1 case) acquired MRI.

Controls underwent the same MR imaging protocol, without the PET-CT images.

EEG acquisition and analysis

Simultaneous EEG recordings were obtained during the MRI using a MRI compatible EEG cap with 31 electrodes (Micromed, Italy), a MRI compatible amplifier (Micromed, Italy), and a device that synchronizes EEG recordings to the MRI scanner clock. Gradient and pulse artifacts were corrected using the integrated Micromed software. Interictal events were marked by two experienced neurophysiologists (*blinded for review*).

Functional MR image pre-processing

Pre-processing was performed using automated software (DPARSF (<http://rfmri.org/DPARSF>)[137] based on statistical parametric mapping (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). First, we removed the images pertaining to the first 10 s to account for magnetic stabilization. Then the

functional images were slice-time and motion corrected (using the Friston 24-parameter model) and co-registered to the anatomical 3D T1-weighted images. The co-registered images were segmented into six tissue types (gray matter, white matter, CSF, air, bone, and soft tissue) and normalized to the MNI coordinates using DARTEL[139]. Any signal drift was corrected by removing the very low-frequency components (0.01-0.1 Hz). Images were smoothed using a Gaussian kernel of 6-mm FWHM and then detrended. Finally, we used signal-in gray-matter, white-matter, CSF, and head-motion parameters (using the Friston 24-parameter model) as regressors of nuisance.

Resting-state fMRI regional homogeneity (ReHo) was calculated using Kendall's coefficient of concordance of the time-series of a given voxel with its 26 surrounding voxels[107].

EEG-fMRI analysis

For each child, individual statistical analysis was performed based on global linear models using SPM12. EEG events were entered as the variables of interest and the residual motion parameter as the regressor. The BOLD response was described by the canonical hemodynamic response function. We considered cluster size or voxel peaks with family-wise error-corrected p values < 0.05.

Voxel-based morphometry analysis

Segmented T1-weighted images normalized to MNI space obtained in the functional MR image preprocessing were smoothed using a Gaussian kernel of 6-mm FWHM using SPM12.

Whole-brain voxel-wise comparisons between patients and healthy controls used the general linear model (GLM) framework within SPM12 within a binary gray-matter mask. The significance threshold was set to 0.05, with a family-wise-error correction for multiple comparisons.

ASL perfusion analysis

Cerebral blood flow (CBF) maps were first qualitatively analyzed in consensus by two pediatric neuroradiologists (**blinded for review**, one

with 25 years of experience in pediatric epilepsy imaging and one with 10 years of experience of looking for areas of focal hypoperfusion[74,77].

For quantitative analysis of CBF maps, the co-registration between the native CBF image and the native gray-matter image (obtained in the functional MR image preprocessing) was estimated. Then, the combination of the deformation fields and the estimated co-registration was applied to the CBF image to spatially normalize this image in the MNI space. The resulting image was smoothed using a Gaussian kernel of 6-mm FWHM.

For each child, a comparison with controls was performed to investigate differences in voxel-wise cortical perfusion using a two-sample t-test design within the framework of the general linear model (GLM) in SPM12. Age was considered as a confounding covariate. Voxels included in an explicit binary mask were considered, corresponding to the cortical gray matter, excluding the cerebellum. The significance threshold was set to 0.05, with a family-wise-error correction for multiple comparisons.

Image analysis:

The surgically resected area including the histopathologically confirmed FCD lesion was used as a gold standard to define the FCD area (even if the FCD lesion was larger or smaller than the resected area).

All images were reviewed, first blinded from surgical or intracranial EEG data and then with *a posteriori* knowledge of the location of the FCD lesion. Structural images were reviewed in consensus by two pediatric neuroradiologists (**blinded for review**, one with 25 years of experience in pediatric epilepsy imaging and one with 10 years of experience) to search for previously unseen abnormalities. PET and PET-MRI co-registered images were visually analyzed by two experienced readers (**blinded for review**) to search for areas of low metabolism (suspected FCD). Visual analysis of ASL CBF, ReHo, or PET maps was performed by overlaying spatially registered maps on 3D T1-weighted images. Analysis of EEG-fMRI or the comparison of patients and controls using ASL were performed in the MNI space.

The results of these analyses for each technique were graded as 1) positive, when the MRI or PET abnormality was colocalized with the FCD, defined as the ground truth, 2) negative, when the abnormality was elsewhere than the FCD, or 3) inconclusive, when no significant MRI or PET abnormality was found.

Histopathological validation

After classical hematoxylin and eosin staining, FCD lesions were histopathologically confirmed by a neuropathologist with expertise in epilepsy pathology (**blinded for review**, 20 years of experience) and classified according to the International League Against Epilepsy classification[14].

Results

Included Patients

Twenty-seven consecutive patients were evaluated for inclusion. Among them, 15 had to be excluded because no surgery was performed (because of the FCD lesion being presumed to be too large, seizure control with a well-tolerated medication, or parental opposition) and two because pathological confirmation of FCD was not obtained (surgical disconnection and a very small pathological specimen). Finally, 10 patients were included (5 girls) for the study, with a median age of 10 years (range 3-16 years).

Patients were resting but not sleeping during the acquisition, as verified on the concurrent EEG. Focal cortical dysplasia subtypes varied, three being 1C FCD, three 2A, three 2B, and one 1A. Eight patients had a very good outcome, without the recurrence of seizures (ILAE 1), and two showed a reduction in seizures of > 50% (ILAE 4, with incomplete resection because of proximity to functional brain areas). Detailed data and imaging results are presented in Table 1. For ASL perfusion imaging, 23 controls (9 girls) were included, with a median age of 10 years (range 6-17 years). No structural MRI abnormality was found in the controls.

Structural imaging

After careful review of the images aided by post-hoc localization, the lesions for 2/10 patients were visible (but ill-defined) as asymmetrical dysmorphic sulci on T1-weighted images (example in Figure 1). The lesions were invisible for 8/10 patients, even with post-hoc knowledge of the location of the FCD lesion (example in Figure 2).

3D T1 analysis using VBM

The FCD lesion was correctly detected for five patients using VBM. They included the two patients with dysmorphic sulci and three patients with an invisible FCD lesion. All five patients showed higher grey-matter content in the area of the FCD lesion, whereas two also showed a lower grey-matter volume focus in the FCD area, these two patients having dysmorphic sulci. Among the remaining five patients, two had a cluster of higher grey-matter content in the same lobe as the FCD lesion (but outside the area of the FCD lesion), whereas three had irrelevant clusters outside the involved lobe, which were not a confounding factor because of the existing clinical and EEG data.

ASL results

Visual analysis of the CBF maps showed clear focal hypoperfusion in 5/10 patients, whereas 3/10 patients showed only subtle hypoperfusion that was seen only after knowledge of the location of the FCD lesion. One patient showed ictal hyperperfusion in the area of the FCD lesion. The remaining patient had no focal abnormality related to the FCD.

Quantitative comparison of the CBF maps of patients and controls found significant hypoperfusion colocalized to the area of the FCD lesion for 5/10 patients, matching that of the qualitative visual analysis. There was no significant cluster for 4/10 patients and one irrelevant cluster for one patient.

EEG-fMRI results

Eight EEG-fMRI exams were analyzed, as 2/10 were not interpretable because of the absence of interictal events during the MRI for one patient and a technical issue for the other (desynchronization of the EEG and fMRI).

We found exact colocalization of the EEG-fMRI cluster and FCD lesion for 3/8 patients and correct colocalization, but associated with another irrelevant EEG-fMRI cluster, for 2/8 patients. EEG-fMRI processing yielded no significant results for 1/8 patients, whereas irrelevant clusters were found for 2/8.

PET results

PET imaging was available for nine patients. Focal hypometabolism in the area of the FCD lesion was found for 7/9 patients, whereas 1/9 showed only subtle hypometabolism that was considered to be significant only after knowledge of the location of the lesion. The remaining patient had no focal abnormalities.

ReHo results

Four patients showed an increase in the focal ReHo in the area of the FCD lesion. The results were inconclusive for 5/10 patients and outside of the area of the FCD lesion for 1/10.

Comparison and combination of techniques

PET imaging yielded the best results, allowing *a priori* FCD lesion detection in 7/9 cases, whereas qualitative analysis of ASL was successful in 6/10 cases (5 for quantitative analysis), VBM in 5/10, EEG-fMRI in 5/8, and regional homogeneity in 4/10. All techniques provided relevant results when structural abnormalities (dysmorphic sulci) were clearly visible: the two patients had positive results for each technique.

When PET results were inconclusive (2/9), VBM analysis of T1-weighted images and ReHo allowed detection for one patient. ASL and EEG-fMRI were also inconclusive in these two cases. Positive ASL results (6/10) were consistently supported by positive PET results but showed mixed results concerning other techniques. Inconclusive ASL results (4/10) were associated with positive PET results in 2/4 cases, positive VBM results in 2/4, and positive ReHo results in 2/4 (not for the same 2 patients). EEG-fMRI provided no added value over ASL.

The combination of techniques allowed better detection performance. Using only MRI techniques combined with ASL, VBM, and ReHo allowed correct FCD detection in 9/10 cases. PET and VBM combined yielded correct results in 8/9 cases.

Table 1. Clinical and imaging data of included patients

	FCD TYPE	OUTCOME	STRUCTURAL IMAGING	VBM	ASL (VISUAL)	ASL (QUANTITATIVE)	EEG-FMRI	REGIONAL HOMOGENEITY	PET
PATIENT 1	2A	ILAE 4*	Dysmorphic sulcus	Positive	Focal hypoperfusion	Positive	Positive	Positive	Positive
PATIENT 2	1C	ILAE 1	Dysmorphic sulcus	Positive	Focal hypoperfusion	Positive	Positive	Positive	Positive
PATIENT 3	2B	ILAE 1	Invisible	Negative	Focal hypoperfusion	Positive	Positive	Inconclusive	Positive
PATIENT 4	1C	ILAE 1	Invisible	Negative	Focal hypoperfusion	Positive	Positive	Inconclusive	Positive
PATIENT 5	2A	ILAE 4*	Invisible	Negative	Focal hypoperfusion	Positive	Positive	Inconclusive	Positive
PATIENT 6	1C	ILAE 1	Invisible	Positive	Ictal hyperperfusion	Inconclusive	Negative	Inconclusive	N/A
PATIENT 7	1A	ILAE 1	Invisible	Positive	A posteriori subtle hypoperfusion	Inconclusive	Negative	Positive	Inconclusive
PATIENT 8	2B	ILAE 1	Invisible	Negative	A posteriori subtle hypoperfusion	Negative	No interictal event	Positive	Positive
PATIENT 9	2A	ILAE 1	Invisible	Positive	Inconclusive	Inconclusive	Inconclusive	Negative	Positive
PATIENT 10	2B	ILAE 1	Invisible	Negative	A posteriori subtle hypoperfusion	Inconclusive	Technical failure	Inconclusive	Subtle hypometabolism

FCD: focal cortical dysplasia. ILAE: outcome classification according to the International League Against Epilepsy. ILAE 4: partial resection because of the proximity of functional areas. VBM: voxel-based morphometry. ASL: arterial spin labeling. EEG-FMRI: electroencephalography-synchronized functional magnetic resonance imaging. PET: positron emission tomography. N/A: not available.*

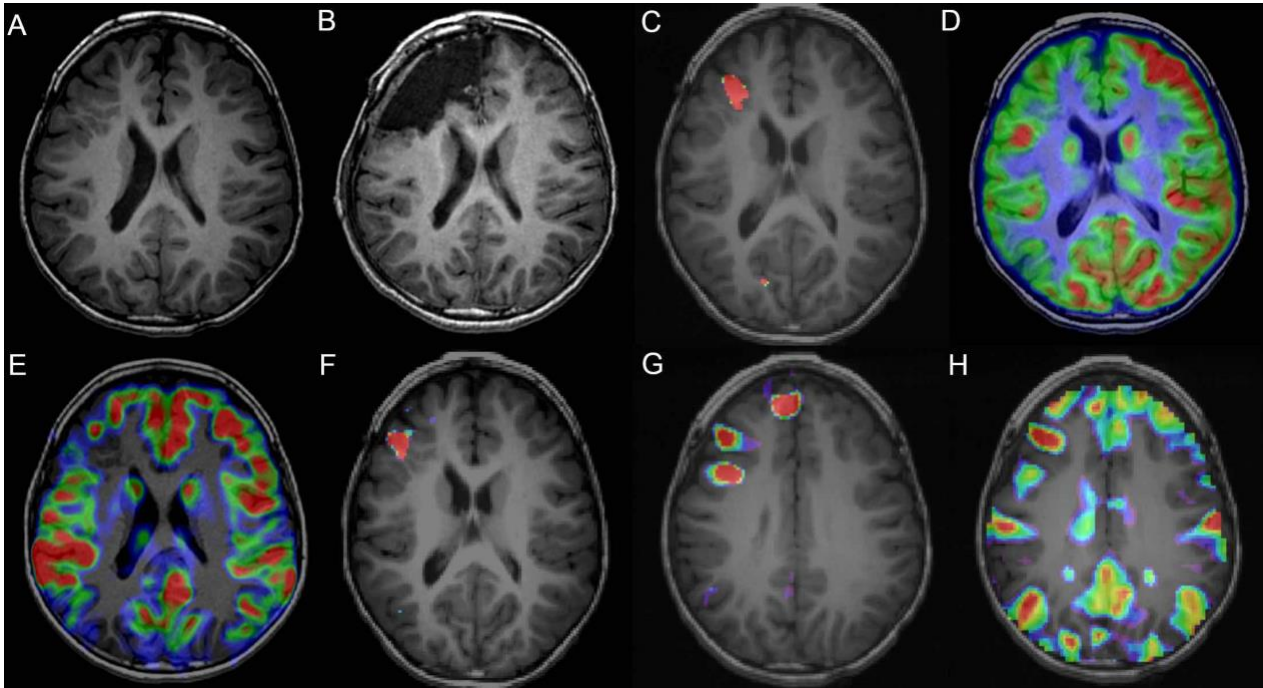


Figure 1. Imaging results of patient 2 (FCD 1C)

(A) Axial T1-weighted image before surgery, showing a dysmorphic right frontal gyrus. (B) Axial T1-weighted image after surgery showing the resection of the FCD area (outcome ILAE1). (C) Result of VBM analysis of T1-weighted images compared to controls, overlaid on a preoperative T1-weighted image, showing higher grey matter content in the FCD area. (D) FDG-PET SUV map overlaid on a preoperative T1-weighted image, showing hypometabolism of the FCD area. (E) ASL CBF map overlaid on a preoperative T1-weighted image, showing hypoperfusion of the FCD area. (F) Result of SPM analysis of the ASL CBF map compared to controls, overlaid on a preoperative T1-weighted image, showing lower CBF than in controls in the FCD area. (G) Result of EEG-fMRI, overlaid on a preoperative T1-weighted image, showing activation of the FCD area associated with interictal events. (H) Regional homogeneity map overlaid on a preoperative T1-weighted image, showing a higher ReHo value in the ReHo area than in the contralateral area.

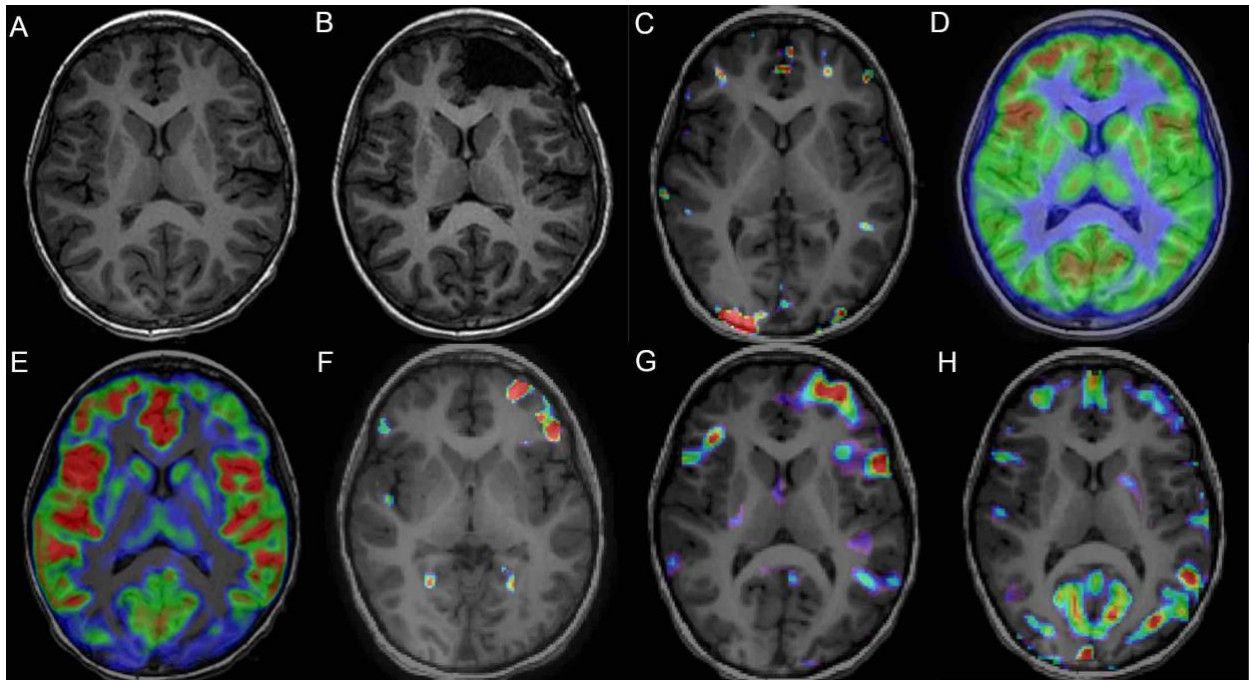


Figure 2. Imaging results of patient 4 (FCD 1C)

(A) Axial T1-weighted image before surgery, showing no abnormality. (B) Axial T1-weighted image after surgery, showing the resection of the FCD area (outcome ILAE1). (C) Result of VBM analysis of T1-weighted images compared to controls, overlaid on a preoperative T1-weighted image, showing higher grey-matter content in an irrelevant area, outside the clinical epileptogenic focus. (D) FDG-PET SUV map overlaid on a preoperative T1-weighted image, showing slight hypometabolism of the FCD area. (E) ASL CBF map overlaid on a preoperative T1-weighted image, showing hypoperfusion of the FCD area. (F) Result of SPM analysis of the ASL CBF map compared to controls, overlaid on a preoperative T1-weighted image, showing lower CBF than in controls in the FCD area. (G) Result of EEG-fMRI, overlaid on a preoperative T1-weighted image, showing activation of the FCD area associated with interictal events. (H) Regional homogeneity map overlaid on a preoperative T1-weighted image, not showing any clear high ReHo area.

Discussion

FCD detection and delineation is still a challenge in pediatric neuroimaging. Here, we show that the combination of MRI techniques and FDG-PET allowed high detection accuracy in 10 cases of subtle FCD (MRI-negative, $n = 8$, or dysmorphic sulci, $n = 2$) with surgical confirmation.

In our cohort, FDG-PET allowed correct FCD lesion detection in 7/9 cases (and detected subtle *a posteriori* hypoperfusion in one). This technique is widely used in epileptic focus detection for adults and children[113,119] and co-registration with MRI has been shown to improve its ability to detect and localize FCD lesions[120]. Our results confirm its performance. Cases with inconclusive PET results also showed inconclusive results using various MR techniques, suggesting that it may be related to different types of FCD, perhaps less spatially defined. These two FCD lesions were classified as 1A and 2B.

We found ASL to be capable of detecting FCD lesions in 6/10 cases due to focal hypoperfusion (5/6) or ictal hyperperfusion (1/6). This was true in all cases of structural abnormalities, as well as cases of MRI-negative FCD (4/8 cases). Hypoperfusion in MRI-visible FCD lesions has been previously reported[77,80], but data on surgically confirmed MRI-negative FCDs are scarce[80], as the gold standard for localization was based on EEG in most reports of MRI-negative FCD lesions in children[74,78]. Not all FCD lesions in our cohort were found based on ASL alone, but this technique added value in the context of a multi-sequence MRI protocol.

VBM analysis of 3D T1-weighted images showed focal higher grey-matter content in 5/10 of the FCD lesions, corresponding to not only the visual structural MR abnormalities (2/2), but also 3/8 cases without T1-weighted visible FCD lesions. However, other cases had irrelevant clusters, highlighting the need for EEG-guided analysis of these data, in combination with other imaging techniques[68]. Several reports have studied the efficiency of VBM in adult FCD[66] but very few in pediatric patients[70,151,152]. Processing techniques are highly diverse, giving

variable results that are useful but often insufficient for a clinical workflow[66,67]. As we report here, sensitivity and specificity are better for the detection of FCD for MR-positive than MR-negative patients, for whom results are inconsistent[67]. VBM analysis of MR sequences dedicated to gray/white matter analysis, such as MP2RAGE, could improve sensitivity[68], as well as FLAIR-based VBM analysis[70].

We observed an increase in ReHo for 4/10 patients, including the two with visible structural abnormalities and two MRI-negative cases of FCD. No results have been yet reported for children. Our results are concordant with those reported for adults, with a frequent increase in ReHo in MRI-visible FCD lesions[110], whereas this modification is inconsistently found in MRI-negative FCD lesions[112]. Once again, this technique cannot be used as a single-modality tool but must be integrated within a multimodality approach to potentially improve detection.

EEG-fMRI gave positive results when abnormal sulci were seen (2/2), supporting the efficiency of this technique[96]. Among the other patients, the results were positive for the 3/6 cases with interpretable results, matching the ASL- and PET-positive results. Multiple reports on adults have shown that, although being a useful technique, the accuracy of EEG-fMRI in localizing epileptic foci is imperfect and varies depending on the processing technique[96]. Even using intracranial EEG-fMRI, Tehrani et al. showed that the origin of interictal discharges is not always detected[153]. Other studies have reported on more complex processing techniques that could improve the efficiency of fMRI-EEG to localize FCD lesions [99,100]. Only a few studies have reported EEG-fMRI results for children with FCD[100–103], with surgical confirmation for only nine patients, including two without any structural MRI abnormalities. In the present cohort, we report 10 patients with surgically confirmed FCD, including eight who were MRI-negative. Centeno et al. reported the correct localization of FCD lesions in surgically confirmed patients by EEG-fMRI alone for 2/9 patients, both with structural MRI abnormalities[103]. Our results show a better rate of success (5/8), with positive results also obtained using other MR techniques. One patient of our cohort had inadequate images because of the absence of interictal

events, showing the need for very accurate selection of the patients on which to use this technique[103,154,155].

Our results favor the use of a multimodal approach for pediatric focal epilepsy imaging, including PET and advanced MR sequences[156]. The ideal work-up would probably be to use PET-MR[157–159]. However, PET-MR systems in children are not yet widely available and PET-MR is still a second-line investigation technique in practice. Thus, the MR protocol should be optimized to increase detecting efficiency. ASL is now clinically available for use with various MR systems, is not time-consuming (around 4 min), and does not require contrast injection or complex post-processing. Implementing it in the standard pediatric epilepsy protocol appears to be highly relevant. VBM post-processing is more time consuming but based on a clinical 3D T1-weighted sequence, which is generally included in an epilepsy work-up. Therefore, although its performance is lower than that of ASL, it can be used in difficult cases to improve confidence. In contrast to the other techniques, EEG-fMRI added no value over other MR techniques in our cohort, while its recording and analysis is very time consuming[160]. Therefore, it can be set aside for selected cases with a difficult diagnosis and an optimal situation (quiet patient, frequent interictal events). Regional homogeneity added some value in our cohort. These results should be analyzed in other cohorts to confirm this exploratory result.

The choice of the gold standard to localize FCD lesion is always challenging. Here, we chose to study FCD lesions with pathological confirmation. Surgical resection of the FCD lesion allows confirmation that true FCD was present in the resection area and constitutes a strong gold standard. However, if complete seizure resolution is not obtained (ILAE 4 for 2/10 patients in our cohort), it is possible that the entire FCD lesion (and the entire epileptogenic area) was not resected. Therefore, the results apply to FCD detection rather than its precise delineation. It may guide intracranial EEG implantation towards a part, if not the entire, epileptogenic area.

Limitations

Our study had several limitations aside from the choice of gold standard. Our cohort included a relatively small number of patients, limiting the power of the analysis, for example, for FCD subtypes. However, this number can be expected in a prospective pediatric cohort with strict inclusion criteria, including multiple imaging techniques, the absence of clear structural MR abnormalities, and surgical confirmation. We could have used other imaging techniques, such as DTI or VBM using FLAIR images, but chose to focus on these five techniques.

Conclusion

The combination of multiple imaging techniques, including FDG-PET, ASL, and VBM analysis of T1-weighted images, efficiently detects MRI-negative FCD in children. More complex techniques, such as EEG-fMRI and ReHo, provided lower added value and may be reserved for selected patients with discordant results.

VII.2 – Troisième article

Connectivité fonctionnelle péri-opératoire dans les dysplasies corticales focales de l'enfant

Dangouloff-Ros V, Boisgontier J, Fillon L, Charpy S, Saitovitch A,
Zilbovicius M, Eisermann M, Losito E, Levy R, Roux C-J, Varlet P,
Bourgeois M, Kaminska A, Blauwblomme T, Nabbout R, Boddaert N

Travail exploratoire en cours, dont les résultats présentés ci-dessous
seront présentés après correction des co-auteurs

Contexte : L'épilepsie focale de l'enfant s'associe souvent à des déficits neuro-cognitifs, en lien avec des altérations fonctionnelles de réseaux cérébraux. Nous avons cherché des anomalies des réseaux de connectivité fonctionnelle en IRM fonctionnelle de repos dans les dysplasies corticales focales (DCF) de l'enfant.

Méthodes : Nous avons réalisé des IRM fonctionnelles de repos en pré et post-opératoire chez des enfants porteurs de DCF non visible à l'IRM. Nous avons analysé la connectivité fonctionnelle par régions d'intérêt des réseaux moteur et de l'attention en mesurant des coefficients de corrélation de Pearson entre chaque paire de régions. Nous avons comparé les patients et des témoins sains en utilisant une régression linéaire. Nous avons également comparé de façon exploratoire la connectivité fonctionnelle de ces réseaux entre IRM pré et post-opératoire.

Résultats : Nous avons analysé les données de 5 patients en pré-opératoire et une patiente entre pré et post-opératoire. Nous n'avons pas trouvé de différence significative de connectivité fonctionnelle entre patients et témoins en pré-opératoire pour les réseaux moteur et de l'attention. L'étude post-opératoire exploratoire chez une patiente porteuse d'une DCF du gyrus frontal supérieur gauche sans déficit neurologique pré ou post-opératoire a montré une augmentation de la connectivité

fonctionnelle entre le thalamus et la région péri-centrale par rapport à l'IRM pré-opératoire.

Conclusion : Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre patients et témoins en pré-opératoire, peut-être en raison du caractère modéré de leur déficit neuro-cognitif. En revanche, la connectivité fonctionnelle post-opératoire semble se modifier dans le réseau concerné par la DCF chez la patiente explorée. Des études sur DCF visibles en imagerie ou avec des déficits neuro-cognitifs plus sévères pourraient trouver plus d'anomalies.

Introduction

L'épilepsie focale de l'enfant associée aux DCF ne se limite pas à une pathologie causant des crises épileptiques, mais est une pathologie neurologique globale associée à des anomalies neuro-cognitives. Une déficience intellectuelle modérée à sévère est ainsi rapportée chez 30 à 90% des enfants opérés, selon l'âge et les critères d'inclusion[29–33].

Ces anomalies ont été initialement expliquées par l'existence d'une zone de déficit fonctionnel, définie comme la zone du cortex qui ne fonctionne pas normalement en dehors des crises[21,22]. Cette zone peut être très étendue voire à distance de la zone épileptogène. La conception actuelle de la physiopathologie de la maladie relie les anomalies neurocognitives non seulement à la zone de déficit fonctionnel, mais plus largement à de multiples anomalies des réseaux cérébraux dont la connectivité est altérée en raison de l'épilepsie réfractaire[23–25].

Une des techniques d'analyse de cette connectivité des réseaux cérébraux repose sur l'IRM fonctionnelle de repos[161]. L'analyse consiste en l'observation statistique des fluctuations spontanées du signal BOLD, à la recherche de corrélations entre les variations de signal de différents voxels. L'hypothèse est que des voxels dont le signal BOLD varie de façon synchronisée correspondent à des zones cérébrales fonctionnellement connectées, qu'elles soient géographiquement proches ou éloignées. Cette technique a été largement utilisée dans l'épilepsie de l'adulte, notamment dans la sclérose mésiale[162], mais beaucoup moins dans les DCF, notamment chez l'enfant.

Les modifications de connectivité fonctionnelle retrouvées dans les DCF avant toute chirurgie sont très variées, pouvant montrer une augmentation ou une diminution de la connectivité fonctionnelle selon les régions cérébrales[23,132,163]. Ces anomalies semblent associées aux déficits neurocognitifs et aux scores de qualité de vie des enfants[23,164]. Après chirurgie, des études dans l'épilepsie temporelle de l'adulte ont montré une réorganisation des réseaux cérébraux[162,165]. Les études dans les DCF sont beaucoup plus rares, montrant des modifications

hétérogènes de connectivité fonctionnelle entre pré et post-opératoire[166,167].

Nous avons cherché à étudier de potentielles modifications de connectivité fonctionnelle chez des enfants porteurs de DCF, soit en comparaison à des témoins, soit entre IRM pré-opératoire et post-opératoire.

Méthodes

Patients

Dans le cadre du protocole d'étude, avec l'accord du comité d'éthique, nous avons proposé aux 10 patients opérés de DCF non ou très mal visible à l'IRM de la cohorte d'étude de cette thèse de réaliser une IRM fonctionnelle de repos (sans EEG concomitant) à distance temporelle de la chirurgie, associée à une acquisition 3D T1. Ces patients avaient eu l'IRMf de repos en pré-opératoire lors de l'IRMf-EEG. Tous ont eu une évaluation neuropsychologique dans le cadre de leur bilan pré-opératoire.

Les patients ont été exclus si les images présentaient trop d'artéfacts de mouvement (> 2 mm ou $> 2^\circ$).

Nous avons également réalisé les acquisitions chez 13 témoins sains d'âge similaire.

Acquisition des images

Les IRM ont été faites sur une IRM 3T (MR 750, GE Healthcare, Wis, USA) dans le cadre du protocole décrit dans cette thèse. Étaient utilisées pour ce travail l'acquisition 3D T1 et l'IRMf de repos en séquence BOLD avec les paramètres suivants : séquence single shot echo planar ; TE/TR = 31/2500 ms; taille de pixel 2×2 mm², épaisseur de coupe 3 mm (45 coupes adjacentes); 240 volumes; durée d'acquisition de 10 min.

Traitement des images d'IRMf

Le traitement des images a été fait avec un logiciel automatisé (DPARSF (<http://rfmri.org/DPARSF>)[137] basé sur statistical parametric mapping (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) et utilisant Matlab.

Nous avons enlevé les 10 premiers volumes pour obtenir une stabilisation magnétique. Les volumes fonctionnels ont été corrigés du décalage temporel en opérant un slice-timing, puis du décalage spatial par correction des mouvements (avec le modèle de Friston à 24 paramètres) et recalage des images sur les images anatomiques en 3D T1. Les images recalées ont été segmentées en six tissus (substance grise, substance blanche, liquide cérébro-spinal, air, os, tissus mous) en utilisant NewSegment. Elles ont ensuite été normalisées dans l'espace MNI en utilisant l'algorithme DARTEL[139]. Le signal de la substance grise, de la substance blanche, du liquide cérébro-spinal et les mouvements de la tête ont été utilisés comme régresseurs de nuisance. Nous avons filtré les données pour ne conserver que les fréquences entre 0.01 et 0.1 Hz. Les images ont enfin été lissées en utilisant un noyau gaussien de 6 mm de largeur totale à mi-hauteur (FWHM).

Définition des régions d'intérêt

Nous avons choisi de nous concentrer sur les réseaux impliqués chez la majorité des enfants de la cohorte : le réseau moteur, qui participe aux crises de tous les patients inclus et le réseau attentionnel car plusieurs patients présentaient des troubles attentionnels avant la chirurgie. Les régions d'intérêt testées ont donc été celles du réseau moteur (gyrus pré-central, post-central, frontal supérieur, frontal supéro-médial, aire motrice supplémentaire et thalamus) et du réseau attentionnel ventral (gyrus supra-marginal et gyrus temporal supérieur) et dorsal (sillon intra-pariétal [gyrus pariétal supérieur et inférieur] et champs oculaires frontaux [frontal eye fields, comprenant le gyrus frontal médial et le gyrus précentral]). Les régions d'intérêt étaient définies dans l'espace MNI selon l'atlas aal3[168].

Pour chaque paire de régions d'intérêt, pour chaque participant, nous avons extrait les valeurs de coefficient de corrélation de Pearson avec transformation de Fisher.

Statistiques

Nous avons comparé en pré-opératoire les valeurs des coefficients de corrélation entre chaque patient d'une part et le groupe de témoins d'autre part (en gardant les témoins d'âge à +/- 3 ans par rapport au patient) en utilisant une régression linéaire avec le coefficient de corrélation comme variable dépendante, le groupe (patient ou témoin) comme variable indépendante et l'âge comme covariable. Ce test a été répété pour chaque paire. Pour limiter le nombre de tests statistiques, nous avons testé ces différences pour les coefficients de corrélations entre régions homolatérales et entre régions homologues de chaque côté. Le seuil de significativité a été fixé à 0.05 après correction de Benjamini-Hochberg pour les comparaisons multiples au sein de chaque réseau[169].

Pour comparer la connectivité fonctionnelle pré et post-opératoire, nous avons calculé un pourcentage de variation du coefficient de corrélation pour chaque couple de régions d'intérêt.

Résultats

Patients

Nous avons obtenu une IRM fonctionnelle de suivi chez 5 patients de la cohorte, avec un délai depuis la chirurgie de 3 à 40 mois. Nous avons donc inclus ces patients dans l'étude de connectivité fonctionnelle.

Suite au pré-traitement des images, 3 patients ont dû être exclus de l'analyse post-opératoire car la séquence BOLD comportait trop d'artéfacts de mouvement en post-opératoire (> 4 mm). Un autre patient a dû être exclu car il avait eu une acquisition BOLD de paramètres très différents de l'acquisition pré-opératoire, rendant la comparaison impossible.

Nous avons donc analysé les données de 5 patients en pré-opératoire et réalisé une analyse exploratoire de la connectivité fonctionnelle pré et post-opératoire chez une patiente.

Tous les patients présentaient une implication motrice de leurs crises, sans déficit moteur clinique en pré-opératoire et post-opératoire. Trois

patients sur 5 présentaient des troubles de l'attention lors des tests neuropsychologiques (patients 1, 4 et 5). Les autres troubles neurocognitifs étaient très hétérogènes d'un patient à l'autre. Deux patients avaient un QI total normal (patients 1 et 10), les trois autres ayant un QI total entre 75 et 80 (patients 3, 4 et 5). La patiente analysée en post-opératoire ne présentait à aucun moment de trouble neurocognitif (patiente 10).

Connectivité fonctionnelle pré-opératoire

Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre patients et témoins pour les valeurs de coefficient de corrélation inter-régions au sein des réseaux moteur (Figure 1) et de l'attention (Figure 2), que les patients présentent des troubles ou non.

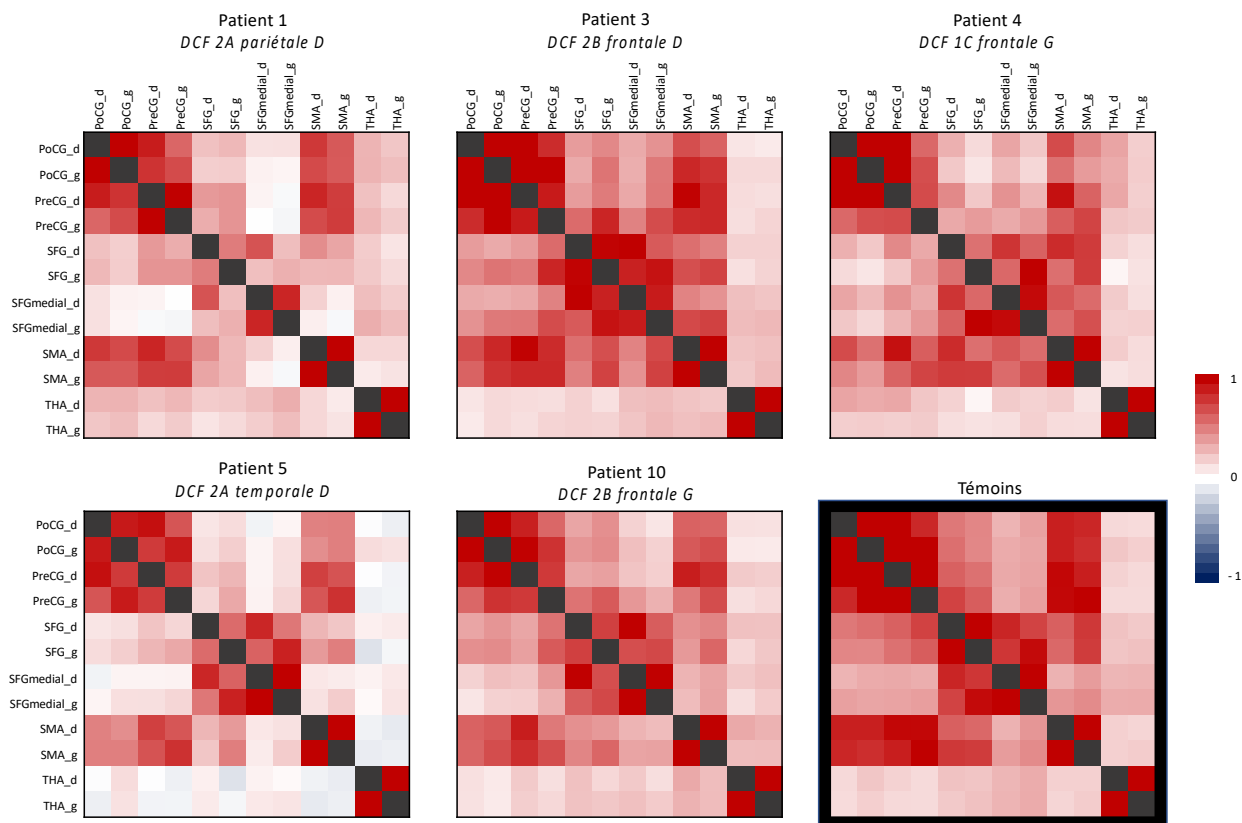


Figure 1 : Matrices de connectivité fonctionnelle du réseau moteur en pré-opératoire chez 5 patients porteurs de DCF et médiane des valeurs chez les 13 témoins.

Les matrices de connectivité fonctionnelle présentent les valeurs de coefficient de corrélation avec correction de Fisher entre les régions d'intérêt du réseau moteur. Les modifications observées sont statistiquement non significatives par rapport aux valeurs des témoins. Les numéros de patients correspondent à ceux de l'article 2. La matrice en bas à droite représente les valeurs médianes des coefficients de corrélation pour l'ensemble des témoins.

PoCG : gyrus post-central. PreCG : gyrus précentral. SFG : gyrus frontal supérieur. SMA : aire motrice supplémentaire. THA : Thalamus.

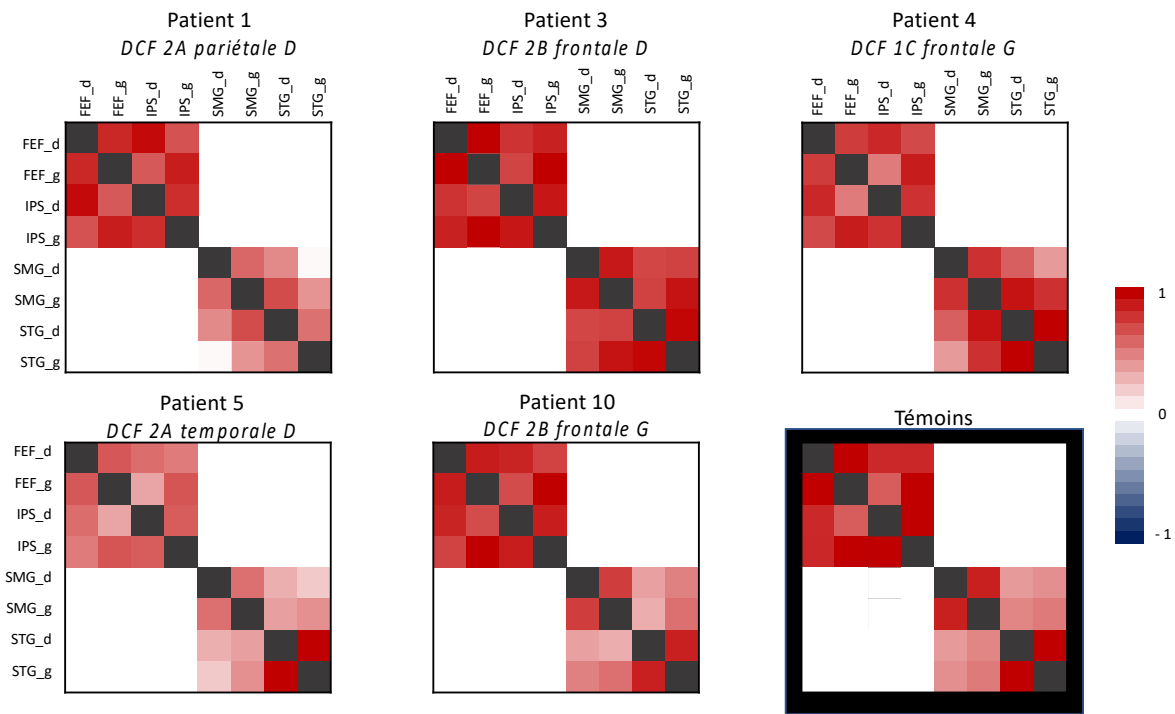


Figure 2 : Matrices de connectivité fonctionnelle du réseau attentionnel en pré-opérateur chez 5 patients porteurs de DCF et médiane des valeurs chez les 13 témoins.

Les matrices de connectivité fonctionnelle présentent les valeurs de coefficient de corrélation avec correction de Fisher entre les régions d'intérêt du réseau attentionnel dorsal (en haut à gauche dans chaque matrice) et ventral (en bas à droite dans chaque matrice). Les modifications observées sont statistiquement non significatives par rapport aux valeurs des témoins. Les numéros de patients correspondent à ceux de l'article 2. La matrice en bas à droite représente les valeurs médianes des coefficients de corrélation pour l'ensemble des témoins.

FEF : champ oculaire frontal. IPS : sillon intra-pariétal. SMG : gyrus supra-marginal. STG : gyrus temporal supérieur.

Évolution post-opératoire de la connectivité fonctionnelle

La comparaison entre connectivité fonctionnelle pré et post-opératoire a pu être réalisée chez une patiente de 15 ans qui présentait une DCF frontale supérieure gauche de type IIB de petite taille, non visible à l'IRM, responsable de crises motrices, sans anomalie neurocognitive pré et post-opératoire. Cette patiente était guérie de ses crises après chirurgie (2 ans de recul post-opératoire lors de l'IRMf, 5 ans aujourd'hui).

Les modifications de connectivité fonctionnelle consistaient en une augmentation post-opératoire de la connectivité entre les thalami et les autres régions du réseau moteur, notamment les régions péri-centrales, allant de 50% à 500% (Figure 3). Cette modification correspondait principalement à des valeurs de coefficients de corrélation faibles initialement se rapprochant plus des valeurs des témoins (mais restant non significativement différentes des témoins avant et après chirurgie). Les autres couples de connexions ne présentaient que des modifications faibles (< 50%).

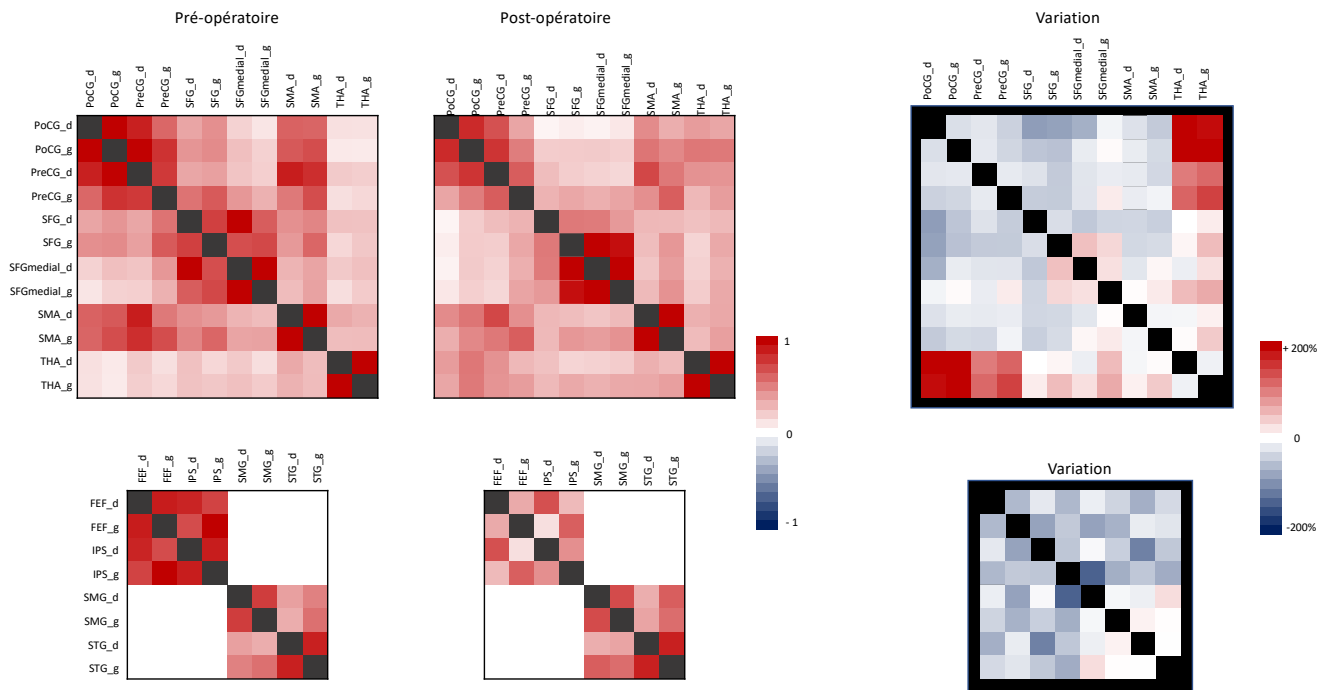


Figure 3 : Évolution de la connectivité fonctionnelle entre IRM pré et post-opératoire.

Matrices de connectivité fonctionnelle du réseau moteur (première ligne) et attentionnel (2^e ligne) de la patiente 10 en pré-opératoire (1^{ère} colonne) et post-opératoire (2^e colonne). La 3^e colonne présente le pourcentage de variation du coefficient de corrélation pour chaque couple de régions d'intérêt. On visualise une augmentation marquée du coefficient de corrélation entre les thalami et la région centrale. Les autres variations sont faibles avec une tendance à la baisse.

Discussion

Nous avons étudié la connectivité fonctionnelle des réseaux moteur et de l'attention chez 5 patients en pré-opératoire d'une DCF et effectué une comparaison entre et pré et post-opératoire chez une patiente. Avec cette cohorte de patients à troubles cognitifs modérés, nous n'avons pas trouvé de différence significative de connectivité fonctionnelle pré-opératoire entre patients et témoins. L'étude exploratoire chez une patiente opérée d'une DCF frontale supérieure gauche a montré une amélioration de la connectivité fonctionnelle thalamique avec le réseau moteur en post-opératoire.

Les études de connectivité fonctionnelle en IRMf de repos dans les DCF non opérées sont rares avec des résultats variables. La connectivité de la région de la dysplasie elle-même avec le reste du cerveau présentait des modifications pouvant aller dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution de la connectivité fonctionnelle [23,163]. Les réseaux cérébraux qui n'impliquent pas strictement la zone épileptogène pouvaient également être altérés, dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution de la connectivité fonctionnelle [167,170]. Dans notre cohorte, nous n'avons pas retrouvé de telle différence de façon significativement différente des témoins. Le choix de patients avec une IRM normale a probablement diminué les chances de trouver une anomalie, puisque les DCF avec de plus nettes anomalies IRM structurelles semblent présenter un hypoconnectivité plus marquée[163]. De plus, les patients étant opérés avant l'apparition de troubles neuro-cognitifs sévères, les déficits retrouvés chez nos patients étaient modérés. Cela peut expliquer que nous ne trouvons pas de différence aussi marquée que des cohortes de patients à atteinte plus sévère[166].

La connectivité fonctionnelle entre le thalamus et les autres régions du réseau moteur était augmentée à la suite de la chirurgie chez la patiente que nous avons pu analyser. A notre connaissance, seules de très rares

études ont rapporté les modifications de connectivité fonctionnelle entre IRMf de repos en pré et post-opératoire de DCF[136,166,167]. Dans les diverses régions ayant des anomalies de connectivité fonctionnelle (augmentation ou diminution), les modifications en post-opératoire allaient dans le sens d'une « normalisation », avec une connectivité fonctionnelle plus proche de celle des témoins dans une série de 3 cas[167], ou meilleure que celle des patients non opérés dans un case report[166]. Les réseaux pathologiques associées à l'épilepsie disparaissaient en post-opératoire[136]. Cependant, ces études doivent être prises avec précaution, les effectifs étant très faibles et l'analyse mélangeant des localisations variées de DCF pouvant être discutable. Des études dans l'épilepsie temporale de l'adulte ont également montré une connectivité fonctionnelle plus proche des témoins en post-opératoire dans différents réseaux de repos[162,165]. Dans notre cas, l'augmentation de connectivité fonctionnelle semblait également aller vers un rapprochement avec les valeurs des témoins, puisque les valeurs de coefficients de corrélation en pré-opératoire paraissaient faibles, même si elles n'étaient pas significativement différentes de celles des témoins. Cette augmentation de la connectivité fonctionnelle pourrait expliquer l'amélioration neurocognitive pouvant être observée dans les suites d'une chirurgie de DCF.

Notre étude de connectivité fonctionnelle cérébrale a été très limitée par le faible effectif de la cohorte, réduisant sans doute la puissance nécessaire à détecter des différences. De plus, les localisations diverses de DCF empêchaient de faire une analyse groupée pertinente. Pour réduire le nombre de tests statistiques sans hypothèse a priori, nous nous sommes focalisés sur les réseaux moteur et de l'attention, qui étaient impliqués dans l'épilepsie de nos patients ; l'étude d'autres réseaux aurait peut-être montré des différences. Notre cohorte ne comportait que des patients ayant une atteinte neurocognitive modérée ou absente, car la chirurgie est programmée avant d'atteindre un niveau plus sévère ; l'inclusion de patients plus sévères aurait sans doute permis d'observer des différences plus marquées. Plusieurs patients ont été exclus à cause de mouvements sur l'une des deux IRM : cela souligne l'importance de contrôler le

mouvement des patients pour ces acquisitions longues. L'utilisation de séquences d'IRMf de repos plus courte pourrait augmenter les chances de succès.

Conclusion

Nous n'avons pas trouvé de différence significative de connectivité fonctionnelle pré-opératoire des réseaux moteurs et de l'attention entre nos patients porteurs de DCF avec des déficits neurocognitifs modérés et les témoins. Dans le cadre des DCF, l'étude de patients plus homogènes (âge, type de DCF, localisation, état neurocognitif) permettrait des études plus puissantes, mais la rareté des cas rend ce travail difficile. Des différences de connectivité fonctionnelle avec les témoins seraient probablement plus fréquemment trouvées chez des patients à IRM anormale ou avec des déficits plus sévères.

VIII – DISCUSSION GENERALE

VIII.1 Détection des dysplasies corticales focales de l'enfant

L'objectif principal de cette thèse était de développer et d'évaluer plusieurs techniques d'imagerie avancée pour détecter au mieux les DCF de l'enfant à IRM morphologique normale. Nous avons évalué des techniques éprouvées comme la TEP-FDG et mis en place des méthodes d'imageries plus complexes comme l'homogénéité régionale en IRMf de repos et l'IRMf-EEG.

VIII.1.2 Apport de la TEP-FDG

L'intérêt de la TEP-FDG dans la recherche de DCF de l'enfant a été montrée depuis de nombreuses années[113,119], et l'arrivée de la TEP-IRM a récemment permis une amélioration des performances[120].

Dans notre cohorte de 10 patients à IRM morphologique normale (8/10 cas + 2 cas de DCF très mal limitées), la performance de la PET-FDG a été confirmée, puisqu'elle détectait correctement la DCF dans 7 cas sur 9 où elle a été réalisée. Utilisée de façon isolée, ses performances étaient supérieures à celles des techniques IRM testées. De plus, dans les 2 cas où les DCF n'étaient pas visibles en TEP-FDG, elles ne l'étaient pas non plus avec les autres techniques.

La TEP-FDG présente l'inconvénient de l'irradiation et des contraintes d'organisation qui ne la rendent pas disponible dans tous les centres. Cependant, son rôle est encore très important dans le bilan des épilepsies focales de l'enfant et il apparaît essentiel de poursuivre son utilisation en cas de suspicion de DCF à IRM normale. L'implémentation récente de la TEP-IRM améliore sa sensibilité et diminue l'irradiation, encourageant cette pratique quand elle est disponible.

VIII.1.2 Apport de la perfusion ASL

Les anomalies de perfusion ASL dans les DCF à IRM pathologique apparaissent très fréquentes, sous la forme d'une hypoperfusion inter-ictale et d'une hyperperfusion ictale[77,80]. Les données sur les DCF à IRM normale, là où la séquence serait le plus utile, sont beaucoup moins développées[74,78], notamment pour celles confirmées chirurgicalement[80].

Dans notre cohorte, l'ASL permettait de détecter 6 DCF sur 10 (5 par une hypoperfusion inter-ictale, 1 par hyperperfusion ictale), en incluant les 2 avec discrètes anomalies morphologiques. Cela confirme la littérature et nos habitudes cliniques pour les DCF à IRM morphologique anormale, où l'anomalie de perfusion est quasi-constante, surtout pour les DCF de type IIb. Pour les IRM strictement normales, nos résultats montrent l'intérêt, mais aussi les limites de la technique puisque la moitié de ces DCF n'étaient pas vues. Ces DCF non visibles en ASL ont peut-être une architecture ou un fonctionnement différent des autres DCF, qui pourraient expliquer qu'elles présentent une perfusion similaire à celle de cortex sain.

L'explication physiologique de l'hypoperfusion ASL interictale des DCF n'est pas démontrée. L'hypodébit en ASL est concordant avec l'hypoperfusion mesurée en PET à l'eau marquée par l'oxygène 15[171], mais de réalisation plus aisée. En revanche, la concordance avec les résultats de TEP-FDG est fréquente mais pas constante, reflétant la différence de mécanisme en cause (métabolisme du glucose pour la TEP-FDG, débit sanguin pour l'ASL et la TEP à l'eau). Certaines DCF pourraient ainsi avoir un métabolisme diminué en conservant un débit sanguin physiologique. Les différences de débit pourraient donc être liées non seulement à une différence de demande par couplage neuro-vasculaire, mais aussi à des différences intrinsèques de vascularisation lésionnelle.

L'analyse quantitative des cartographies de débit sanguin cérébral en comparaison aux témoins montrait des résultats similaires à l'analyse qualitative visuelle. Cela pourrait décourager son utilisation qui demande un temps de traitement d'image supplémentaire ; cependant, l'analyse visuelle était faite par des radiologues très habitués à la perfusion ASL, et

l'analyse quantitative pourrait être plus profitable dans des centres moins entraînés.

La perfusion ASL apparaît ainsi très utile dans le bilan IRM des DCF de l'enfant, ce d'autant plus que son acquisition est rapide, sans injection et son post-traitement immédiat. Il est souhaitable qu'elle soit réalisée systématiquement dans les bilans d'épilepsie focale de l'enfant dans les centres disposant de la séquence. Elle est nécessaire mais cependant pas suffisante dans le bilan d'une suspicion de DCF et doit s'intégrer dans une stratégie globale d'imagerie incluant d'autres séquences IRM, la TEP-FDG et parfois l'EEG invasif.

VIII.1.3 Apport du traitement par VBM des images 3D T1

La recherche d'une anomalie de densité ou de quantité de substance grise pour détecter les DCF en utilisant VBM a fait l'objet de plusieurs études chez l'adulte[66], beaucoup moins chez l'enfant[70,151,152]. Les résultats y sont très bons quand la DCF est visible sur les images morphologiques, beaucoup plus inconstants en cas d'IRM normale[67]. Ces résultats semblent pouvoir être améliorés avec des techniques de post-traitement plus complexes[66], ou encore en y associant une analyse VBM des images FLAIR[70].

Dans notre cohorte les 2 DCF à IRM subtilement anormales étaient détectées ainsi que 3 cas sur 8 de DCF à IRM normale. Ainsi, bien qu'imparfaite, cette technique semble avoir un intérêt y compris après relecture par des radiologues spécialisés. La grande limite de ce résultat est la présence de faux positifs, c'est à dire de détection de zones différentes des témoins en dehors de la DCF. L'analyse doit donc rester prudente et surtout guidée par les données électro-cliniques ainsi que les autres résultats d'imagerie.

Les cas de suspicion de DCF difficiles pourraient donc bénéficier de ce type de traitement d'image en pratique clinique. Le traitement d'image actuel présente l'inconvénient du temps nécessaire à sa réalisation. L'implémentation de logiciels dédiés et automatisés pourraient encourager à son utilisation[68,69].

VIII.1.4 Apport de l'IRM fonctionnelle de repos

Une partie de cette thèse était consacrée à l'apprentissage et à l'évaluation de l'étude des fluctuations spontanées du signal BOLD en IRM fonctionnelle de repos dans le cadre des DCF. Nous nous sommes notamment focalisés sur les variables décrivant ces fluctuations à l'échelle locale : l'homogénéité régionale (ReHo), l'amplitude des fluctuations de basse fréquence (ALFF) et le degré de centralité (DC).

Les quelques articles publiés à ce jour, avec principalement des DCF visibles à l'imagerie et des âges de patients variables, montraient une augmentation de l'ALFF[110–112] et parfois une augmentation de la ReHo[112]. Les résultats de degré de centralité n'étaient pas rapportés.

Dans l'étude exploratoire initiale (1^{er} article) et le 2^e article, nous avons trouvé une augmentation de la ReHo dans la DCF dans 4 cas sur 10, corrélée spatialement à la région hypométabolique en TEP-FDG. Cette augmentation était décrite en comparaison au côté opposé, avec une asymétrie plus marquée chez les patients que chez les témoins.

Le transfert de ce résultat à la pratique clinique est encore incertain. Tout d'abord, dans cette cohorte, la ReHo n'a pas montré de supériorité sur la perfusion ASL alors que son acquisition et son post-traitement sont plus chronophages. De plus son implémentation nécessitera une phase d'entraînement des radiologues : là où l'expérience locale nous permet de conclure ou non à une variation de débit en ASL suffisamment marquée pour évoquer une DCF, une expérience reste à développer pour reconnaître une variation significative de ReHo au sein de cartes où l'hétérogénéité est présente y compris chez les témoins.

VIII.1.4 Apport de l'IRMf-EEG

Les études d'IRMf-EEG chez l'enfant sont rares [100–102] et la confirmation chirurgicale est rarement disponible (9 patients, dont seulement 2 à IRM normale)[103]. La capacité de détection des DCF y est faible (2/9).

Dans notre cohorte avec confirmation chirurgicale, les deux DCF à IRM subtilement anormale étaient détectées par l'IRMf-EEG, ainsi que 3/6 cas de DCF à IRM normale. Ces DCF étaient également détectées en ASL et TEP-FDG. En revanche, deux patients présentaient des résultats discordants, à distance de la DCF, montrant la nécessité d'analyser ces résultats en lien avec les autres modalités d'imagerie et le contexte électro-clinique, comme toujours. De plus, un patient a dû être exclu de l'analyse à cause d'une absence d'événement inter-ictal, mettant en évidence le besoin d'une sélection précise des patients concernés.

Nous avons donc trouvé des résultats meilleurs que ceux de la littérature, mais sans mettre en évidence de valeur ajoutée sur l'ASL ou la TEP-FDG. Cette limite s'ajoute au temps nécessaire à la réalisation de l'examen et surtout à son analyse (analyse de l'EEG et traitement des données), ne poussant pas à la généralisation de la réalisation de cette séquence. Elle peut cependant avoir son intérêt dans des cas complexes, bien étudiés par les différents intervenants (neuropédiatre, électrophysiologiste, neurochirurgien, radiologue), en lien avec les autres modalités. La sélection de patients avec événement inter-ictaux fréquents et capables de rester immobiles sera essentielle.

VIII.1.5 Stratégie globale de détection des DCF

L'ensemble de ces résultats permettent de dessiner une possible stratégie d'exploration diagnostique des DCF de l'enfant en pré-opératoire.

Le premier et indispensable temps reste l'exploration électro-clinique non invasive, puisque nous avons vu que toutes les techniques ont besoin d'être guidées par ces données.

Le second temps est l'IRM, avec le minimum du protocole HARNES, complété par la séquence de perfusion ASL, à la réalisation facile, rapide et à l'analyse qualitative immédiate sans post-traitement lourd. Ce temps d'IRM peut être complété par une analyse quantitative en comparaison à des témoins des images T1 (VBM) et de perfusion ASL (et éventuellement des images FLAIR).

En cas d'échec de localisation claire de la DCF, les performances diagnostiques poussent à réaliser une TEP-FDG, idéalement avec une TEP-IRM. Son caractère irradiant et sa disponibilité limitée peuvent apparaître comme des freins, mais elle semble licite et nécessaire dans ce cadre où le bénéfice clinique sera important pour les patients si une bonne localisation permet une chirurgie efficace sur une épilepsie pharmaco-résistante.

Des cas restant difficiles pousseront ensuite à la réalisation des techniques d'IRM complémentaires que sont l'IRMf-EEG et la ReHo basée sur l'IRMf de repos, chez des enfants capables de réaliser de tels examens.

Enfin, si la DCF ne peut pas être identifiée et délimitée de façon suffisamment nette avec l'imagerie pour envisager une chirurgie, l'EEG invasif garde une place importante. Les techniques précédentes permettront d'aider à guider la mise en place des électrodes vers la zone la plus suspecte de contenir la DCF.

VIII.2 La connectivité fonctionnelle en IRMf de repos dans les DCF

Cette thèse nous a permis d'apprendre à faire le traitement et l'analyse des données de connectivité fonctionnelle en IRMf de repos. Les résultats obtenus ont montré une faisabilité de la technique, même si nous n'avons pas trouvé de différence avec les témoins chez les patients inclus.

Le choix de la cohorte de DCF opérés à IRM normale pour développer l'étude de connectivité fonctionnelle n'était probablement pas idéal puisque chaque patient présente une pathologie unique de par sa localisation, le type de DCF ou encore l'âge de l'enfant. Les comparaisons de groupes, plus puissantes pour les études de connectivité fonctionnelle, ont donc été impossibles. De plus, ces enfants présentaient des déficits neurocognitifs modérés, avec probablement des altérations des réseaux cérébraux plus subtiles que chez des patients atteints plus sévèrement. Ces difficultés d'étude chez les enfants porteurs de DCF se retrouvent dans les faibles effectifs et l'hétérogénéité des données dans les études publiées[166,167].

Cependant, la technique de traitement de données serait similaire pour d'autres cadres pathologiques, donc la maîtrise de cette analyse sera utile pour d'autres cohortes de patients. Dans le cadre de l'épilepsie, de futures études pourraient ainsi étudier soit des groupes de pathologies plus homogènes (épilepsie absence par exemple, ou DCF de localisation choisie à l'avance), des patients à atteintes neurocognitive plus marquée, soit des patients en post-opératoire de chirurgies similaires (lobectomie temporale par exemple).

VIII.3 Perspectives

Nous avons testé plusieurs techniques d'IRM dans le cadre de cette thèse, mais comment présenté en introduction, d'autres restent à étudier.

Pour la perfusion ASL dont le service a une forte expérience, des adaptations restent à évaluer. Le délai post-marquage utilisé sur notre séquence ASL (1025 ms), optimisé pour obtenir un meilleur rapport signal sur bruit, est différent de celui de nombreux centres et des recommandations de la littérature[172]. Ce débat pourrait être résolu par la généralisation de la séquence d'ASL utilisant de multiples délais post-marquage[173]. La correction du débit basée sur l'évaluation du temps de transit permettrait de prendre en compte d'éventuelles hétérogénéités inter-individuelles de vascularisation cérébrale, et peut-être de mieux étudier la région occipitale, qui tend à être artificiellement hypoperfusée sur nos séquences. Une plus grande homogénéité de la cartographie de débit et un meilleur rapport signal sur bruit permettrait probablement de mieux détecter les DCF.

Le travail de cette thèse s'est focalisé sur l'imagerie inter-ictale. Il apparaît possible d'étudier également certains patients à la phase ictale ou post-ictale immédiate (sous condition que les crises soient fréquentes, facilement déclenchables et à manifestations motrices peu marquées). La recherche d'anomalies liées à l'hyperactivité temporaire en ASL ou sur l'IRMf de repos pourrait aider à la localisation des DCF. Dans des pathologies à anomalies multiples (la sclérose tubéreuse de Bourneville notamment), ce type d'analyse pourrait permettre de trouver d'où partent les crises les plus fréquentes parmi de multiples anomalies sur l'IRM morphologique.

De nouvelles séquences morphologiques demandent aussi à être évaluées sur nos machines IRM. Ainsi, nous souhaiterions implémenter l'imagerie de la jonction substance grise – substance blanche comme le 3D-EDGE, espérant qu'elle nous aide à mieux détecter le flou de l'interface[61].

Enfin, lorsqu'elle sera accessible, la réalisation de l'IRM à 7T pourrait améliorer les performances de détection[52], surtout sur les séquences morphologiques, mais peut-être aussi sur des séquences avancées.

VIII.4 Conclusion

La place essentielle de l'imagerie dans le bilan des DCF de l'enfant est à développer en continu pour obtenir des performances optimales dans la détection et la délimitation des DCF, pour permettre une résection chirurgicale efficace. Le travail effectué dans cette thèse a permis d'implémenter de nouvelles techniques et d'évaluer l'efficacité de plusieurs approches dans les DCF à imagerie morphologique normale. L'implication de neuroradiologues expérimentés en pédiatrie et se mettant sans cesse à jour des nouvelles possibilités diagnostiques apparaît essentielle pour bénéficier de ces avancées.

Les années à venir seront l'occasion de leur implémentation dans la pratique clinique et de recherche, ainsi que de la poursuite de la recherche de nouvelles solutions pour optimiser la prise en charge de ces enfants.

IX – BIBLIOGRAPHIE

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):296–303.
2. Baker GA, Hargis E, Hsieh MMS, Mounfield H, Arzimanoglou A, Glauser T, et al. Perceived impact of epilepsy in teenagers and young adults: an international survey. *Epilepsy Behav*. 2008 Apr;12(3):395–401.
3. Laurent A, Arzimanoglou A. Cognitive impairments in children with nonidiopathic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 2:99–102.
4. Wong-Kissel LC, Blauwblomme T, Ho ML, Boddaert N, Parisi J, Wirrell E, et al. Challenges in managing epilepsy associated with focal cortical dysplasia in children. *Epilepsy Res*. 2018;145:1–17.
5. Dangouloff-Ros V, Levy R, Nahmani S, Grévent D, Roux CJ, Boddaert N. Comment je fais le bilan d'une épilepsie focale de l'enfant ? *J Imag Diagn Interv*. 2021 Feb;4(1):28–35.
6. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Søråas C, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*. 2017 May;139(5):e20163908.
7. Pavone P, Pappalardo XG, Parano E, Falsaperla R, Marino SD, Fink JK, et al. Fever-Associated Seizures or Epilepsy: An Overview of Old and Recent Literature Acquisitions. *Front Pediatr*. 2022;10:858945.
8. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2015 Jun;17(2):117–23.
9. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun;63(6):1398–442.
10. Wang I, Bernasconi A, Bernhardt B, Blumenfeld H, Cendes F, Chinvarun Y, et al. MRI essentials in epileptology: a review from the ILAE

- Imaging Taskforce. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2020 Aug 7;
11. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1648–56.
 12. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971 Aug;34(4):369–87.
 13. Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6 Suppl 3):S2-8.
 14. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011 Jan;52(1):158–74.
 15. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M, Cendes F, Lopes-Cendes I, Palmini A, et al. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*. 2022 Jun 15;
 16. Schurr J, Coras R, Rössler K, Pieper T, Kudernatsch M, Holthausen H, et al. Mild Malformation of Cortical Development with Oligodendroglial Hyperplasia in Frontal Lobe Epilepsy: A New Clinico-Pathological Entity. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2017 Jan;27(1):26–35.
 17. Gaballa A, Woermann FG, Cloppenborg T, Kalbhenn T, Blümcke I, Bien CG, et al. Clinical characteristics and postoperative seizure outcome in patients with mild malformation of cortical development and oligodendroglial hyperplasia. *Epilepsia*. 2021 Dec;62(12):2920–31.
 18. Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI. Basic Mechanisms Underlying Seizures and Epilepsy [Internet]. *An Introduction to Epilepsy* [Internet]. American Epilepsy Society; 2006 [cited 2022 Jun 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2510/>
 19. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
 20. Blauwblomme T, Jiruska P, Huberfeld G. Mechanisms of ictogenesis.

Int Rev Neurobiol. 2014;114:155–85.

21. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain J Neurol*. 2001 Sep;124(Pt 9):1683–700.
22. Lüders HO, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2006 Aug;8 Suppl 2:S1-9.
23. Tavakol S, Royer J, Lowe AJ, Bonilha L, Tracy JI, Jackson GD, et al. Neuroimaging and connectomics of drug-resistant epilepsy at multiple scales: From focal lesions to macroscale networks. *Epilepsia*. 2019 Apr;60(4):593–604.
24. Bear JJ, Chapman KE, Tregellas JR. The epileptic network and cognition: What functional connectivity is teaching us about the childhood epilepsies. *Epilepsia*. 2019 Aug;60(8):1491–507.
25. Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, McGonigal A, Jirsa V, Guye M, et al. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*. 2017 Jul;58(7):1131–47.
26. Shao LR, Habela CW, Stafstrom CE. Pediatric Epilepsy Mechanisms: Expanding the Paradigm of Excitation/Inhibition Imbalance. *Child Basel Switz*. 2019 Feb 5;6(2):E23.
27. Blauwblomme T, Dossi E, Pellegrino C, Goubert E, Iglesias BG, Sainte-Rose C, et al. Gamma-aminobutyric acidergic transmission underlies interictal epileptogenicity in pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol*. 2019 Feb;85(2):204–17.
28. Fauser S, Huppertz HJ, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller DM, et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain J Neurol*. 2006 Jul;129(Pt 7):1907–16.
29. Guerrini R, Barba C. Focal cortical dysplasia: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2021 Nov;21(11):1213–24.
30. Lortie A, Plouin P, Chiron C, Delalande O, Dulac O. Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy. *Epilepsy Res*. 2002 Sep;51(1–2):133–45.
31. Wang TS, Liu QZ, Liu M, Zhang Q, Wang RF, Wu CW, et al. Clinical features and surgical outcomes in young children with focal cortical

dysplasia type II. *CNS Neurosci Ther.* 2020 Feb;26(2):270–7.

32. Bast T, Ramantani G, Seitz A, Rating D. Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. *Acta Neurol Scand.* 2006 Feb;113(2):72–81.

33. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, Hildebrandt M, Kolodziejczyk D, Winkler P, et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia.* 2009 Jan;50(1):125–37.

34. David O, Blauwblomme T, Job AS, Chabardès S, Hoffmann D, Minotti L, et al. Imaging the seizure onset zone with stereo-electroencephalography. *Brain J Neurol.* 2011 Oct;134(Pt 10):2898–911.

35. Blauwblomme T, Ternier J, Romero C, Pier KST, D'Argenzio L, Pressler R, et al. Adverse events occurring during invasive electroencephalogram recordings in children. *Neurosurgery.* 2011 Dec;69(2 Suppl Operative):ons169-175; discussion ons175.

36. Otsubo H, Ogawa H, Pang E, Wong SM, Ibrahim GM, Widjaja E. A review of magnetoencephalography use in pediatric epilepsy: an update on best practice. *Expert Rev Neurother.* 2021 Nov;21(11):1225–40.

37. Société Française de Neuropédiatrie, Fédération Française de Neurologie. *Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes* [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cited 2022 Jun 30]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214468/fr/epilepsies-prise-en-charge-des-enfants-et-des-adultes

38. Guerrini R, Duchowny M, Jayakar P, Krsek P, Kahane P, Tassi L, et al. Diagnostic methods and treatment options for focal cortical dysplasia. *Epilepsia.* 2015 Nov;56(11):1669–86.

39. Lamberink HJ, Otte WM, Blümcke I, Braun KPJ, European Epilepsy Brain Bank writing group, study group, et al. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):748–57.

40. Widjaja E, Demoe L, Yossofzai O, Guttmann A, Tomlinson G, Rutka J, et al. Health Care System Costs Associated With Surgery and Medical Therapy for Children With Drug-Resistant Epilepsy in Ontario. *Neurology.*

2022 Mar 22;98(12):e1204–15.

41. Gaillard WD, Jette N, Arnold ST, Arzimanoglou A, Braun KPJ, Cukiert A, et al. Establishing criteria for pediatric epilepsy surgery center levels of care: Report from the ILAE Pediatric Epilepsy Surgery Task Force. *Epilepsia*. 2020 Dec;61(12):2629–42.
42. Arzimanoglou A, Bourgeois M, Kahane P, Hirsch E, Boddaert N, Ryvlin P, et al. [Epilepsy surgery in children: from a multidisciplinary network to the creation of an expertise and care centre]. *Neurochirurgie*. 2008 May;54(3):479–83.
43. Hirsch E, Arzimanoglou A. [Children with drug-resistant partial epilepsy: criteria for the identification of surgical candidates]. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Jun;160 Spec No 1:5S210-219.
44. Chassoux F, Mellerio C, Laurent A, Landre E, Turak B, Devaux B. Benefits and Risks of Epilepsy Surgery in Patients With Focal Cortical Dysplasia Type 2 in the Central Region. *Neurology*. 2022 Apr 13;10.1212/WNL.0000000000200345.
45. Bourgeois M, Di Rocco F, Roujeau T, Boddaert N, Lelouch-Tubiana A, Varlet P, et al. [Epilepsy and focal lesions in children. Surgical management]. *Neurochirurgie*. 2008 May;54(3):362–5.
46. Hoppe C, Helmstaedter C. Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in pediatric epilepsy surgery. *Seizure*. 2020 Apr;77:69–75.
47. Boshuisen K, van Schooneveld MMJ, Uiterwaal CSPM, Cross JH, Harrison S, Polster T, et al. Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol*. 2015 Jul;78(1):104–14.
48. Orosz I, McCormick D, Zamponi N, Varadkar S, Feucht M, Parain D, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1576–84.
49. Mellerio C, Labeyrie MA, Chassoux F, Roca P, Alami O, Plat M, et al. 3T MRI improves the detection of transmantle sign in type 2 focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2014 Jan;55(1):117–22.
50. Wang I, Oh S, Blümcke I, Coras R, Krishnan B, Kim S, et al. Value of 7T MRI and post-processing in patients with nonlesional 3T MRI

undergoing epilepsy presurgical evaluation. *Epilepsia*. 2020 Nov;61(11):2509–20.

51. De Ciantis A, Barba C, Tassi L, Cosottini M, Tosetti M, Costagli M, et al. 7T MRI in focal epilepsy with unrevealing conventional field strength imaging. *Epilepsia*. 2016 Mar;57(3):445–54.

52. Bublick EJ, Gholipour T, Hibert M, Cosgrove GR, Stufflebeam SM, Young GS. 7T versus 3T MRI in the presurgical evaluation of patients with drug-resistant epilepsy. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2022 Mar;32(2):292–9.

53. Guye M, Bartolomei F, Ranjeva JP. Malformations of cortical development: The role of 7-Tesla magnetic resonance imaging in diagnosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Mar;175(3):157–62.

54. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*. 2019 Jun;60(6):1054–68.

55. Urbach H, Kellner E, Kremers N, Blümcke I, Demerath T. MRI of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*. 2022 Mar;64(3):443–52.

56. Mellerio C, Labeyrie MA, Chassoux F, Daumas-Duport C, Landre E, Turak B, et al. Optimizing MR Imaging Detection of Type 2 Focal Cortical Dysplasia: Best Criteria for Clinical Practice. *Am J Neuroradiol*. 2012 Nov;33(10):1932–8.

57. Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):420–33.

58. Mellerio C, Roca P, Chassoux F, Danière F, Cachia A, Lion S, et al. The power button sign: a newly described central sulcal pattern on surface rendering MR images of type 2 focal cortical dysplasia. *Radiology*. 2015 Feb;274(2):500–7.

59. Rosenow F, Hattingen E, Wagner M, Freiman TM, Konczalla J, Knake S, et al. Susceptibility-weighted imaging (SWI) or T2* contrasts should remain standard in the neuroimaging of epilepsy. *Epilepsia*. 2019 Oct;60(10):2141–2.

60. Marques JP, Kober T, Krueger G, van der Zwaag W, Van de Moortele

PF, Gruetter R. MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field. *NeuroImage*. 2010 Jan 15;49(2):1271–81.

61. Middlebrooks EH, Lin C, Westerhold E, Okromelidze L, Vibhute P, Grewal SS, et al. Improved detection of focal cortical dysplasia using a novel 3D imaging sequence: Edge-Enhancing Gradient Echo (3D-EDGE) MRI. *NeuroImage Clin*. 2020;28:102449.

62. Soares BP, Porter SG, Saindane AM, Dehkharghani S, Desai NK. Utility of double inversion recovery MRI in paediatric epilepsy. *Br J Radiol*. 2016;89(1057):20150325.

63. Wong-Kisiel LC, Britton JW, Witte RJ, Kelly-Williams KM, Kotsenas AL, Krecke KN, et al. Double Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging in Identifying Focal Cortical Dysplasia. *Pediatr Neurol*. 2016 Aug;61:87–93.

64. Urushibata Y, Kuribayashi H, Fujimoto K, Kober T, Grinstead JW, Isa T, et al. Advantages of fluid and white matter suppression (FLAWS) with MP2RAGE compared with double inversion recovery turbo spin echo (DIR-TSE) at 7T. *Eur J Radiol*. 2019 Jul;116:160–4.

65. Martin P, Bender B, Focke NK. Post-processing of structural MRI for individualized diagnostics. *Quant Imaging Med Surg*. 2015 Apr;5(2):188–203.

66. Kini LG, Gee JC, Litt B. Computational analysis in epilepsy neuroimaging: A survey of features and methods. *NeuroImage Clin*. 2016;11:515–29.

67. Martin P, Winston GP, Bartlett P, de Tisi J, Duncan JS, Focke NK. Voxel-based magnetic resonance image postprocessing in epilepsy. *Epilepsia*. 2017 Sep;58(9):1653–64.

68. Urbach H, Heers M, Altenmueller DM, Schulze-Bonhage A, Staack AM, Bast T, et al. "Within a minute" detection of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*. 2021 Oct 9;

69. Wang ZI, Alexopoulos AV, Jones SE, Najm IM, Ristic A, Wong C, et al. Linking MRI postprocessing with magnetic source imaging in MRI-negative epilepsy. *Ann Neurol*. 2014 May;75(5):759–70.

70. Riney CJ, Chong WK, Clark CA, Cross JH. Voxel based morphometry

of FLAIR MRI in children with intractable focal epilepsy: implications for surgical intervention. *Eur J Radiol.* 2012 Jun;81(6):1299–305.

71. Roca P, Mellerio C, Chassoux F, Rivière D, Cachia A, Charron S, et al. Sulcus-based MR analysis of focal cortical dysplasia located in the central region. *PloS One.* 2015;10(3):e0122252.

72. Bambach S, Smith M, Morris PP, Campeau NG, Ho ML. Arterial Spin Labeling Applications in Pediatric and Adult Neurologic Disorders. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2022 Mar;55(3):698–719.

73. Puig O, Henriksen OM, Vestergaard MB, Hansen AE, Andersen FL, Ladefoged CN, et al. Comparison of simultaneous arterial spin labeling MRI and 15O-H₂O PET measurements of regional cerebral blood flow in rest and altered perfusion states. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2020 Aug;40(8):1621–33.

74. Lee SM, Kwon S, Lee YJ. Diagnostic usefulness of arterial spin labeling in MR negative children with new onset seizures. *Seizure.* 2019 Jan 27;65:151–8.

75. Boscolo Galazzo I, Storti SF, Del Felice A, Pizzini FB, Arcaro C, Formaggio E, et al. Patient-specific detection of cerebral blood flow alterations as assessed by arterial spin labeling in drug-resistant epileptic patients. *PloS One.* 2015;10(5):e0123975.

76. Storti SF, Boscolo Galazzo I, Del Felice A, Pizzini FB, Arcaro C, Formaggio E, et al. Combining ESI, ASL and PET for quantitative assessment of drug-resistant focal epilepsy. *NeuroImage.* 2014 Nov 15;102 Pt 1:49–59.

77. Blauwblomme T, Boddaert N, Chémaly N, Chiron C, Pages M, Varlet P, et al. Arterial Spin Labeling MRI: a step forward in non-invasive delineation of focal cortical dysplasia in children. *Epilepsy Res.* 2014 Dec;108(10):1932–9.

78. Pasca L, Sanvito F, Ballante E, Totaro M, Paoletti M, Bergui A, et al. Arterial spin labelling qualitative assessment in paediatric patients with MRI-negative epilepsy. *Clin Radiol.* 2021 Dec;76(12):942.e15-942.e23.

79. Wintermark P, Lechpammer M, Warfield SK, Kosaras B, Takeoka M, Poduri A, et al. Perfusion Imaging of Focal Cortical Dysplasia Using Arterial Spin Labeling: Correlation With Histopathological Vascular Density. *J Child*

Neurol. 2013 Nov;28(11):1474–82.

80. Lam J, Tomaszewski P, Gilbert G, Moreau JT, Guiot MC, Albrecht S, et al. The utility of arterial spin labeling in the presurgical evaluation of poorly defined focal epilepsy in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2020 Dec 25;1–10.

81. Samala R, Doddamani R, Tripathi M, Chandra PS. Letter to the Editor. Is arterial spin labeling relevant in MRI-negative drug-refractory epilepsy? *J Neurosurg Pediatr.* 2021 Jun 18;1(aop):1–1.

82. Boscolo Galazzo I, Mattoli MV, Pizzini FB, De Vita E, Barnes A, Duncan JS, et al. Cerebral metabolism and perfusion in MR-negative individuals with refractory focal epilepsy assessed by simultaneous acquisition of (18)F-FDG PET and arterial spin labeling. *NeuroImage Clin.* 2016;11:648–57.

83. Tortora D, Cataldi M, Severino M, Consales A, Pacetti M, Parodi C, et al. Comparison of Qualitative and Quantitative Analyses of MR-Arterial Spin Labeling Perfusion Data for the Assessment of Pediatric Patients with Focal Epilepsies. *Diagn Basel Switz.* 2022 Mar 25;12(4):811.

84. Pizzini FB, Farace P, Manganotti P, Zoccatelli G, Bongiovanni LG, Golay X, et al. Cerebral perfusion alterations in epileptic patients during peri-ictal and post-ictal phase: PASL vs DSC-MRI. *Magn Reson Imaging.* 2013 Jul;31(6):1001–5.

85. Li E, d’Esterre CD, Gaxiola-Valdez I, Lee TY, Menon B, Peedicail JS, et al. CT perfusion measurement of postictal hypoperfusion: localization of the seizure onset zone and patterns of spread. *Neuroradiology.* 2019 Sep;61(9):991–1010.

86. Deleo F, Thom M, Concha L, Bernasconi A, Bernhardt BC, Bernasconi N. Histological and MRI markers of white matter damage in focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018 Feb;140:29–38.

87. Wang Y, Zhou Y, Wang H, Cui J, Nguchu BA, Zhang X, et al. Voxel-based automated detection of focal cortical dysplasia lesions using diffusion tensor imaging and T2-weighted MRI data. *Epilepsy Behav EB.* 2018 Jul;84:127–34.

88. Thivard L, Bouilleret V, Chassoux F, Adam C, Dormont D, Baulac M, et al. Diffusion tensor imaging can localize the epileptogenic zone in

- nonlesional extra-temporal refractory epilepsies when [(18)F]FDG-PET is not contributive. *Epilepsy Res.* 2011 Nov;97(1-2):170-82.
89. Lorio S, Adler S, Gunny R, D'Arco F, Kaden E, Wagstyl K, et al. MRI profiling of focal cortical dysplasia using multi-compartment diffusion models. *Epilepsia.* 2020 Mar;61(3):433-44.
90. Fonseca V de C, Yasuda CL, Tedeschi GG, Betting LE, Cendes F. White matter abnormalities in patients with focal cortical dysplasia revealed by diffusion tensor imaging analysis in a voxelwise approach. *Front Neurol.* 2012;3:121.
91. Lebel C, Treit S, Beaulieu C. A review of diffusion MRI of typical white matter development from early childhood to young adulthood. *NMR Biomed.* 2019 Apr;32(4):e3778.
92. Tschampa HJ, Urbach H, Träber F, Sprinkart AM, Greschus S, Malter MP, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in focal cortical dysplasia at 3T. *Seizure.* 2015 Nov;32:23-9.
93. Colon AJ, Hofman P, Ossenblok PPW, Jansen JFA, Ter Beek LC, Berting R, et al. MRS-lateralisation index in patients with epilepsy and focal cortical dysplasia or a MEG-focus using bilateral single voxels. *Epilepsy Res.* 2010 Mar;89(1):148-53.
94. Munakata M, Haginoya K, Soga T, Yokoyama H, Noguchi R, Nagasaka T, et al. Metabolic properties of band heterotopia differ from those of other cortical dysplasias: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Epilepsia.* 2003 Mar;44(3):366-71.
95. Leite CC, Lucato LT, Sato JR, Valente KD, Otaduy MCG. Multivoxel proton MR spectroscopy in malformations of cortical development. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Jul;28(6):1071-5; discussion 1076-1077.
96. Sadjadi SM, Ebrahimzadeh E, Shams M, Seraji M, Soltanian-Zadeh H. Localization of Epileptic Foci Based on Simultaneous EEG-fMRI Data. *Front Neurol.* 2021;12:645594.
97. Moeller F, Stephani U, Siniatchkin M. Simultaneous EEG and fMRI recordings (EEG-fMRI) in children with epilepsy. *Epilepsia.* 2013 Jun;54(6):971-82.
98. Allen PJ, Josephs O, Turner R. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *NeuroImage.*

2000 Aug;12(2):230–9.

99. Ebrahimzadeh E, Shams M, Seraji M, Sadjadi SM, Rajabion L, Soltanian-Zadeh H. Localizing Epileptic Foci Using Simultaneous EEG-fMRI Recording: Template Component Cross-Correlation. *Front Neurol*. 2021;12:695997.

100. Elshoff L, Groening K, Grouiller F, Wiegand G, Wolff S, Michel C, et al. The value of EEG-fMRI and EEG source analysis in the presurgical setup of children with refractory focal epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(9):1597–606.

101. De Tiège X, Laufs H, Boyd SG, Harkness W, Allen PJ, Clark CA, et al. EEG-fMRI in children with pharmaco-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Feb;48(2):385–9.

102. Groening K, Brodbeck V, Moeller F, Wolff S, van Baalen A, Michel CM, et al. Combination of EEG-fMRI and EEG source analysis improves interpretation of spike-associated activation networks in paediatric pharmaco-resistant focal epilepsies. *NeuroImage*. 2009 Jul 1;46(3):827–33.

103. Centeno M, Tierney TM, Perani S, Shamshiri EA, St Pier K, Wilkinson C, et al. Combined electroencephalography-functional magnetic resonance imaging and electrical source imaging improves localization of pediatric focal epilepsy. *Ann Neurol*. 2017 Aug;82(2):278–87.

104. Boerwinkle VL, Mirea L, Gaillard WD, Sussman BL, Larocque D, Bonnell A, et al. Resting-state functional MRI connectivity impact on epilepsy surgery plan and surgical candidacy: prospective clinical work. *J Neurosurg Pediatr*. 2020 Mar 20;1–8.

105. Chakraborty AR, Almeida NC, Prather KY, O’Neal CM, Wells AA, Chen S, et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging with independent component analysis for presurgical seizure onset zone localization: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2020 Sep;61(9):1958–68.

106. Boerwinkle VL, Mohanty D, Foldes ST, Guffey D, Minard CG, Vedantam A, et al. Correlating Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Connectivity by Independent Component Analysis-Based Epileptogenic Zones with Intracranial Electroencephalogram

- Localized Seizure Onset Zones and Surgical Outcomes in Prospective Pediatric Intractable Epilepsy Study. *Brain Connect*. 2017;7(7):424–42.
107. Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *NeuroImage*. 2004 May;22(1):394–400.
108. Yang H, Long XY, Yang Y, Yan H, Zhu CZ, Zhou XP, et al. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. *NeuroImage*. 2007 May;36(1):144–52.
109. Zuo XN, Ehmke R, Mennes M, Imperati D, Castellanos FX, Sporns O, et al. Network Centrality in the Human Functional Connectome. *Cereb Cortex*. 2012 Aug;22(8):1862–75.
110. Gupta L, Hofman PAM, Besseling RMH, Jansen JFA, Backes WH. Abnormal Blood Oxygen Level–Dependent Fluctuations in Focal Cortical Dysplasia and the Perilesional Zone: Initial Findings. *Am J Neuroradiol*. 2018 Jul;39(7):1310–5.
111. Chen Z, An Y, Zhao B, Yang W, Yu Q, Cai L, et al. The value of resting-state functional magnetic resonance imaging for detecting epileptogenic zones in patients with focal epilepsy. *PloS One*. 2017;12(2):e0172094.
112. Tang Y, Choi JY, Alexopoulos A, Murakami H, Daifu-Kobayashi M, Zhou Q, et al. Individual localization value of resting-state fMRI in epilepsy presurgical evaluation: A combined study with stereo-EEG. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2021 Dec;132(12):3197–206.
113. Tian M, Watanabe Y, Kang KW, Murakami K, Chiti A, Carrio I, et al. International consensus on the use of [18F]-FDG PET/CT in pediatric patients affected by epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Nov;48(12):3827–34.
114. Boddaert N, Ribeiro MJ. [PET and paediatrics]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2008 Jun;15(5):711–2.
115. Algahtany M, Abdrabou A, Elhaddad A, Alghamdi A. Advances in Brain Imaging Techniques for Patients With Intractable Epilepsy. *Front Neurosci*. 2021;15:699123.
116. Juhász C, John F. Utility of MRI, PET, and ictal SPECT in presurgical evaluation of non-lesional pediatric epilepsy. *Seizure*. 2019 May 11;

117. Mountz JM, Patterson CM, Tamber MS. Pediatric Epilepsy: Neurology, Functional Imaging, and Neurosurgery. *Semin Nucl Med*. 2017;47(2):170–87.
118. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias. *Neurology*. 2010 Dec 14;75(24):2168–75.
119. Jayalakshmi S, Nanda SK, Vooturi S, Vadapalli R, Sudhakar P, Madigubba S, et al. Focal Cortical Dysplasia and Refractory Epilepsy: Role of Multimodality Imaging and Outcome of Surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(5):892–8.
120. Desarnaud S, Mellerio C, Semah F, Laurent A, Landre E, Devaux B, et al. 18F-FDG PET in drug-resistant epilepsy due to focal cortical dysplasia type 2: additional value of electroclinical data and coregistration with MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(8):1449–60.
121. Flaus A, Mellerio C, Rodrigo S, Brulon V, Lebon V, Chassoux F. 18F-FDG PET/MR in focal epilepsy: A new step for improving the detection of epileptogenic lesions. *Epilepsy Res*. 2021 Dec;178:106819.
122. Yokota H, Uetani H, Tatekawa H, Hagiwara A, Morimoto E, Linetsky M, et al. Focal cortical dysplasia imaging discrepancies between MRI and FDG-PET: Unique association with temporal lobe location. *Seizure*. 2020 Oct;81:180–5.
123. Société Française de Médecine Nucléaire. La scintigraphie de perfusion cérébrale [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 7]. Available from: <https://www.cnp-mn.fr/sfmn-accueil/scintigraphie/>
124. Kankirawatana P, Mohamed IS, Lauer J, Aban I, Kim H, Li R, et al. Relative contribution of individual versus combined functional imaging studies in predicting seizure freedom in pediatric epilepsy surgery: an area under the curve analysis. *Neurosurg Focus*. 2020 Apr;48(4):E13.
125. Themes UFO. Nuclear Medicine Neuroimaging and Electromagnetic Source Localization in Nonlesional Drug-Resistant Focal Epilepsy [Internet]. *Radiology Key*. 2016 [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://radiologykey.com/nuclear-medicine-neuroimaging-and-electromagnetic-source-localization-in-nonlesional-drug-resistant-focal-epilepsy/>

126. De Vito A, Mankad K, Pujar S, Chari A, Ippolito D, D'Arco F. Narrative review of epilepsy: getting the most out of your neuroimaging. *Transl Pediatr.* 2021 Apr;10(4):1078–99.
127. Hartlieb T, Winkler P, Coras R, Pieper T, Holthausen H, Blümcke I, et al. Age-related MR characteristics in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy (MOGHE). *Epilepsy Behav EB.* 2019 Feb;91:68–74.
128. Mendes Coelho VC, Morita-Sherman M, Yasuda CL, Alvim MMK, Amorim BJ, Tedeschi H, et al. Magnetic resonance imaging findings and clinical characteristics in mild malformation of cortical development with oligodendroglial hyperplasia and epilepsy in a predominantly adult cohort. *Epilepsia.* 2021 Jun;62(6):1429–41.
129. Rezayev A, Feldman HA, Levman J, Takahashi E. Bilateral thalamocortical abnormalities in focal cortical dysplasia. *Brain Res.* 2018 Sep 1;1694:38–45.
130. Lee SK, Kim DI, Mori S, Kim J, Kim HD, Heo K, et al. Diffusion tensor MRI visualizes decreased subcortical fiber connectivity in focal cortical dysplasia. *NeuroImage.* 2004 Aug;22(4):1826–9.
131. Lee DA, Lee HJ, Kim HC, Park KM. Alterations of structural connectivity and structural co-variance network in focal cortical dysplasia. *BMC Neurol.* 2021 Aug 27;21(1):330.
132. Liu W, Lin M, Yue Q, Gong Q, Zhou D, Wu X. Brain functional connectivity patterns in focal cortical dysplasia related epilepsy. *Seizure.* 2021 Apr;87:1–6.
133. Colombo N, Tassi L, Deleo F, Citterio A, Bramerio M, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia type IIa and IIb: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology. *Neuroradiology.* 2012 Oct;54(10):1065–77.
134. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia.* 2015 Aug;56(8):1185–97.
135. Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery. *Nat Rev Neurol.* 2019 Jul 24;
136. Boerwinkle VL, Cediël EG, Mirea L, Williams K, Kerrigan JF, Lam S,

- et al. Network-targeted approach and postoperative resting-state functional magnetic resonance imaging are associated with seizure outcome. *Ann Neurol*. 2019 Sep;86(3):344–56.
137. Chao-Gan Y, Yu-Feng Z. DPARSF: A MATLAB Toolbox for “Pipeline” Data Analysis of Resting-State fMRI. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:13.
138. Song XW, Dong ZY, Long XY, Li SF, Zuo XN, Zhu CZ, et al. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PloS One*. 2011;6(9):e25031.
139. Yan CG, Wang XD, Zuo XN, Zang YF. DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging. *Neuroinformatics*. 2016 Jul;14(3):339–51.
140. Wang X, Jiao D, Zhang X, Lin X. Altered degree centrality in childhood absence epilepsy: A resting-state fMRI study. *J Neurol Sci*. 2017 Feb;373:274–9.
141. Warbrick T, Rosenberg J, Shah NJ. The relationship between BOLD fMRI response and the underlying white matter as measured by fractional anisotropy (FA): A systematic review. *NeuroImage*. 2017;153:369–81.
142. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. 2019;
143. Leach JL, Awwad R, Greiner HM, Vannest JJ, Miles L, Mangano FT. Mesial temporal lobe morphology in intractable pediatric epilepsy: so-called hippocampal malrotation, associated findings, and relevance to presurgical assessment. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Jun;17(6):683–93.
144. Pedersen M, Curwood EK, Vaughan DN, Omidvarnia AH, Jackson GD. Abnormal Brain Areas Common to the Focal Epilepsies: Multivariate Pattern Analysis of fMRI. *Brain Connect*. 2016 Apr;6(3):208–15.
145. Jiang L, Zuo XN. Regional Homogeneity: A Multimodal, Multiscale Neuroimaging Marker of the Human Connectome. *The Neuroscientist*. 2016 Oct;22(5):486–505.
146. Nugent AC, Martinez A, D’Alfonso A, Zarate CA, Theodore WH. The relationship between glucose metabolism, resting-state fMRI BOLD signal, and GABAA-binding potential: a preliminary study in healthy subjects and those with temporal lobe epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2015 Mar 31;35(4):583–91.

147. Hunyadi B, Tousseyn S, Dupont P, Van Huffel S, De Vos M, Van Paesschen W. A prospective fMRI-based technique for localising the epileptogenic zone in presurgical evaluation of epilepsy. *NeuroImage*. 2015 Jun;113:329–39.
148. Thornton RC, Rodionov R, Laufs H, Vulliemoz S, Vaudano A, Carmichael D, et al. Imaging haemodynamic changes related to seizures: comparison of EEG-based general linear model, independent component analysis of fMRI and intracranial EEG. *NeuroImage*. 2010 Oct 15;53(1):196–205.
149. Zhang CH, Lu Y, Brinkmann B, Welker K, Worrell G, He B. Lateralization and localization of epilepsy related hemodynamic foci using presurgical fMRI. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2015 Jan;126(1):27–38.
150. van Graan LA, Lemieux L, Chaudhary UJ. Methods and utility of EEG-fMRI in epilepsy. *Quant Imaging Med Surg*. 2015 Apr;5(2):300–12.
151. Bruggemann JM, Wilke M, Som SS, Bye AME, Bleasel A, Lawson JA. Voxel-based morphometry in the detection of dysplasia and neoplasia in childhood epilepsy: limitations of grey matter analysis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2009 Jun;16(6):780–5.
152. Bruggemann JM, Wilke M, Som SS, Bye AME, Bleasel A, Lawson JA. Voxel-based morphometry in the detection of dysplasia and neoplasia in childhood epilepsy: combined grey/white matter analysis augments detection. *Epilepsy Res*. 2007 Dec;77(2–3):93–101.
153. Tehrani N, Wilson W, Pittman DJ, Mosher V, Peedicail JS, Aghakhani Y, et al. Localization of interictal discharge origin: A simultaneous intracranial electroencephalographic-functional magnetic resonance imaging study. *Epilepsia*. 2021 May;62(5):1105–18.
154. Kowalczyk MA, Omidvarnia A, Abbott DF, Tailby C, Vaughan DN, Jackson GD. Clinical benefit of presurgical EEG-fMRI in difficult-to-localize focal epilepsy: A single-institution retrospective review. *Epilepsia*. 2020 Jan;61(1):49–60.
155. Centeno M, Tierney TM, Perani S, Shamshiri EA, StPier K, Wilkinson C, et al. Optimising EEG-fMRI for Localisation of Focal Epilepsy in Children. *PloS One*. 2016;11(2):e0149048.

156. Rossi Sebastiano D, Tassi L, Duran D, Visani E, Gozzo F, Cardinale F, et al. Identifying the epileptogenic zone by four non-invasive imaging techniques versus stereo-EEG in MRI-negative pre-surgery epilepsy patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2020 Aug;131(8):1815–23.
157. Paldino MJ, Yang E, Jones JY, Mahmood N, Sher A, Zhang W, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of PET/MRI to PET/CT-acquired FDG brain exams for seizure focus detection: a prospective study. *Pediatr Radiol*. 2017 Oct;47(11):1500–7.
158. Grouiller F, Delattre BMA, Pittau F, Heinzer S, Lazeyras F, Spinelli L, et al. All-in-one interictal presurgical imaging in patients with epilepsy: single-session EEG/PET/(f)MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jun;42(7):1133–43.
159. Khalaf AM, Nadel HR, Dahmouh HM. Simultaneously Acquired MRI Arterial Spin-Labeling and Interictal FDG-PET Improves Diagnosis of Pediatric Temporal Lobe Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022 Feb 24;
160. Omidvarnia A, Kowalczyk MA, Pedersen M, Jackson GD. Towards fast and reliable simultaneous EEG-fMRI analysis of epilepsy with automatic spike detection. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2019 Mar;130(3):368–78.
161. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*. 2010 Sep;52(3):1059–69.
162. Zhang C, Yang H, Liu C, Zhang G, Chen N, Li K. Brain network alterations of mesial temporal lobe epilepsy with cognitive dysfunction following anterior temporal lobectomy. *Epilepsy Behav EB*. 2018 Aug 13;
163. Hong SJ, Lee HM, Gill R, Crane J, Sziklas V, Bernhardt BC, et al. A connectome-based mechanistic model of focal cortical dysplasia. *Brain J Neurol*. 2019 Mar 1;142(3):688–99.
164. Nawani H, Smith ML, Wheeler AL, Widjaja E. Functional Connectivity Associated with Health-Related Quality of Life in Children with Focal Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 Jun 20;
165. Liao W, Ji GJ, Xu Q, Wei W, Wang J, Wang Z, et al. Functional Connectome before and following Temporal Lobectomy in Mesial Temporal

- Lobe Epilepsy. *Sci Rep.* 2016 Mar 22;6:23153.
166. Warren AEL, Harvey AS, Abbott DF, Vogrin SJ, Bailey C, Davidson A, et al. Cognitive network reorganization following surgical control of seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia.* 2017;58(5):e75–81.
167. Li Y, Tan Z, Wang J, Wang Y, Gan Y, Wen F, et al. Alterations in Spontaneous Brain Activity and Functional Network Reorganization following Surgery in Children with Medically Refractory Epilepsy: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Neurol.* 2017;8:374.
168. Rolls ET, Huang CC, Lin CP, Feng J, Joliot M. Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage.* 2020 Feb;206:116189.
169. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Stat Soc Ser B Methodol.* 1995;57(1):289–300.
170. Dansereau CL, Bellec P, Lee K, Pittau F, Gotman J, Grova C. Detection of abnormal resting-state networks in individual patients suffering from focal epilepsy: an initial step toward individual connectivity assessment. *Front Neurosci.* 2014;8:419.
171. Lim YM, Cho YW, Shamim S, Solomon J, Birn R, Luh WM, et al. Usefulness of pulsed arterial spin labeling MR imaging in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2008 Dec;82(2–3):183–9.
172. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia: Recommended Implementation of ASL for Clinical Applications. *Magn Reson Med.* 2015 Jan;73(1):102–16.
173. Chen G, Lei D, Ren J, Zuo P, Suo X, Wang DJJ, et al. Patterns of postictal cerebral perfusion in idiopathic generalized epilepsy: a multi-delay multi-parametric arterial spin labelling perfusion MRI study. *Sci Rep.* 2016 Jul 4;6:28867.

X – TABLE DES MATIERES

<u>I – Introduction</u>	12
<u>II – Généralités sur les dysplasies corticales focales de l'enfant</u>	13
II.1 Épidémiologie.....	13
II.2 Anatomopathologie	14
II.3 Physiopathologie.....	17
II.3.1 Physiopathologie à l'échelle cérébrale	17
II.3.2 Physiopathologie à l'échelle cellulaire	19
II.4 Clinique	21
II.5 Electro-encéphalogramme	22
II.6 Magnéto-encéphalographie	23
II.7 Prise en charge thérapeutique.....	24
<u>III – L'imagerie des dysplasies corticales focales de l'enfant</u>	26
III.1 Quelle imagerie ?.....	26
III.2 IRM morphologique : protocole et sémiologie	27
III.2.1 Protocole de base : HARNESS	27
III.2.1.1 Séquence 3D T1.....	27
III.2.1.2 Séquence 3D FLAIR.....	30
III.2.1.3 Séquence 2D T2 écho de spin en plan coronal..	32
III.2.1.4 Séquence de susceptibilité magnétique	32
III.2.1.5 Séquence T1 après injection de gadolinium.....	33
III.2.2 Séquences morphologiques avancées	34
III.2.2.1 Séquences basées sur un contraste T1	34
III.2.2.2 Séquences basées sur un contraste T2	36
III.2.3 Post-traitement des séquences morphologiques	37
III.3 IRM de perfusion	39
III.3.1 IRM de perfusion par Arterial Spin Labeling	39
III.3.2 IRM de perfusion avec injection	41
III.4 IRM de diffusion	42
III.5 Spectroscopie par IRM	43
III.6 IRM fonctionnelle	44
III.6.1 IRMf-EEG	44
III.6.2 IRMf de repos	46
III.7 Imagerie nucléaire	49
III.7.1 TEP-FDG	49
III.7.2 TEMP ictal	51
III.8 Plusieurs dysplasies, plusieurs imageries	53
III.9 L'IRM de connectivité dans les dysplasies corticales focales.	55

<u>IV – Article pédagogique :</u>	
Comment je fais le bilan d'une épilepsie focale de l'enfant ?	56
<u>V – Objectifs de la thèse</u>	65
<u>VI – Cohorte d'étude</u>	66
<u>VII – Articles et travaux originaux</u>	68
VII.1 – Anomalies des fluctuations spontanées du signal dépendant du niveau d'oxygène sanguin en IRM chez les enfants atteints de dysplasie corticale focale : résultats initiaux dans des cas confirmés chirurgicalement	69
○ Introduction	71
○ Matériel et Méthodes	72
○ Résultats	76
○ Discussion	84
VII.2 – Détection pré-opératoire des dysplasies corticales focales peu ou pas visibles de l'enfant par combinaison de la perfusion ASL, de l'analyse en VBM, de l'EEG-fMRI, de l'homogénéité régionale en IRM fonctionnelle de repos et de la TEP au FDG	93
○ Introduction	95
○ Matériel et Méthodes	96
○ Résultats	100
○ Discussion	107
VII.3 – Connectivité fonctionnelle péri-opératoire dans les dysplasies corticales focales de l'enfant	111
○ Introduction	113
○ Matériel et Méthodes	114
○ Résultats	116
○ Discussion	121
<u>VIII – Discussion générale</u>	124
VIII.1 Détection des dysplasies corticales focales de l'enfant	124
VIII.1.2 Apport de la TEP-FDG	124
VIII.1.2 Apport de la perfusion ASL	125
VIII.1.3 Apport du traitement par VBM des images 3D T1.	126
VIII.1.4 Apport de l'IRM fonctionnelle de repos	127
VIII.1.4 Apport de l'IRMf-EEG	128
VIII.1.5 Stratégie globale de détection des DCF	129
VIII.2 La connectivité fonctionnelle en IRMf de repos dans les DCF	
VIII.3 Perspectives	131
VIII.4 Conclusion	132

XI – TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure II.2 :_Anomalies architecturales et cytoarchitecturales dans les sous-types de dysplasie corticale focale (DCF)	15
- Figure II.3.1 : Zone de naissance des crises (SOZ)	19
- Figure II.5 : Électro-encéphalogramme	23
- Figure II.7 : Algorithme de prise en charge des DCF	25
- Figure III.2.1.1.a : Importance de l'optimisation du 3D T1	28
- Figure III.2.1.1.b : les signes de DCF en T1	29
- Figure III.2.1.2.a : Intérêt du 3D FLAIR	30
- Figure III.2.1.1.b : les signes de DCF en FLAIR	31
- Figure III.2.2.1 : Principe et exemple du 3D EDGE	35
- Figure III.2.2.2 a : Intérêt de la séquence DIR	36
- Figure III.2.2.2 b : Intérêt de la séquence FLAWS	37
- Figure III.3.1 : Intérêt de la perfusion ASL interictale	40
- Figure III.6.1 : Les étapes de réalisation d'une IRMf-EEG	45
- Figure III.6.2.a : Analyse en composante indépendante	47
- Figure III.6.2.b : Utilisation de l'ALFF et de la ReHo	48
- Figure III.7.1.a : Protocole de réalisation d'une TEP-FDG pour le bilan d'une épilepsie de l'enfant	49
- Figure III.7.1.b : Intérêt de la TEP-FDG interictale	50
- Figure III.7.2 : Exemple de TEMP ictal	52
- Figure III.8 : Comparaison des sensibilités de différentes techniques pour localiser les DCF de type I et de type II	53
- Article pédagogique	
o Figure 1 : Les malformations de développement cortical	60
o Figure 2 : Les tumeurs épileptogènes	61
o Figure 3 : Les pathologies à épilepsie multifocale	62
- Article 1 :	
o Figure 1 : Index de latéralisation des variables	79
o Figure 2 : Comparaison des index de latéralisation des patients et des témoins	80
o Figure 3 : Homogénéité régionale chez le patient 4	82

○ Figure 4 : Relation spatiale entre les régions d'intérêt chirurgicales et d'hypométabolisme PET	83
- Article 2 :	
○ Figure 1 : Résultats du patient 2	105
○ Figure 2 : Résultats du patient 4	106
- Article 3 :	
○ Figure 1 : Matrices de connectivité fonctionnelle du réseau moteur en pré-opératoire chez 5 patients porteurs de DCF et médiane des valeurs chez les 13 témoins	118
○ Figure 2 : Matrices de connectivité fonctionnelle du réseau attentionnel en pré-opératoire chez 5 patients porteurs de DCF et médiane des valeurs chez les 13 témoins	119
○ Figure 3 : Évolution de la connectivité fonctionnelle entre IRM pré et post-opératoire.....	120

LISTE DES ÉLÉMENTS SOUS DROITS

Liste de **tous les éléments retirés** de la version complète de la thèse
faute d'en détenir les droits

Illustrations, figures, images...

Légende de l'image	N° de l'image	Page(s) dans la thèse
Anomalies architecturales et cytoarchitecturales dans les sous-types de dysplasie corticale focale (DCF).	Figure II.2	15
Zone de naissance des crises (SOZ)	Figure II.3.1	19
Électro-encéphalogramme	Figure II.5	23
Algorithme de prise en charge des DCF	Figure II.7	25
Principe et exemple du 3D EDGE	Figure III.2.2.1	35
Intérêt de la séquence FLAWS	Figure III.2.2.2.b	37
Analyse en composante indépendante	Figure III.6.2.a	47
Utilisation de l'ALFF et de la ReHo	Figure III.6.2.b	48
Protocole de réalisation d'une TEP-FDG pour le bilan d'une épilepsie de l'enfant	Figure III.7.1.a	49
Exemple de TEMP ictal	Figure III.7.2	52
Comparaison des sensibilités de différentes techniques pour localiser les DCF de type I et de type II	Figure III.8	53

Articles, chapitres, entretiens cliniques...

Titre du document	N° (si numéroté)	Page(s) dans la thèse
Comment je fais le bilan d'une épilepsie focale de l'enfant		57-64