



**HAL**  
open science

# Etude des signaux électrophysiologiques intra-cérébraux et imagerie de sources électriques appliquées aux interactions entre les épilepsies et la cognition

Louis Maillard

► **To cite this version:**

Louis Maillard. Etude des signaux électrophysiologiques intra-cérébraux et imagerie de sources électriques appliquées aux interactions entre les épilepsies et la cognition. Sciences du Vivant [q-bio]. Université Henri Poincaré - Nancy I, 2010. tel-00546762

**HAL Id: tel-00546762**

**<https://theses.hal.science/tel-00546762>**

Submitted on 14 Dec 2010

**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.

# **Habilitation à Diriger des Recherches**

**Etude des signaux électrophysiologiques  
intra-cérébraux et imagerie de sources électriques appliquées aux  
interactions entre les épilepsies et la cognition**

Pour l'année universitaire 2009-2010

Dr Louis Maillard

Soutenue publiquement le 22 décembre 2010

Jury :

Professeur Patrick Chauvel, Université Aix-Marseille II	Président
Professeur Philippe Derambure, Université Lille II	Rapporteur
Professeur Philippe Ryvlin, Université Lyon I	Rapporteur
Professeur Pierre Thomas, Université Nice	Rapporteur
Professeur Hervé Vespignani, Université Nancy I	Examineur
Professeur Alain Richard, Université Nancy I	Examineur
Professeur Andreas Schulze-Bonhage, Freiburg University	Examineur

# SOMMAIRE

<b>Chapitre I</b>	<b><u>CURRICULUM VITAE RESUME</u></b>	<b>p4</b>
<b>Chapitre II</b>	<b><u>ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT</u></b>	<b>p18</b>
<b>Chapitre III</b>	<b><u>-SYNTHESE DES PRINCIPALES ACTIVITES DE RECHERCHE REALISEES</u></b>	<b>p20</b>
	<b><u>1 Contexte médical et scientifique</u></b>	<b>p20</b>
	<b><u>2 Recherches réalisées entre 1998 et 2003</u></b>	<b>p23</b>
	<b><u>3 Axes de recherche développés depuis 2003</u></b>	<b>p25</b>
	<b>3.1 Axe de Recherche Clinique</b>	<b>p25</b>
	_Objectif 1/ Corrélations anatomo-électro-cliniques dans les épilepsies partielles	<b>p25</b>
	_Objectif 2/ Interactions entre les processus épileptiques et les réseaux cognitifs dédiés à la mémoire et au langage	<b>p30</b>
	_Objectif 3/ Diagnostic positif et différentiel des premières crises épileptiques	<b>p34</b>
	<b>3.2 L'axe méthodologique</b>	<b>p35</b>
	_Objectif 1 : Valider la pertinence diagnostique d'outils d'analyse quantitative de l'EEG	<b>p35</b>
	_Objectif 2 : Développer et valider les outils d'imagerie de source électrique.	<b>p38</b>
	<b>3.3 L'axe fondamental :</b>	<b>p59</b>
	_Objectif 1 : décrire et caractériser les réseaux neuronaux impliqués dans la mémoire de reconnaissance humaine	<b>p59</b>
	<b>3.4. Groupe Ingénierie Pour la Santé, équipe projet ESPaCE</b>	<b>p65</b>

<b><u>4. Contrats de recherche obtenus:</u></b>	p66
4.1 - Contrats sur appel d'offre national	p66
4.2 –Contrats de recherche avec la région Lorraine	p66
4.3 - Contrats de recherche avec l'industrie	p67
4.5 - Autres Financements	p67
<b><u>5 Activité d'encadrement dans la recherche</u></b>	p68
<b><u>6 Valorisation industrielle</u></b>	p71
<b>Chapitre IV <u>PROJETS DE RECHERCHE ACTUELS ET FUTURS</u></b>	p72
<b><u>1. Contexte scientifique et médical</u></b>	p72
<b><u>2. Développer et valider l'imagerie de source électrique des décharges critiques pour localiser la zone épileptogène</u></b>	p74
<b><u>3. Etude du rôle perceptif visuel spécifique du cortex péri-rhinal et des interactions entre discrimination et reconnaissance visuelles</u></b>	p78
<b><u>4. Identification de marqueurs électrophysiologiques de scalp et intra-cérébraux de fonctionnalité résiduelle des structures temporales médiales dans les épilepsies temporales symptomatiques</u></b>	p83
<b><u>5. Etude du rôle moteur pour le langage de l'aire motrice supplémentaire (AMS) chez l'Homme</u></b>	p86
<b><u>6. Collaborations scientifiques futures</u></b>	p88
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	p89

## Chapitre I CURRICULUM VITAE

### 1-Présentation

**1-1 Nom-Prénom** : LOUIS MAILLARD

**1-2 : Date de naissance** : Né le 02/07/1971

### 2-Titres

#### \* Titres hospitaliers

- Ancien Interne des Hôpitaux de Nancy : 1995-2000
- Ancien Assistant des Hôpitaux de Nancy : 2000-2003
- Ancien Assistant des Hôpitaux de Marseille : 2003-2004
- Praticien hospitalier, Service de Neurologie du C.H.U. de Nancy depuis 2009

#### \* Titres universitaires

- **Lauréat et Major de promotion** de la Faculté de Médecine de Nancy (1989, 1990, 1995)
- **Doctorat en Médecine** (2000), Université Nancy I
- **DES de Neurologie** (2000), Université Nancy I
- **Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Nancy** (2000-2003)
- **Praticien Hospitalo-Universitaire** à la Faculté de Médecine de Nancy (2005-2009)
- **Diplôme National d'Etudes Approfondies de Neuropsychologie** (Université Claude Bernard, Lyon ; 1999 ; **Mention Bien**).
- **Docteur en Neurosciences de l'Université de la Méditerranée** (2009, **Mention très honorable**)

\* Diplômes universitaires

- CESAM (Certificat d'études statistiques appliquées à la médecine-  
option Recherche Clinique, Paris VI, 1997; mention Assez Bien)
- Diplôme Inter-Universitaire de Neurophysiologie Clinique (2002),  
Faculté de Médecine, Nancy I
- Diplôme Inter-Universitaire d'Epileptologie (2003), Faculté de  
Médecine, Nancy I

**3-Fonction actuelle**

- Praticien hospitalier, Service de Neurologie du C.H.U. de Nancy depuis  
2009

**4-Date d'obtention du DEA :**

- 1999: DEA National de Neuropsychologie, **mention bien**, Université  
Claude Bernard, Lyon 1

**5-Date d'obtention du doctorat :**

- 2009 : Université de la Méditerranée, Faculté de Médecine de la Timone,  
Ecole Doctorale des Sciences de la Vie ; Discipline : Neurosciences ;  
Mention très honorable.
- Intitulée Bases neurophysiologiques de la mémoire de reconnaissance  
verbale et visuelle: étude des potentiels évoqués de surface et intra-  
cérébraux
- Thèse présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 2009.
  - Directeur : Pr Patrick Chauvel.
  - Co-directrice : Catherine Liegeois-Chauvel (DR INSERM, Marseille).
  - Président : Pr Mathieu Ceccaldi (Président, Marseille)
  - Rapporteurs :
    - Pr Eric Halgren (University of California, San Diego)
    - Madame Martine Meunier (CR INSERM, Lyon)
  - Examineur : Monsieur Bruno Poucet (DR CNRS, Marseille)

## **6-Mobilité**

- Novembre 1997-Novembre 1998: Au National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH), Bethesda, Maryland, Etats-Unis, sous la direction du Professeur Mark Hallett (Human Motor Control Section)
- Mai 2000-Novembre 2000 : inter-CHU dans le Service de Neurophysiologie clinique, Hôpital de la Timone, Marseille comme interne
- Novembre 2003-Mai 2005 : Service de Neurophysiologie clinique, Hôpital de la Timone, Marseille et U751 Epilepsie et Cognition (Pr Chauvel) comme assistant-chef de clinique sur contingent national au titre de la mobilité.

**7-Publications** IF : 60.49 ; H index=6 (Mars 2010)

### **A Publications dans des revues internationales avec Comité de lecture:**

**A1/ Maillard L**, Ishii K, Bushara K, Waldvogel D, Schulman AE, Hallett M. Mapping the basal ganglia: fMRI evidence for somatotopic representation of face, hand, and foot. *Neurology*. 2000;55:377-83.

**A2/ Maillard L**, Vignal JP, Anxionnat R, Taillandier L, Vespignani H. Semiologic value of ictal autoscopy. *Epilepsia*. 2004;45:391-394.

**A3/ Maillard L**, Vignal JP, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, Chauvel P, Bartolomei F. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*. 2004; 45(12):1590-1599.

**A4/ Maillard L**, Vignal JP, Chauvel P and Bartolomei F. Contribution of recent SEEG studies to the description of temporal lobe seizure subtypes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* ; eletter 15 August 2005

**A5/** S Colnat-Coulbois, G C Gauchard, **L Maillard**, G Barroche, H Vespignani, J Auque and Ph P Perrin. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005 ; 76 : 780-787

**A6/** Caparos M, Louis-Dorr V, Wendling F, **Maillard L**, Wolf D..Automatic lateralization of temporal lobe epilepsy based on scalp EEG. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:2414-2423

**A7/** Koessler L, **Maillard L**, Vignal JP, Braun M, Vespignani H. Spatial localization of EEG electrodes. *Neurophysiol Clin/ Clin Neurophysiol.* 2007; 37: 97—102

**A8/** Vignal JP, **Maillard L**, McGonigal A, Chauvel P. The dreamy state: hallucinations of autobiographic memory evoked by temporal lobe stimulations and seizures. *Brain* 2007;130:88-99.

**A9/** Koessler L, Benhadid A, **Maillard L**, Vignal JP, Vespignani H., Braun M. Automatic Localization and Labeling of EEG Sensors (ALLES) in MRI volume. *Neuroimage* 2008, 41: 914-923.

**A10/** Koessler L, **L Maillard**, A. Benhadid, JP Vignal, J Felblinger, H Vespignani, M Braun. Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10-10 system. *Neuroimage* 2009; 46:64:72

**A11/** **L Maillard**, JP Vignal, E Raffo and H Vespignani. Bitemporal form of partial reading epilepsy: further evidences for an idiopathic localization related syndrome. *Epilepsia* 2009 Aug7 [Epub ahead of print]

**A12/** **Maillard L**, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Vespignani H. Combined SEEG and Dipole Source Imaging Study of temporal lobe schizencephaly and polymicrogyria. *Clinical Neurophysiology* 2009; 120:1628-1636

**A13/** Ben Mahmoud S, **Maillard L**, Poussier S, Koessler L, El Khawaja MS, Laurens MH, Vespignani H, Karcher G, Marie PY. Localization of Temporal Epilepsy Foci by Subtraction Ictal Perfusion SPECT is Enhanced When Using 3D-OSEM Iterative Reconstruction. *Nuclear Medicine Communications* 2009 Aug 24 [Epub ahead of print]



**A14/** Jennesson M, Milh M, Villeneuve N, Vignal JP, Guedj E, Raffo E, Vespignani H, Mancini J, **Maillard L**. Posterior glucose hypometabolism in Lafora disease: early and late FDG-PET assessment. *Epilepsia*. 2010 Feb 12. [Epub ahead of print]

**A15/** Cecchin T, Ranta R, Caspary O, Koessler L, Vespignani H, **Maillard L**. Seizure lateralization in scalp EEG using Hjorth parameters. *Clin Neurophysiol*. 2010 Mar;121(3):290-300.

**A16/ Maillard L**, Barbeau E, Baumann C, Koessler L, Bénar C, Chauvel P, Liegeois-Chauvel C. From Perception to Recognition Memory: Time Course and Lateralization of Neural substrates of Word and Abstract Picture Processing. *J Cogn Neurosci*. 2010 Feb 10. [Epub ahead of print]

**A17/** Koessler L, Benar C, **Maillard L**, Badier JM, Vignal JP, Bartolomei F, Chauvel P, Gavaret M. Source localization of ictal epileptic activity investigated by high resolution EEG and validated by SEEG. *Neuroimage*. 2010 Jun;51(2):642-53

**A18/** Jonas J, Vignal JP, Anxionnat JF, Baumann C, Vespignani H, **Maillard L**. Effect of Hyperventilation on Seizure Activation: influence of Antiepileptic drug tapering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jun 20. [Epub ahead of print]

**A19** Lesca G, Boutry-Kryza N, de Toffol B, Milh M, Steschenko D, Lemesle-Martin M, **Maillard L** et al., Novel mutations in EPM2A and NHLRC1 widen the spectrum of Lafora Disease. *Epilepsia* 2010 (in press)

**A20** Person C, Koessler L, Louis-Dorr Valerie, Wolf D, **Maillard L**, Marie PY. Analysis of the Relationship between Interictal Electrical Source Imaging and PET Hypometabolism. *International IEEE EMBS 2010* (in press)

**A21** Koessler L, Cecchin T, Ternisien E, **Maillard L**. 3D Handheld Laser Scanner Based Approach for Automatic Identification and Localization of EEG Sensors. *International IEEE EMBS 2010* (in press)

## **B - Publications en français dans des revues avec Comité de lecture**

**B1/** Vespignani H, **Maillard L.** Mouvements anormaux et médicaments anti-épileptiques. *Epileptic Disorders* 2000; Vol. 2, Special Issue N°1: 81-91.

**B2/** Vespignani H, Alecu C, **Maillard L.** L'EEG en pratique, interpréter les faux positifs et les faux négatifs. *Neurologies* 2001, 4 : 114-118

**B3/** Vespignani H, Alecu C, **Maillard L.** L'EEG en pratique. 4<sup>ème</sup> partie. *Neurologies* 2001 ;30 :131-135

**B4/** **Maillard L,** Segondy M, Raffo E, Ducrocq X, Vespignani H. Complications traumatiques des crises épileptiques. *Épilepsies* 2002, 14 : 47-51

**B5/** Vespignani H, Pichot Du Mezeray A, **Maillard L,** Vignal JP. Épilepsies du sujet âgé : diagnostic différentiel des crises épileptiques chez les sujets âgés. *Rev NPG*, 2002, 2: 6-11

**B6/** Vespignani H, Pichot Du Mezeray A, **Maillard L,** Vignal JP. Conduite pratique du traitement antiépileptique chez les sujets âgés. *Rev NPG*, 2002, 2: 12-18

**B7/** Vespignani H, **Maillard L,** Roger J. Crises épileptiques et épilepsies post traumatiques. *Forums cliniques. Aspects médicolégaux. Epilepsies* 2002, Vol. 14, HS 1 : 31-40

**B8/** Donniger S, **Maillard L,** Vignal JP, Vespignani H. Nature des liens entre les systèmes émotionnel et cognitif chez des patients présentant une épilepsie de la face interne du lobe temporal. *Epilepsies* 2003, Vol.15, 4 : 194-200

**B9/** Jary A, **Maillard L,** Raffo E, Ducrocq X, Braun M, Vespignani H. Acute, isolated and reversible paralysis of the soft palate in childhood. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Sep;160 (8-9):836-8.

**B10/** Vespignani H, Beaussart J, Ducrocq X, **Maillard L.** Therapeutic education and information. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Jun;160 Spec No 1:5S328-37.

**B11/** Vespignani H, Najjar A. Al, Kremer S, **Maillard L**. Seizures, epilepsy and infectious diseases of the nervous system. *Epileptic Disord* 2006; 6,1: 163-172

**B12/** Didelot A, Kremer S, Schmitt E, **Maillard L**, Gibot S, Cravoisi A, Vespignani H, Bracard S, Picard L. MRI findings in a case of prolonged status epilepticus. *J Neuroradiol.* 2006 Apr;33(2):121-5.

**B13/** Ben Mahmoud S, El Khawaja MS, Poussier Sylvain, **Maillard L**, Laurens MH, Koessler L, Naouï S, Vespignani H, Karcher G, Marie PY. Comparison between OSEM-3D and Filtered Backprojection for Brain SPECT images treated by SISCOM in temporal epilepsy. *Revue Française de Medecine Nucléaire* 2008

**B14/ Maillard L**, Vignal JP, Boyez R, Jonas J, Hubsch C, Vespignani H. Risk of epilepsy after a first epileptic seizure in adults: Can we predict the future? *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165:782-788.

<p><b>CALCUL DU NOMBRE DE POINTS « IMPACT FACTOR » ISI Web of Knowledge 2008</b></p>
--

Nous calculerons le nombre de points « **IMPACT FACTOR** » selon la technique proposée par la sous-section de Neurologie au CNU:

1<sup>er</sup> et dernier auteur (D): 100% de l'IF,

2<sup>ème</sup> auteur : 80% de l'IF,

3<sup>ème</sup> auteur : 50% de l'IF,

N<sup>ème</sup> auteur : 20% de l'IF

<i>Publications</i>	<i>Rang</i>	<i>Impact Factor</i>
Neurology 2000	1	5.69
Epilepsia 2004	1	3.73
Epilepsia 2004	1	3.73
Rev Neurol 2004	2	0.40
Rev Neurol 2004	D	0.50
JNNP 2005	3	2.31
Clin Neurophysiol 2006	n	0.59
J Neuroradiol 2006	n	0.10
NC/CN 2007	2	0.75
Brain 2007	2	7.68
Neuroimage 2008	3	2.73
Neuroimage 2009	2	4.37
Epilepsia 2009	1	4.10
Clin Neurophysiol 2009	1	2.97
Nuclear Med Com 2009	2	1.03
Clin Neurophysiol 2009	D	2.97
Rev Neurol 2009	1	0.50
Epilepsia 2010	D	4.10
J Cog Neurosci 2010	1	4.87

Neuroimage 2010	3	2.73
JNNP	D	4.82

<b><i>TOTAL</i></b>		<b>60.49</b>
---------------------	--	--------------

## **C Publication dans des ouvrages internationaux**

Vignal JP et **Maillard L**. Frontal Lobe Reflex Epilepsies. In Mariani Foundation Paediatric Neurology. Londres 2003.

## **D Communications affichées avec publication du résumé dans des revues avec comité de lecture**

**D1 Maillard L**, Ishii K, Bushara K, Waldvogel D, Schulman A, Hallet M. Somatotopy in the human basal ganglia: an fMRI study. Neuroimage 1999 june; 9 (6) : Abstract 482

**D2 Maillard L** et al. Epileptogenic networks and ictal symptoms in temporal lobe seizures. Epilepsia 2000 ;41 (suppl. 7) :Abstract 2049

**D3 Maillard L**, Vignal JP, Anxionnat R, Taillandier L, Vespignani H. Heautosopic Phenomena in Parietal Lobe Seizures. Epilepsia 2002 ; 43 (suppl. 8): Abstract 281.

**D4 Alecu C**, Ducrocq X, Lacour JC, **Maillard L**, Tanescu R, Empereur F, Kohler F, Vespignani H. Late onset seizures related to arterial ischemic stroke in young adults. Epilepsia 2002, 43 (suppl 8): Abstract 134

**D5 Cosmin A.**, Ducrocq X., Lacour J.C., **Maillard L.**, Tanasescu R., Empereur F., Kohler F., Vespignani H. Late onset seizures related to arterial ischemic stroke in young adults. Epilepsia 2002 ; 43 (suppl. 8): Abstract 134.

**D6 Maillard L**, Delassaux S, Jary A, Louis S, Schaff JL, Vignal JP, Vespignani H. A new case report of ring chromosome 20 syndrome: is epilepsy of frontal lobe origin ? Revista de Neurologia 2003; 36 (6): P31

**D7 Maillard L**, Vignal JP, Taillandier L, Anxionnat R, Vespignani H. Valeur sémiologique de l'autoscopie paroxystique au cours des crises partielles. Revue Neurologique 2003 ; 159 (suppl 3) : 2S21

**D8 Maillard L**, Tran Viet Luc, Vignal JP, Vespignani H. Crise crurale droite déclenchée par le bruit et le mouvement. Epilepsies 2003

**D9** Jary A, Ducrocq X, **Maillard L**, Raffo E, Braun M, Vespignani H. Paralyse vagale et accessoire (spinale) isolée aiguë réversible de l'enfant. *Revista de Neurologia* 2003; 36 (6): P72

**D10** Didelot A., Ducrocq X., Maillard L., Barroche G., Vespignani H. Dystonie parkinsonienne de début rapide. Une famille française, *Rev. Neurol.*, 2004, Suppl.4, 3S30.

**D11** Jary A., **Maillard L.**, Cravoisy A., Huttin B., Louppe B., Ducrocq X, Vespignani H. Coma compliquant une anesthésie péribulbaire pour chirurgie oculaire. *Rev. Neurol.* 2004, Suppl.4, 3S150

**D12** **Maillard L**, Vignal JP, Anxionnat René, Braun Marc, Vespignani H. Electro-clinical features of partial epilepsy associated with temporal lobe schizencephaly. *Epilepsia* 2004; 45 (s3)

**D13** **Maillard L** et al Aspects electro-cliniques des crises de la région centrale. Communication orale à la Société Française de Neurophysiologie Clinique.

**D14** **Maillard L**, et al. Fast epileptic discharge associated with negative motor phenomena. *Epilepsia* 2004 ; 45 (s4)

**D15** **Maillard L**, Tran Viet L, Vignal JP, Vespignani H. Aspects electro-cliniques des crises de la région centrale. Congrès annuel de la société de neurophysiologie clinique de langue française. Marseille 2004.

**D16** Pichot A, Vespignani H, Segondy M, **Maillard L**, Paille F. Crises épileptiques compliquées d'un traumatisme chez le sujet âgé. *REv Neurol* 2004, (suppl 4) : 3S21.

**D17** Koessler L, **Maillard L**, Dorr V, Kremer S, Vignal JP, Felblinger J, Braun M, Vespignani H. Repérage tridimensionnel des électrodes EEG grâce à l'IRM : application à l'EEG-HR. Congrès annuel de la société de neurophysiologie clinique de langue française. Nancy 2005.

**D18** Alecu C, Maignan M, Schaff JL, **Maillard L**, Vignal JP, Vespignani H. Intérêt diagnostique de l'EEG précoce et tardif dans le diagnostic des pertes de connaissance brèves et des malaises supposés de nature épileptique. Congrès annuel de la société de neurophysiologie clinique de langue française. Nancy 2005.

**D19 Maillard L**, Koessler L, Vignal JP, Vespignani H. L'EEG-HR en pratique : réalisation et applications. Atelier du Congrès annuel de la société de neurophysiologie clinique de langue française. Nancy 2005.

**D20 Maillard L**, Vignal JP, Vespignani H. Crises pré-frontales et comportements moteurs archaïques. Journée Française de l'épilepsie, Paris, 2005.

**D21 Maillard L**, Liegeois-Chauvel C, Bohler K, Chauvel P. Intérêt des potentiels évoqués cognitifs dans l'évaluation préchirurgicale de la mémoire des épilepsies du lobe temporal, Journées de Neurologie de Langue Française, Revue neurologique, 2006

**D22 Maillard L**, Guye M, Gavaret M, Régis J, Chauvel P, Bartolomei F. Phénomènes moteurs critiques associés à une décharge épileptique rapide. Congrès annuel de la société de neurophysiologie clinique de langue française. Nancy 2005.

**D23 Maillard L**, Barbeau E., Benar C, Régis J, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C. Word and Abstract figures encoding and recognition processes in the left and right rhinal cortex. European Congress of Neuropsychology, Toulouse 2006.

**D24** Koessler L, Benhadid A, **Maillard L**, Vignal JP, Vespignani H et Braun M. Repérage et labellisation automatiques des capteurs EEG en IRM. Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française, juin 2007.

**D25** Koessler L, **Maillard L**, Benhadid A, Vignal JP, Vespignani H, Braun M. Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10-10 system. Human Brain Mapping 2008.

**D26** Jonas J, **Maillard L**, Colnat-Coulbois S, Thiriaux A, Vignal JP, Vespignani H. Préhension et manipulation des objets durant une crise du cortex préfrontal gauche. Journées Françaises de l'Epilepsie 2009.



**D27** Gospodaru RN, Sauvée M, Wahl D, **Maillard L**, Muresan M, Darlix A, Meneroux B. Increased Striatal Metabolism on PET Imaging in Antiphospholipid Antibody – Associated Chorea. International Movement Disorders Society, 2009.

**D28** Gospodaru RN, Schmitt E, **Maillard L**, Beauchesne P, Hubsch C, Arhire A, Vespignani H. Hemichorea revealing Moya-Moya syndrome in neurofibromatosis 1. International Movement Disorders Society, 2009.

**D 29** Sauvee M, Schaff JL, Rumilly E, Beis, JM, **Maillard L**, Vignal JP, Vespignani H. Agnosie visuelle et spatiale associée à une épilepsie postérieure multifocale. Journées de Neurologie de Langue Française, 2009.

**D 30** **Maillard L**, Vignal JP, Boyez R, Jonas J, Hubsch C, Vespignani H. Prise en charge d'une première crise épileptique de l'adulte : peut-on prévoir l'avenir ? Journées Internationales de la SFN 2009.

**D 31** Hubsch C., Baumann C., **Maillard L**. Psychogenic non-epileptic seizures: clinical classification based on the video-EEG analysis of 145 seizures. European Neurological Society, 2010.

**D32** Gillet N, Person C, **Maillard L**, Ben Mahmoud S, Laurens MH, Djaballah W, Wolf D, Vignal JP, Karcher G, Vespignani H, Marie PY. Usefulness of the additional analysis of interhemispheric asymmetry during voxel-based quantitative statistical studies of the cerebral FDG-PET images from patients with refractory temporal epilepsy. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine., Barcelona, 2009

## **8-Relations extérieures**

### **Sociétés savantes**

- Membre titulaire de la Société Française de Neurologie,
- Membre du conseil d'administration et du conseil scientifique de la Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française
- Membre de la Ligue Française contre l'Epilepsie

- Membre du Groupe de Réflexion et de Recherche en Epileptologie.

### **9-Pré-requis du CNU**

- Commission pré-CNU en avril 2005; avis favorable
- Nouvelle Commission de suivi prévue en juin 2010

## Chapitre II - ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT

- **Coordination des enseignements d'électro-neurophysiologie à l'Institut de Formation des Manipulateurs d'électro-radiologie (Nancy) : 25 heures/ an, en 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010**
- **Formation continue des techniciennes d'électro-neurophysiologie** Cours et Coordination de l'Attestation Complémentaire de formation des techniciens d'EEG-video ; 12 heures/an, en 2008, 2009, 2010

- **Formation initiale des Neuropsychologues**

Enseignant au **Master 2 de Neuropsychologie** de l'Université Louis Pasteur (Strasbourg; responsable: Pr Liliane Manning) : 4 heures/ an, en 2006, 2007, 2008, 2009, 2010

- **Formation initiale des médecins spécialistes**

- **Rédaction de dossiers de neurologie** pour la banque de l'ECN
- **Séances de Cas Cliniques** type ECN pour la neurologie

- **Encadrement de Stages inter-CHU d'internes de spécialités venant se former à la neurophysiologie et l'épileptologie à Nancy**

- Une interne de neuropédiatrie du CHU de Reims (Mélanie Jennesson), confiée par le Pr Jacques Motte en 2009 avec des objectifs de formation à l'épileptologie, à la neurophysiologie clinique et à la recherche clinique (une publication internationale dans Epilepsia, 2010)
- Un interne de neurologie du CHU de Besançon prévu en mai 2010 avec des objectifs de formation en neurophysiologie clinique et à la recherche en neurophysiologie

- **Formation continue des médecins spécialistes au niveau régional et national**

- **DIU d'épileptologie** (médecins neurologues, pédiatres) : 15 heures/an, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010

- **DIU de neurophysiologie clinique** (médecins neurologues, neuropédiatres) : 10 heures/an, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010
- Enseignements à la **Semaine Médicale de Lorraine** : 2h/an 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010
- Enseignements Post-Universitaires : 3h/an, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010
- Création et animation d'un **réseau de discussion de dossiers et de formation** en épileptologie en Lorraine (EPILOR) depuis 2006 : 20 heures/an
- Enseignant à l'**Ecole Pratique Jean-Bancaud**, réunion nationale annuelle qui rassemble neurologues épileptologues et chercheurs en neurosciences (2007, 2008, 2009, 2010 ; 20 heures/an)
- Enseignant au **Cours de perfectionnement en Epileptologie** (1999, 2006, 2008, 2009, 2010), réunion nationale annuelle destinée aux neurologues et neuropédiatres hospitaliers et de ville (16 heures/an)
- **Formation continue des médecins spécialistes au niveau international**
  - Enseignant à l'**International SEEG Training Course, créé en 2010**, qui a pour vocation de former à la SEEG et à l'évaluation pré-chirurgicale les neurologues français et étrangers et qui illustre le rayonnement international de l'école française d'Epileptologie (40 heures/an ; 27 nationalités représentées en 2010)

# **Chapitre III -SYNTHESE DES PRINCIPALES ACTIVITES DE RECHERCHE REALISEES**

## **1 Contexte médical et scientifique**

### **Parcours personnel**

Dès mon internat, j'ai orienté mon cursus clinique et scientifique vers la **neurologie fonctionnelle** et la **neurophysiologie clinique** c'est-à-dire l'exploration électrophysiologique de patients porteurs de maladies cérébrales graves échappant au traitement médical afin de déterminer les indications et les modalités d'un traitement neurochirurgical fonctionnel capable de stopper le cours évolutif de la maladie (stimulation cérébrale profonde pour la maladie de Parkinson ; thermo-coagulation, cortectomie et stimulation du nerf vague pour les épilepsies partielles). De tels traitements nécessitent en effet une étude électrophysiologique et clinique approfondie et individualisée des patients candidats afin de déterminer les cibles de stimulation pour la maladie de Parkinson (identification des noyaux sous-thalamiques), ou de délimiter la zone d'origine des crises dans les épilepsies partielles rebelles.

Guidé par le Pr Hervé Vespignani, j'ai ensuite progressivement concentré mon activité de soins spécialisés et mes thématiques de recherche sur les épilepsies partielles rebelles aux traitements médicamenteux. Pour cela, j'ai complété ma formation de neurologie par deux stages en dehors du CHU de Nancy dans l'unité d'Epileptologie et l'Unité INSERM U751 du Pr Chauvel à Marseille : en 2000 comme interne (6 mois) puis de 2003 à 2005 (20 mois) comme assistant-chef de clinique puis praticien attaché. J'y ai appris la Stéréo-électroencéphalographie, et j'y ai effectué une Thèse de Neurosciences. Dès mon retour au CHU de Nancy en 2005, **en tant que Praticien Hospitalo-Universitaire**, j'ai élaboré le projet de **création d'un Centre Inter-régional de Stéréo-électroencéphalographie**. Ce projet a bénéficié du **soutien de la Commission des Projets Innovants du CHU** et de l'Association des Chefs de Service en 2006, ce qui a permis de débiter cette activité en octobre 2007. Notre expertise dans le domaine bénéficie actuellement d'un recrutement inter-régional (Lorraine, Champagne-Ardenne, Picardie, Franche-Comté).

## **Présentation des épilepsies et principes de l'évaluation neurophysiologique et neuropsychologique pré-chirurgicale**

La crise épileptique est définie comme la survenue brutale et imprévisible de signes cliniques transitoires liés à une activité neuronale corticale excessive, et anormalement synchrone. Les épilepsies sont des maladies cérébrales chroniques d'étiologie et de gravité différentes caractérisées par la répétition de crises épileptiques et par une prédisposition cérébrale durable à générer ces crises. Les épilepsies partielles symptomatiques sont les plus fréquentes et les plus graves. Les crises partielles admettent une origine limitée et localisable. Cette origine est liée à l'existence d'une lésion du cortex cérébral. Elles sont fréquemment résistantes au traitement médical. Seul le traitement chirurgical peut les guérir. Le traitement chirurgical consiste en l'exérèse d'un volume cortical limité, responsable des crises (zone épileptogène) en rapport avec cette lésion. La localisation de cette zone corticale est déterminée par la sémiologie des crises, l'exploration physiologique du cortex et l'imagerie morphologique et métabolique.

La phase dite « non invasive » associe l'enregistrement vidéo-EEG de surface, recueillant l'activité électrique cérébrale intercritique (entre les crises) et pendant les crises d'épilepsie et des bilans d'imagerie morphologique (IRM) et métaboliques (PET-FDG, TEMP au repos et pendant les crises). Une évaluation neuropsychologique et psychiatrique est également réalisée. Soit ces données permettent une délimitation précise de la zone épileptogène et le malade peut être opéré, soit (dans 1 cas sur 2) la délimitation est insuffisante et des enregistrements intra-cérébraux (stéréo-électroencéphalographie : SEEG) doivent être réalisés. En effet, pour des raisons physiques, l'électroencéphalogramme enregistré sur le scalp ne permet pas de localiser avec suffisamment de précision les anomalies de signal résultant de l'altération du cortex. Aussi Penfield avec Jasper, puis Talairach avec Bancaud ont mis au point des méthodes permettant l'enregistrement direct du cortex cérébral. La SEEG nécessite la mise en place chirurgicale en condition stéréotaxique d'électrodes intracrâniennes d'enregistrement EEG. Le choix des cibles d'enregistrement est crucial : il dépend des hypothèses établies à partir du bilan non-invasif. Dans tous les cas, la localisation de la zone épileptogène repose principalement sur l'analyse morphologique topographique et temporelle de la décharge électrique recueillie sur le scalp puis à partir des électrodes intra-cérébrales.

Par ailleurs, les épilepsies partielles s'accompagnent fréquemment de symptômes cognitifs spécifiques persistants ou transitoires (langage, mémoire épisodique, mémoire de travail, ...). Ainsi, par exemple, les troubles de la mémoire représentent la manifestation cognitive la plus fréquente et la plus invalidante des épilepsies partielles du lobe temporal qui est elle-même la forme la plus fréquente des épilepsies partielles rebelles aux médicaments (Maillard et al., 2004). L'épilepsie du lobe temporal constitue donc un modèle d'atteinte fonctionnelle sélective de la mémoire humaine. Or, certaines observations concernant le fonctionnement mnésique chez les patients épileptiques peuvent être extrapolées aux sujets sains et donc améliorer notre connaissance du fonctionnement normal de la mémoire et également aider à la compréhension de déficits mnésiques observés dans d'autres maladies telles que la maladie d'Alzheimer.

Enfin, **la SEEG doit impérativement s'adosser à une activité de recherche dans les domaines clinique, méthodologique (ingénierie pour la santé) et de neurosciences.** En effet, la localisation de la zone épileptogène à partir des enregistrements SEEG nécessite de corréler les observations électro-cliniques à des connaissances en neuroanatomie fonctionnelle, en neurophysiologie, et en neuropsychophysiologie, domaines des neurosciences qui sont en constante évolution. Enfin, **la SEEG est un outil de recherche très important en neurosciences** car elle permet d'enregistrer l'activité électrique cérébrale directement au niveau de ses générateurs avec une résolution spatiale de quelques millimètres et une résolution temporelle d'une milliseconde constituant ainsi une méthode unique d'étude de la fonction cérébrale. Elle permet également de réaliser des stimulations électriques corticales focales qui produisent une interférence locale et/ou à distance (en cas de post-décharge) avec le réseau cognitif exploré. Les corrélations établies entre les signes cliniques et cognitifs évoqués et les sites de stimulation (et de post-décharge) nous révèlent les fonctions des régions (ou des réseaux) ainsi étudiés (Kahane et al., 2003)

Ces exemples empruntés à l'épileptologie illustrent combien l'observation de patients et de phénomènes pathologiques dans mon activité clinique pose des questions à la recherche fondamentale, particulièrement aux neurosciences qui en retour alimentent mon raisonnement diagnostique et neurophysiologique.

## **2 Recherches réalisées entre 1998 et 2003.**

En relation avec la maladie de Parkinson qui affecte sélectivement les boucles cortico-sous cortico-corticales de la motricité, je me suis tout d'abord intéressé à la physiologie du contrôle moteur et plus particulièrement au rôle des noyaux gris centraux au sein du système moteur chez l'homme. Ce travail de recherche a été mené au cours d'**une année recherche (1997-1998)** réalisée au **National Institute of Health (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)**, Bethesda, Maryland, Etats-Unis, sous la direction du **Professeur Mark Hallett (Human Motor Control Section)**. Si l'implication du striatum était bien établie dans le contrôle moteur chez l'homme, son rôle précis au sein de ce réseau moteur distribué cortico-sous-cortical était l'objet de controverses : nous avons donc cherché à déterminer si l'organisation somatotopique observée au sein du cortex moteur primaire était préservée ou modifiée au sein des noyaux gris centraux. Pour répondre à cette question, nous avons utilisé l'outil de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle qui offrait la possibilité d'étudier le fonctionnement cérébral de manière non invasive chez les sujets sains. Cette technique d'imagerie fonctionnelle cérébrale repose sur la mise en évidence d'un couplage entre l'activité électrique neuronale et le métabolisme cérébral régional. Nous avons établi chez 6 volontaires sains des cartes paramétriques statistiques d'activation du noyau lenticulaire controlatéral aux mouvements réalisés et prédominant dans le putamen. Ce pattern d'activation était caractérisé par des nappes d'activation distinctes mais se chevauchant partiellement pour le visage, la main et le pied. Cette organisation se rapprochait d'avantage de l'organisation somatotopique du cervelet que du cortex moteur primaire (Maillard et al., Neurology, 2000)

Je me suis également intéressé à la physiologie de l'ajustement postural aux stades avancés de la maladie de Parkinson. En effet, celle-ci se caractérise alors par des troubles de l'ajustement postural qui s'ajoutent aux symptômes moteurs classiques (hypertonie, ralentissement moteur et tremblement). J'ai donc participé à un projet de recherche qui avait pour objectif de mesurer de façon objective les effets de la stimulation cérébrale profonde sur ces symptômes posturaux à partir de scores cliniques et de posturographie statique et dynamique. Cette étude a montré après stimulation sous-thalamique une diminution significative de la rigidité associée à une amélioration de la précision du contrôle postural. Ces résultats suggéraient que la stimulation cérébrale profonde améliorait la proprioception



musculaire, et diminuait ainsi le conflit entre afférences proprioceptives et vestibulaires (Colnat-Coulbois S., et al., JNNP, 2005).

### **3 Axes de recherche développés depuis 2003**

J'ai ensuite développé et centré mon activité de recherche en lien avec mon activité de soins en épileptologie autour de trois axes complémentaires:

**\_un axe de recherche clinique**

**\_un axe méthodologique centré sur l'EEG, la SEEG et l'imagerie de source électrique cérébrale**

**\_et un axe fondamental de neurosciences cognitives portant sur les bases neurales de la mémoire humaine**

#### **3.1 Axe de Recherche Clinique**

<b>Objectif 1/ Etude des corrélations anatomo-électro-cliniques dans les épilepsies partielles</b>
--

L'objectif de ces travaux est de contribuer à une meilleure compréhension de la physiopathologie des crises épileptiques partielles et à une meilleure définition de la zone corticale où naissent les crises (appelée zone épileptogène). La méthode utilisée est une méthode de corrélation anatomo-électro-clinique reposant sur l'analyse systématique de la sémiologie clinique des crises corrélée à la dynamique spatio-temporelle des modifications électro-encéphalographiques observées en EEG de surface et intra-cérébral.

#### **Corrélations électrophysiologiques et sémiologiques dans les crises du lobe temporal**

*Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, Chauvel P, Bartolomei F. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. Epilepsia. 2004; 45(12):1590-1599.*

#### Contexte scientifique :

La classification internationale des syndromes épileptiques a proposé en 1989 de distinguer l'épilepsie temporale médiale de l'épilepsie temporale latérale. Parmi plusieurs critères

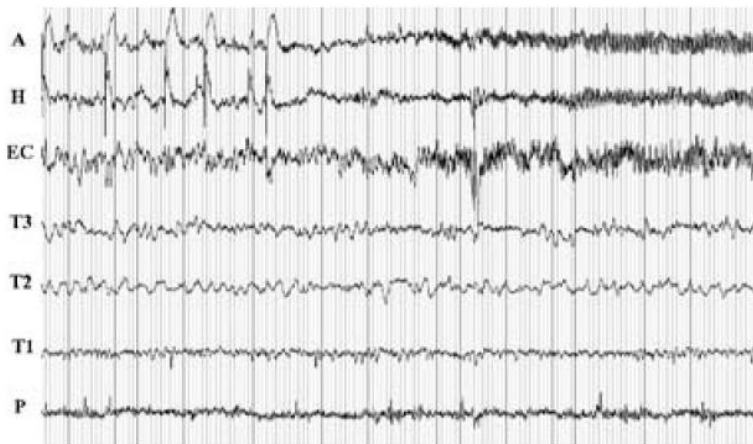
comportant l'histoire médicale, les données d'imagerie, cette distinction repose sur la différenciation de deux patterns électro-cliniques distincts de crises : les crises temporales médiales et les crises temporales latérales (ou néocorticales) selon la structure impliquée par la décharge critique initiale. D'un point de vue anatomo-fonctionnel, des connexions importantes existent entre les structures temporales médiales et le néo-cortex temporal. Des études neurophysiologiques intra-cérébrales ont montré l'existence de corrélations ou de couplages très précoces possibles entre les structures limbiques et les structures temporales.

#### Objectif :

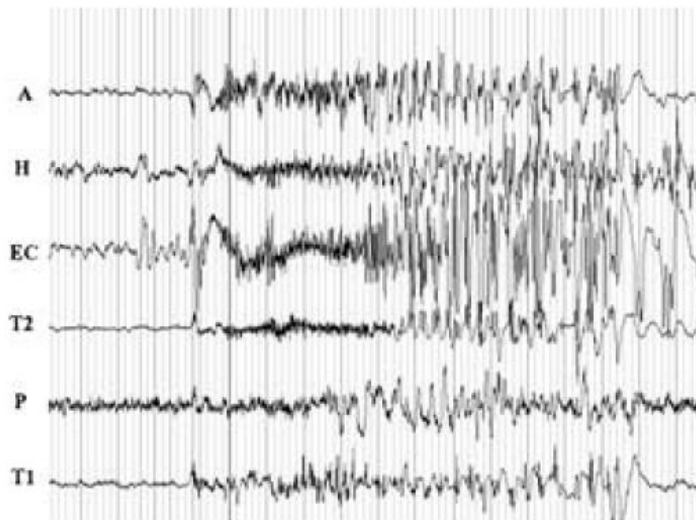
Dans cette étude portant sur les épilepsies temporales symptomatiques, nous avons étudié l'influence des structures d'origine des crises (limbique ou néocorticale) et du couplage fonctionnel qu'elles établissaient entre elles dans la genèse des signes cliniques critiques.

#### Méthode :

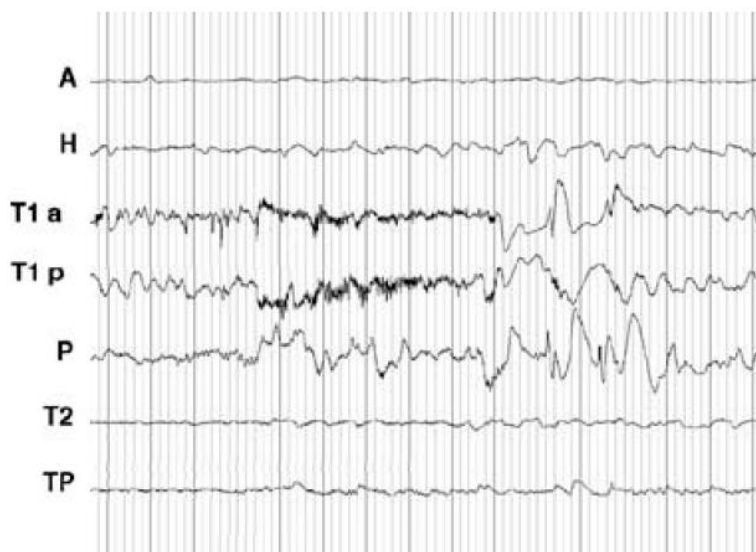
Analyse rétrospective des corrélations électro-cliniques de 187 crises temporales enregistrées en stéréo-électroencéphalographie dans le cadre d'investigations pré-chirurgicales chez 55 patients. Les crises étaient classées en 3 groupes selon la nature du couplage fonctionnel établi lors de l'initiation de la décharge critique : mésial, mésio-latéral et latéral.



*Exemple de crise Médiale : décharge de Pointes-Ondes répétitives pré-critiques précédant la décharge rapide impliquant l'amygdale (A), l'hippocampe antérieur (H) et le cortex ento-rhinal (EC) et épargnant le néocortex temporal (T3, T2, T1) et le lobule pariétal inférieur (P)*



*Exemple de crise Médio-Latérale chez un patient ayant une dysplasie du lobe temporal médial: décharge rapide initiale impliquant l'amygdale (A), l'hippocampe antérieur (H), le cortex ento-rhinal (EC), le pole temporal (P) et le gyrus temporal moyen (T2) mais épargnant le gyrus temporal supérieur (T1)*



*Exemple de crise Latérale : décharge rapide impliquant initialement le gyrus temporal supérieur antérieur (T1a) et postérieur (T1p) et épargnant l'amygdale (A), l'hippocampe (H), le pole temporal (TP), le lobule pariétal inférieur (P) et le gyrus temporal moyen (T2)*

### Résultats :

Les crises médiales se caractérisaient par une sensation épigastrique et/ une peur initiale, des automatismes oro-alimentaires et gestuels et une rupture de contact secondaires, des crises longues, et des généralisations secondaires rares ou absentes. Les crises médio-latérales comportaient des sensations initiales comparables aux crises médiales et également une

rupture de contact et des automatismes oro-alimentaires plus précoces. Les crises latérales se caractérisaient par une illusion ou une hallucination auditive initiale fréquente, une rupture de contact initiale plus fréquente également, une durée de crise plus brève, des généralisations secondaires plus fréquentes.

#### Interprétation :

Notre étude a démontré qu'au-delà de la séparation classiquement admise des crises temporales en 2 entités distinctes médiale (limbique) et latérale (néocorticale), l'organisation des crises temporales était plus complexe, dépendait des couplages fonctionnels qui s'établissent au début de la décharge et déterminent une séquence spécifique de signes cliniques individuellement non discriminant.

### **Valeur Sémiologique de l'Autoscopie Critique**

*Maillard L, Vignal JP, Anxionnat R, Taillandier L, Vespignani H. Semiologic value of ictal autoscopy. Epilepsia. 2004;45:391-394.*

#### Contexte scientifique :

Dans l'analyse des corrélations anatomo-électro-cliniques des crises partielles, les sensations subjectives initiales c'est-à-dire les hallucinations ou illusions élémentaires ou complexes dont les patients font l'expérience lors de l'émergence de la décharge critique ont une grande valeur localisatrice et un grand intérêt en neurosciences cognitives. Leur émergence lors de la stimulation électrique corticale a également une grande valeur localisatrice pour le neurophysiologiste clinicien. Lorsqu'il s'agit d'illusions ou d'hallucinations élémentaires, elles traduisent l'activation locale d'un cortex sensoriel primaire (auditif, visuel, somesthésique, vestibulaire, olfactif, gustatif). Lorsqu'elles sont plus complexes, elles sont probablement le reflet d'interactions entre mécanismes activateur et inhibiteur plus distribués. Mais leur émergence dans le champ de conscience du sujet et surtout la capacité du sujet à les rapporter traduit au moment où ces sensations surviennent, le caractère encore localisé de la décharge critique. Sans tomber dans le piège d'une conception trop localisatrice du fonctionnement cérébral, la description de ces phénomènes et l'étude de leurs corrélations anatomo-électriques constituent un moyen unique d'étudier la dynamique des grandes

fonctions cognitives dont ces symptômes sont l'expression. A cet égard, les manifestations autoscopiques ou héautoscopiques sont exemplaires. Il s'agit d'une hallucination complexe (essentiellement visuelle) au cours de laquelle le sujet perçoit son corps ou son visage projeté devant lui soit d'un point de vue interne « comme dans un miroir », soit d'un point de vue perçu comme extérieur à son propre corps par le sujet (expérience de « sortie hors du corps »).

Objectif :

Etudier la valeur localisatrice des phénomènes d'autoscopie (ou héautoscopie) critique

Méthode :

Nous avons observé et étudié ce phénomène rare chez trois patients. Chez l'une d'entre eux, nous avons enregistré des crises en vidéo-EEG et réaliser des corrélations anatomo-électro-cliniques précises.

Résultats :

Chez les trois patients, ces crises étaient en relation avec une lésion pariétale postérieure droite à l'IRM. Chez tous les patients également, ce symptôme était associé à d'autres signes critiques traduisant l'implication de la jonction temporo-pariéto-occipitale de l'hémisphère mineur (droit). Chez la patiente 1 (la plus étudiée) et qui a été ultérieurement opérée avec succès, nous avons montré que ce symptôme traduisait plus précisément l'implication du lobe pariétal postérieur droit par la décharge épileptique.

Interprétation :

Cette observation nous a conduits à faire l'hypothèse d'une représentation multimodale proprioceptive, visuelle et vestibulaire du corps qui serait désintégrée par la décharge épileptique. (Maillard et al., Epilepsia, 2004a).

## **Objectif 2/ Etude des interactions entre les processus épileptiques et les réseaux cognitifs dédiés à la mémoire et au langage**

Les décharges épileptiques interfèrent avec le fonctionnement normal des structures corticales qui la génèrent mais également des structures corticales et sous-corticales qui lui sont fonctionnellement connectées. La décharge épileptique peut donc générer des symptômes cognitifs (dans les domaines de la mémoire, du langage, des comportements moteurs innés ou acquis, ...) déficitaires et/ou positifs. En matière de mémoire par exemple, une décharge critique au sein des structures temporales internes peut produire un symptôme déficitaire, l'amnésie antérograde transitoire si elle est bilatérale, mais peut également générer un symptôme positif appelé « l'état de rêve ». En matière de langage, la crise peut induire une anomie (signe négatif) ou une production verbale automatique (signe positif). Les corrélations anatomo-électro-cliniques établies à partir des enregistrements de surface et intra-crânien de l'activité cérébrale (SEEG) nous apportent donc des informations précieuses sur les bases cérébrales de ces grands processus cognitifs.

La stimulation électrique corticale réalisée au cours de la SEEG cherche à induire localement la décharge épileptique ou à reproduire ses effets.

### **L'état de rêve : hallucination de la mémoire autobiographique évoquée par la stimulation électrique corticale et les crises du lobe temporal**

*Vignal JP, Maillard L, McGonigal A, Chauvel P. The dreamy state: hallucinations of autobiographic memory evoked by temporal lobe stimulations and seizures. Brain 2007;130:88-99.*

#### Contexte scientifique

Nous avons utilisé les résultats des stimulations électriques corticales et des crises épileptiques spontanées enregistrées en SEEG pour étudier le phénomène d'état de rêve critique. L'état de rêve critique a été initialement décrit par JH Jackson comme la survenue d'une sensation de déjà-vécu intense et/ ou d'une hallucination visuelle complexe d'une scène ou de personnes familières et pouvant correspondre à la réminiscence d'une expérience

passée. Depuis sa description initiale, les rôles respectifs des structures temporelles médiales et néocorticales et de leurs interactions restent controversés (Gloor, 1982 ; Bancaud et al., 1994) . Une étude récente de Bartolomei et al. mettait en avant le rôle du cortex ento-rhinal dans le déjà-vu et du cortex péri-rhinal dans le phénomène de réminiscence (Bartolomei et al., 2004)

#### Objectif :

Redéfinir la notion d'état de rêve critique, déterminer la localisation de la décharge critique responsable de ce symptôme et discuter des relations qui existent entre ce phénomène épileptique et les mécanismes de la mémoire déclarative.

#### Méthode :

Etude rétrospective des phénomènes mnésiques paroxystiques spontanés ou évoqués chez 17 patients au cours d'une exploration Stéréo-Electroencéphalographique.

#### Résultats :

Nous avons pu étudier un total de 15 sensations de déjà-vécu, de 35 hallucinations visuelles complexes de scènes et de 5 sensations d'étrangeté générées au cours de 40 stimulations électriques corticales et de 15 crises enregistrées chez 17 patients. Quarante-cinq pour cent des états de rêves ont été évoqués par la stimulation de l'amygdale, 37.5% de l'hippocampe et 17.5% du gyrus para-hippocampique. Dans tous les cas, la décharge électrique restait localisée aux structures temporelles médiales sans impliquer le néocortex temporal. La propagation précoce de la décharge au néocortex semblait empêcher la survenue de l'état de rêve.

#### Discussion:

L'analyse sémiologique montrait une continuité entre le phénomène de déjà-vécu et la survenue d'une hallucination visuelle complexe qui le plus souvent consistait en la réminiscence d'un souvenir personnellement vécu. Ce dernier pouvait correspondre à un événement récent ou plus ancien de l'enfance, mais d'une crise à l'autre le souvenir particulier qui était évoqué provenait toujours de la même période biographique du sujet. Cette étude a démontré le rôle central et constant de l'activation amygdalienne et hippocampique droite et gauche dans le rappel de souvenirs récents et anciens au sein du réseau neuronal plus étendu de la mémoire déclarative. (Vignal JP et al., Brain, 2006).



## **Forme bi-temporale de l'épilepsie partielle à la lecture : nouveaux arguments pour une épilepsie partielle idiopathique**

*L Maillard, JP Vignal, E Raffo and H Vespignani. Bitemporal form of partial reading epilepsy: further evidences for an idiopathic localization related syndrome. Epilepsia 2009 Aug7 [Epub ahead of print]*

### Contexte scientifique

Si les processus épileptiques perturbent le fonctionnement cognitif normal, à l'inverse les processus cognitifs peuvent également influencer le déclenchement des crises. A ce titre les épilepsies à la lecture sont exemplaires. Il s'agit d'un syndrome rare qui comporte deux types de crises spécifiquement déclenchées par la lecture: soit des secousses (myocloniques) de la mâchoire associées à une décharge épileptique bilatérale soit une alexie associée à une décharge épileptique focale temporale-basale postérieure gauche (Gavaret et al., JNNP, 2009). Cette deuxième forme est très rare.

### Objectif et méthode:

Afin de mieux caractériser l'épilepsie partielle à la lecture, nous avons étudié les corrélations anatomo-électro-cliniques chez 2 patients présentant des crises temporales gauches et droites indépendantes déclenchées par la lecture (un cas seulement publié dans la littérature internationale et référencé dans pubmed en 2008 par Gastaut et Tassinari en 1966).

### Résultats :

Les deux observations étaient caractérisées par un début dans l'adolescence, des crises temporales droites et gauches réflexes, indépendantes, déclenchées uniquement par la lecture, une alexie critique au cours des crises temporales gauches, l'activation par la lectures de pointes inter-critiques temporo-basales gauche, une histoire de résistance aux traitements anti-épileptiques

### Conclusion et signification:

Au-delà de l'aspect anecdotique, ces cas sont très importants car ils constituent un modèle pour étudier les interactions entre cognition et épilepsie en particuliers au cours de la transition de l'état inter-critique (entre les crises) vers la crise. Par ailleurs, ils ont permis

d'établir que la sémiologie clinique des crises était liée à la localisation de la zone hyperexcitable (épileptique) au sein du réseau neuronal distribué dédié à la lecture (Koutroumanidis et al., 1998 ; Maillard et al., 2009). Ainsi, le caractère indépendant et bilatéral des crises temporales déclenchées par la lecture reflèterait l'hyperexcitabilité des structures occipito-temporales impliquées dans les étapes perceptives précoces de la lecture au sein de la voie visuelle ventrale.

### **Objectif 3/ Diagnostic positif et différentiel des premières crises épileptiques**

Notre unité d'épileptologie intervient dans la filière de soin comme un centre de recours pour la prise en charge des épilepsies rebelles aux traitements médicamenteux (et c'est ce qui fait notre spécificité hospitalo-universitaire) mais également comme un centre de prise en charge primaire des premières crises d'épilepsie et des épilepsies nouvellement diagnostiquées. Cette activité nous a donc naturellement conduits à nous interroger sur la pertinence des stratégies diagnostiques cliniques et paracliniques déployées au service d'accueil des urgences d'une part et dans le service de neurologie d'autre part. Ce projet de recherche a fait l'objet d'un PHRC régional, à l'initiative conjointe du service d'accueil des urgences (Dr Michel Maignan) et du service de neurologie (Pr Hervé Vespignani). Cette étude menée de 2004 à 2007 a livré des résultats très intéressants et originaux concernant le diagnostic clinique de la première crise épileptique. Le principal résultat (Maillard et al., Rev Neurol., 2009) concerne la validité prédictive de critères cliniques simples utilisables par des cliniciens non neurologues (médecin urgentiste, médecin généraliste). Nous avons montré que des critères cliniques simples et reproductibles (Van Donselaar et al., 1989) avaient une valeur prédictive négative d'une récurrence à un an très élevée (93%) mais une valeur prédictive positive modérée (30%). Ces critères pourraient donc être utilisés comme un outil d'aide au diagnostic par les médecins généralistes et urgentistes qui prennent en charge les manifestations cliniques paroxystiques pour déterminer quels patients doivent être secondairement adressés aux spécialistes en neurologie.

## **3.2 L'axe méthodologique a pour objectif d'améliorer les outils diagnostiques dédiés à la localisation de la zone épileptogène.**

Sur la base de notre expertise électro-clinique des épilepsies, nous avons contribué à la mise en place et à la validation, en collaboration avec des enseignants chercheurs du groupe thématique d'Ingénierie Pour la Santé du CRAN, d'outils d'analyse quantitative du signal électrique de surface pour classer les crises épileptiques partielles.

**Objectif 1 : valider la pertinence diagnostique de ces outils d'analyse quantitative à travers leur capacité à classer et latéraliser automatiquement les crises**

### **Latéralisation automatique des crises du lobe temporal à partir de l'EEG de scalp**

*Caparos M, Louis-Dorr V, Wendling F, Maillard L, Wolf D..Automatic lateralization of temporal lobe epilepsy based on scalp EEG. Clin Neurophysiol. 2006;117:2414-2423*

#### Contexte scientifique :

La latéralisation des crises temporales repose le plus souvent sur l'intégration de données multimodales issues de l'analyse clinique des crises, l'analyse visuelle de l'EEG et de la scintigraphie per-critique (SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography).

L'automatisation du processus de latéralisation à partir du scalp implique d'extraire une signature mesurable et spécifique du début de la crise à partir d'un tracé souvent surchargé d'artefacts (mouvements oculaires, activité musculaire) liés aux manifestations cliniques des crises.

Or les mesures d'interrelation entre couples de contacts au cours d'explorations intra-cérébrales de crises du lobe temporal ont permis de caractériser les crises temporales en fonction des couplages qui s'établissaient entre structures médiales et latérales démontrant que les crises ne se caractérisent pas simplement par la nature de structures impliquées par la décharge initiale mais également par des connexions facilitées définissant la notion de réseau (Bartolomei et al., 2001 ; Maillard et al., 2004). Nous avons donc voulu tester l'hypothèse

selon laquelle ce couplage fonctionnel serait également mesurable à partir des enregistrements EEG de scalp et permettrait donc de latéraliser voire de classer les crises temporales.

#### Objectif :

Développer des outils de latéralisation automatique du début des crises épileptiques du lobe temporal à partir de l'EEG de surface

#### Méthode :

La méthode était basée sur l'évaluation de l'évolution des coefficients de corrélations entre des canaux bipolaires du montage longitudinal. Cette étude a inclus 43 patients (87 crises). Les coefficients de corrélation étaient estimés par une analyse de régression non linéaire. Les étapes permettant la latéralisation comportait plusieurs étapes : la segmentation, la détermination automatique du début de la crise et la latéralisation proprement dite.

#### Résultats :

La moyenne des valeurs de corrélation non-linéaire calculée entre les canaux EEG au début de la crise était significativement plus élevée du côté où débutaient les crises. La valeur latéralisatrice du coefficient de corrélation non-linéaire était supérieure à celle du coefficient de corrélation linéaire.

#### Conclusion :

Le début des crises était correctement latéralisé dans 80-90% des crises avec une reproductibilité satisfaisante.

#### Discussion :

La crise temporale s'accompagne d'une augmentation des coefficients de corrélations non-linéaires mesurés entre des couples d'électrodes de scalp ipsilatérale à la crise témoignant de l'existence de phénomènes de synchronisation non-linéaire mesurable à la surface. Ces phénomènes pourraient être utilisés pour classer automatiquement les crises temporales. La spécificité de cet index pourrait également être améliorée par l'utilisation préalable de méthodes de débruitage du signal brut. Ces travaux sont en cours dans le laboratoire (Thèses de Rebecca Romo-Vazquez et de Hugo Velez-Perez).

## **Latéralisation automatique des crises du lobe temporel à partir de l'EEG de scalp en utilisant les paramètres de Hjorth**

*Cecchin T, Ranta R, Caspary O, Koessler L, Vespignani H, Maillard L. Seizure lateralization in scalp EEG using Hjorth parameters. Clin Neurophysiol. 2010*

### Contexte scientifique et objectifs:

Dans la continuité des travaux précédents, nous avons cherché à évaluer la pertinence diagnostique d'un critère EEG couramment utilisé pour latéraliser les crises temporelles à partir de l'analyse visuelle : l'augmentation d'amplitude (ratio 2/1) sur les électrodes ipsilatérales à la décharge épileptique et la simplification fréquentielle du signal EEG vers une fréquence dominante caractérisant la décharge épileptique. Nous avons donc cherché à élaborer un indice mesurable combinant ces deux variables que nous avons validé par sa capacité à latéraliser correctement les crises temporelles par rapport à la méthode de référence (intégration multimodale électro-clinique et d'imagerie fonctionnelle réalisée par l'expert épileptologue à partir de l'ensemble des données de phase 1).

### Méthode :

Nous avons utilisé les deux premiers paramètres de Hjorth pour estimer la moyenne quadratique et la fréquence dominante des signaux. Leur moyenne était calculée sur chaque hémisphère et segmentée en prenant en compte le temps de début de la crise déterminée par le neurophysiologiste afin de considérer que la première partie de la crise avant une possible propagation contralatérale. Les moyennes des variables segmentées ont été utilisées pour caractériser la crise par un point dans un plan (fréquence, amplitude). La procédure a été appliquée à 85 crises (45 patients).

### Résultats :

Les deux meilleurs critères permettaient de latéraliser correctement la crise respectivement dans 96 et 87% des cas sans fausse latéralisation.

### Conclusions:

Ces résultats sont très satisfaisants au regard des performances habituelles des méthodes automatiques de latéralisation. La méthode est robuste et peu sensible aux artefacts.

## **Objectif 2 : développement et validation des outils d'imagerie de source électrique.**

### Contexte scientifique

#### **Limites méthodologiques de l'EEG de scalp**

Pour des raisons physiques et anatomiques, l'activité électrique cérébrale ne peut pas être assignée à partir de la seule analyse visuelle à une origine cérébrale précise. En effet, les signaux bioélectriques mesurés sur la surface du scalp résultent de la propagation physique de signaux générés par des populations de neurones cérébraux : les signaux de différents générateurs sont mélangés au niveau du scalp. De plus, ils sont atténués en fonction du carré de la distance qui sépare le générateur du capteur, et de la résistivité des milieux traversés. En outre, le champ créé par un générateur dépend de la conformation locale du cortex. Il en résulte que la localisation sur une ou plusieurs électrodes d'un événement électrique d'intérêt (comme une pointe intercritique ou une décharge critique) n'indique pas directement la localisation des populations de neurones cérébraux qui l'ont généré. Il est donc nécessaire de résoudre un 'problème inverse', c'est-à-dire d'utiliser des techniques mathématiques pour déduire la position et l'orientation des générateurs dans le volume de la tête en fonction des potentiels mesurés à la surface (Michel C., 2004). **En dehors de la situation clinique bien précise de l'épilepsie temporo-mésiale sur sclérose hippocampique, l'analyse visuelle des crises enregistrées en vidéo-EEG ne suffit pas pour délimiter précisément la zone épileptogène.**

#### **L'EEG-HR : principes, application à la localisation de source de la zone irritative et limites pratiques**

Le développement de systèmes d'acquisition bénéficiant d'une fréquence d'échantillonnage élevée et d'algorithmes de traitement du signal et de modélisation biophysique (milieux de propagation, modèles de source) permet de localiser de façon non invasive les générateurs intra-cérébraux de l'activité électrique de surface dans l'espace anatomique du patient (IRM). Cette méthode de localisation de source a été d'abord appliquée aux événements inter-critiques de grandes amplitudes et de courtes durées (quelques centaines de millisecondes),

du fait de la durée brève des enregistrements EEG-HR et des limites de traitement du signal (notamment nécessité d'un bon rapport signal/bruit, élimination des artefacts). La précision et les limites de ces méthodes ont été évaluées et validées dans l'étude de la zone irritative \_c'est-à-dire de la zone cérébrale qui génère les pointes inter-critiques\_ ayant une origine frontale et temporale (Gavaret et al., 2004 et 2006). En ce qui concerne les épilepsies du lobe temporal, la présence de pointes intercritiques en surface reflète toujours l'implication d'une large surface corticale (Cosandier-Rimélé et al., 2007). Ainsi en cas de distribution médiolaterale ou latérale des pointes, l'EEG-HR permet la localisation du contingent latéral des pointes et la définition de son extension, notamment dans le plan rostrocaudal (Gavaret et al., 2004).

Dans les épilepsies frontales, des localisations de source très précises et validées par la SEEG ont pu être obtenues à partir de pointes inter-critiques enregistrées en EEG-HR (Gavaret et al., 2006). L'étendue de la zone irritative délimitée par l'EEG-HR peut là encore être sous-estimée lorsque la zone irritative définie par la SEEG est complexe et distribuée entre la face médiale et la face latérale du lobe frontal.

**Ces méthodes de localisation de source d'activités intercritiques ont un intérêt dans la détermination des cibles de l'exploration intra-crânienne** en particulier dans les épilepsies secondaires à une dysplasie non identifiée sur les examens d'imagerie cérébrale. Elles sont développées à Nancy dans la procédure d'évaluation des patients avant SEEG depuis 2007.

Concrètement la réalisation et l'interprétation de l'EEG-HR comportent plusieurs étapes

(i) L'acquisition de l'EEG-Haute Résolution

Il est réalisé à l'aide de 64 électrodes cupules collées au collodion selon le système international (système 10/10) qui prend en compte la morphologie de la tête du patient. La fréquence d'échantillonnage est de 1000 Hz

(ii) Le repérage spatial des électrodes

Le repérage spatial des capteurs EEG est généralement réalisé par numérisation électromagnétique (3Space Fastrack ; Polhemus, Colchester, VT, Etats-Unis). Les positions des électrodes, de 3 points anatomiques (nasion, tragus G, tragus D), de la partie supérieure du massif facial seront numérisées à l'aide d'un positionneur 3D Polhemus. Cette étape est capitale car elle permet de faire correspondre les données fonctionnelles (EEG) et morphologiques (IRM 3D réalisée au décours du bilan pré-chirurgical). En pratique, cette étape de numérisation dure une dizaine de minutes.

(iii) La sélection des événements critiques



Cette sélection consistera à identifier, classer, interpréter et extraire les signaux EEG critiques.

(iv) La modélisation des milieux de propagation

La modélisation physique des milieux de propagation des courants électroneurophysiologiques (peau, os, cerveau) sera réalisée à partir des séquences de routine clinique IRM (séquence 3D T1 volumique). Les tissus constitutifs de la tête sont extraits par segmentation (niveaux de gris) et opérations de morphologies mathématiques. Pour chacun des tissus modélisés par un maillage 3D, une conductivité électrique (S/m) est attribuée.

(v) Le recalage anatomo-fonctionnel (EEG et IRM)

Pour fusionner les données électriques (EEG HR) et anatomiques (IRM), trois repères anatomiques communs sont localisés spatialement. Ces repères anatomiques comprennent le nasion et les pré-auriculaires droit et gauche. Ils sont localisés d'une part lors de l'étape de numérisation des électrodes et d'autre part manuellement sur les examens IRM.

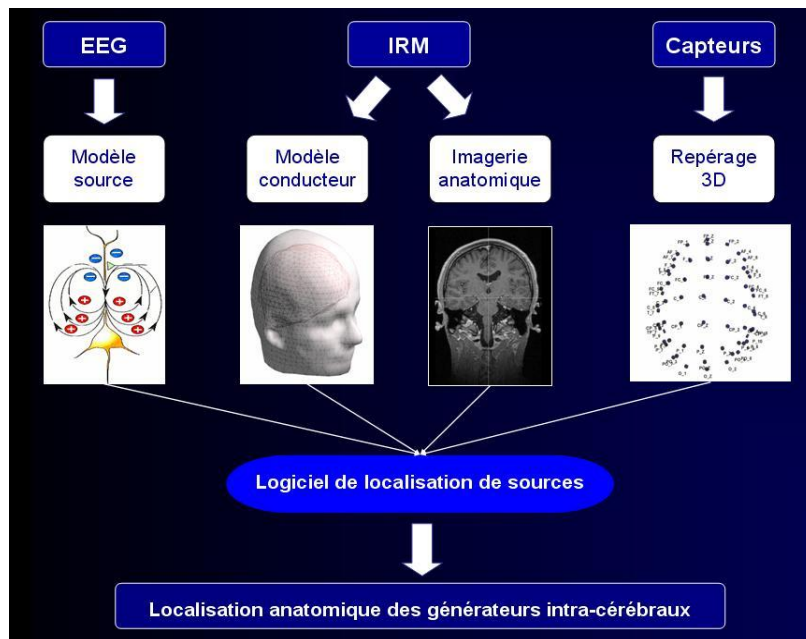
(vi) La modélisation de source (dipolaire et distribuée)

Pour localiser les générateurs intra-cérébraux des activités électriques de surface, deux familles de modèles de sources complémentaires sont utilisées. La première famille de modèle consiste en un vecteur électrique appelé dipôle équivalent qui possède 6 paramètres (3 pour la localisation, 1 pour la direction, 1 pour le sens et 1 pour l'amplitude). Cette famille comprend aussi la technique MUSIC (Multiple Signal Classification) qui est basée sur un balayage ('scan') dipolaire sur l'ensemble du volume cérébral. La seconde famille considère les générateurs de façon distribuée et non plus ponctuelle. Dans cette seconde famille, nous utilisons les modèles LORETA et Minimum Norm qui diffèrent par la contrainte mathématique imposée à la solution. En cas de résultats discordants de ces deux familles de modèles, le médecin co-investigateur qui interprète l'EEG-HR hiérarchise ces résultats en fonction de leur pertinence clinique pour la localisation de la zone épileptogène.

(vii) La résolution du problème inverse

Le problème inverse consiste à localiser la position anatomique de la source des activités électriques connaissant les courants électriques de surface. Ce problème inverse nécessite au préalable la résolution du problème direct, qui consiste à modéliser les signaux électriques de surface à partir d'une configuration de source connue dans un modèle de propagation donné.

Il existe plusieurs solutions logicielles pour résoudre le problème inverse. Dans notre cas, nous utilisons le logiciel ASA (ANT, Pays-Bas)..



*Synoptique du traitement des données en localisation de source*

Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur une étape technique capitale pour le post-traitement de l'EEG-HR, le repérage spatial des électrodes de scalp. J'ai ainsi initié et participé à la validation de nouveaux capteurs EEG détectables en IRM développés par L Koessler, ainsi qu'à la validation de l'algorithme de détection et de labellisation automatique de ces capteurs

## **Localisation et labellisation automatique des capteurs EEG dans l'IRM**

*Koessler L, Benhadid A, Maillard L, Vignal JP, Vespignani H., Braun M. Automatic Localization and Labeling of EEG Sensors (ALLES) in MRI volume. Neuroimage 2008, 41: 914-923.*

### Contexte scientifique

Le repérage et la labellisation des électrodes d'EEG pour l'imagerie de source électrique doit être rapide, précise, reproductible et adaptée au contexte d'utilisation clinique. Le niveau de précision nécessaire pour la localisation des électrodes doit être inférieur à 5 mm (Brinkmann et al., 1998) et constitue l'un des multiples facteurs qui peuvent influencer la localisation de source. La technique la plus répandue repose sur la numérisation électromagnétique (Koessler et al., 2007 pour revue). Mais cette technique est coûteuse, ajoute une étape supplémentaire et sa qualité est opérateur dépendant. La localisation automatique des électrodes par l'IRM serait

plus appropriée dans la mesure où elle ne nécessiterait pas de matériel supplémentaire et ne serait pas opérateur dépendant.

### Objectif

L'objectif de ce premier travail était de décrire une méthode automatique de détection et de labellisation à partir de l'IRM cérébrale 3D de capteurs d'EEG dédiés et compatibles, c'est-à-dire localisables et induisant peu d'artefacts de susceptibilité et pas de courants induits.

### Méthode

Nous avons comparé dans ce travail la précision de cette nouvelle méthode avec la méthode de référence qu'est la numérisation électro-magnétique et des mesures manuelles.

### Résultats

L'erreur moyenne par rapport aux mesures manuelles était de  $2.2 \pm 1.6$  mm avec la numérisation électromagnétique et de  $2.9 \pm 2.3$  mm avec ALLES. La reproductibilité de la méthode automatique est parfaite alors que l'erreur inter et intra-observateur de la méthode de numérisation électromagnétique était respectivement de  $4.17 \pm 2.10$  mm et  $2.59 \pm 1.07$  mm.

### Discussion

Dans cette étude, nous avons démontré que la nouvelle méthode de détection et de labellisation des électrodes d'EEG en IRM avait une précision comparable à celle de la numérisation électromagnétique avec une meilleure reproductibilité intra et inter-observateur.

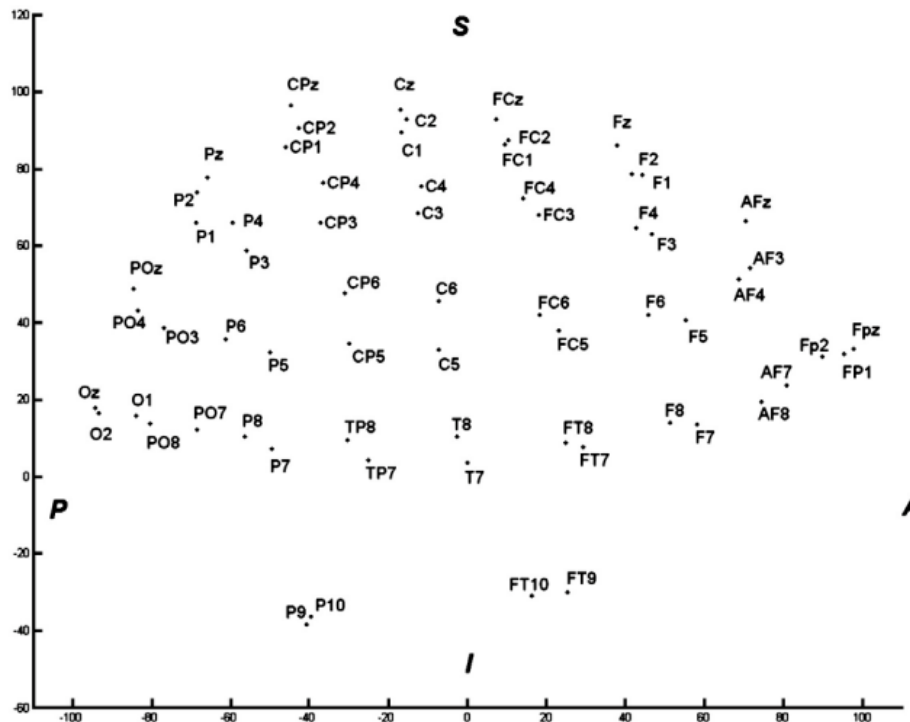


Figure montrant la reconstruction spatiale des 64 électrodes de l'EEG-HR (système international 10/10) détectée et labellisée par l'algorithme ALLES.

## Projection corticale automatique des capteurs EEG : corrélations anatomiques du système international 10/10

*L Koessler, L Maillard, A. Benhadid, JP Vignal, J Felblinger, H Vespignani, M Braun.*

*Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10-10 system. Neuroimage 2009; 46:64:72*

### Contexte scientifique

Le positionnement des électrodes EEG est réalisé à partir de marqueurs externes tels que le nasion et l'inion, les points pré-auriculaires droit et gauche. Ce positionnement est défini par le système international 10/10. Ce positionnement repose sur l'hypothèse fondamentale qu'il existe une corrélation fiable entre la localisation des électrodes sur le scalp et les structures cérébrales sous-jacentes. Récemment, Okamoto et collaborateurs ont étudié les correspondances cranio-cérébrales chez 17 sujets sains et normalisé les points de projection du système 10/20 sur le cortex dans l'espace standard du MNI (Montreal Neurological Institute) et de Talairach.

Ces études contribuent également à d'autres méthodes d'imagerie cérébrale telles que la NIRS (Near Infra Red Spectroscopy) et la Stimulation Magnétique Transcrânienne qui utilisent le système de positionnement international initialement décrit pour l'EEG et qui explorent essentiellement la convexité corticale.

Avec le récent développement de l'EEG Haute Résolution (EEG-HR), le système 10/20 a été étendu au système 10/10 qui définit le placement d'un plus grand nombre d'électrodes (64 à 256).

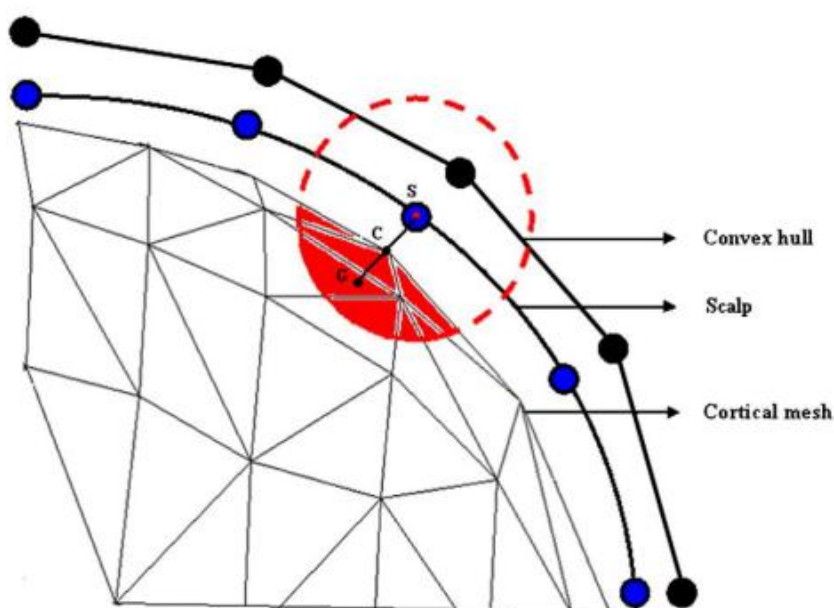
### Objectifs :

L'objectif de ce travail était de proposer une étude des corrélations cranio-cérébrales des 64 électrodes du système 10/10 ainsi qu'une description statistique de la variabilité anatomique de ces projections chez 16 sujets sains.

### Méthode :

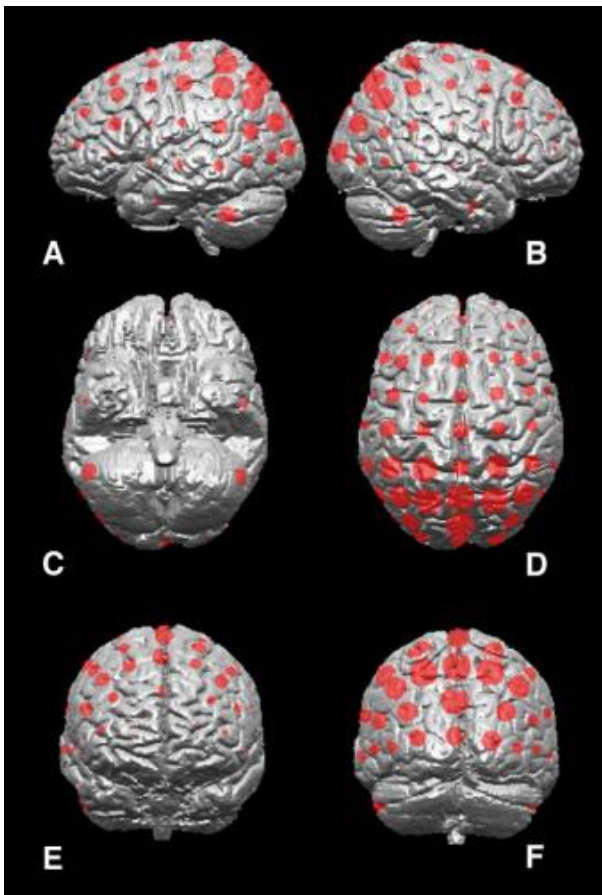
L'étude a porté sur 16 sujets sains. Les 64 électrodes étaient positionnées selon le système 10/10 par des techniciens EEG expérimentés. La détection et la labellisation des électrodes étaient réalisées de façon automatique à partir de l'IRM. Puis le barycentre de l'électrode était projeté sur le maillage de la surface corticale obtenue par segmentation. Puis les coordonnées du point d'intersection entre la surface corticale et la verticale passant par le barycentre de l'électrode étaient converties dans le système de référence de Talairach.

*L. Koessler et al. / NeuroImage 46 (2009) 64-72*

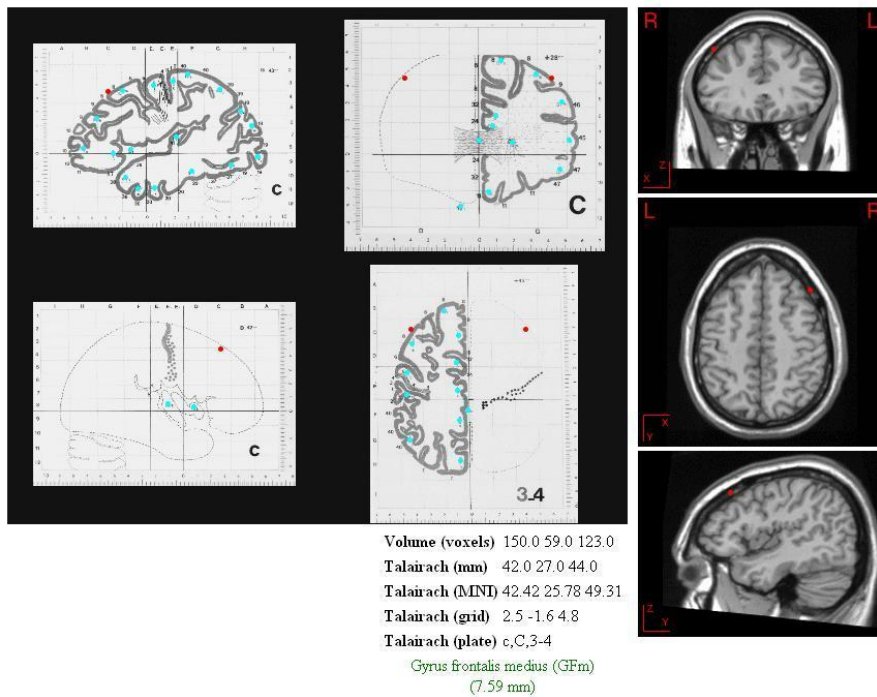


### Résultats :

Nous avons montré que les projections corticales du système 10/10 pouvaient être estimées avec une déviation standard de 4.6mm en x, 7.1 mm en y et 7.8 mm en z. La variabilité anatomique concernant les aires de Brodman était plus grande pour les électrodes se projetant dans la région des sillons, c'est-à-dire dans la région centrale et pariétale et beaucoup moins importante dans les lobes frontaux et temporaux.



*Projection corticale moyenne des électrodes du système 10/10 chez les 16 sujets. Le diamètre des cercles est proportionnel à la déviation standard en 3D.*



### *Projection corticale de F4 dans le système de Talairach*

#### Discussion :

La variabilité observée des projections corticales des électrodes du système 10/10 reflète d'une part la variabilité inter-technicien dans la technique de positionnement des électrodes et d'autre part la variabilité anatomique des corrélations crânio-cérébrales. Cette variabilité paraît cependant faible et secondaire pour l'interprétation de l'EEG au regard des autres facteurs qui influencent la projection sur le scalp de l'activité corticale et notamment de la profondeur et l'orientation des générateurs et de la surface corticale impliquée (Gloor, 1985; Ebersole, 2003, Cosandier-Rimélé et al., 2007). Ces projections géométriques ne doivent pas être confondues avec les corrélations anatomo-électriques qui résultent de l'interprétation de l'EEG de scalp. Mais elles peuvent contribuer à ce processus de raisonnement neurophysiologique à travers la connaissance de l'anatomie sulcale et gyrale sous-jacente aux positions du système 10/10. Ce raisonnement reste en effet indispensable pour juger de la pertinence et interpréter les résultats de l'imagerie de source électrique en particulier dans les cas de sources corticales superficielles.

## **Etude Combinée en SEEG et en localisation de source d'une schizencéphalie/polymicrogyrie du lobe temporal**

*Maillard L, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Vespignani H. Combined SEEG and Dipole Source Imaging Study of temporal lobe schizencephaly and polymicrogyria. Clinical Neurophysiology 2009; 120:1628-1636*

### Contexte scientifique :

Les schizencéphalies de type 1 sont des malformations corticales caractérisées par une fente bordée de cortex polymicrogyrique et étendues de la surface corticale sous-piale jusqu'au ventricule latéral et/ou des hétérotopies péri-ventriculaires. Il s'agit de cas symptomatiques rares (0.4%) d'épilepsies du lobe temporal mais qui interrogent sur les relations entre zone épileptogène et lésion dans la mesure où les quelques études antérieures sur le sujet ont suggéré qu'il n'y avait pas de relation claire entre cette malformation étendue et la zone épileptogène (Leblanc et al., 1991; Landy et al., 1992). Dans de tels cas de malformations étendues, les explorations intra-cérébrales (SEEG) sont indispensables pour délimiter précisément la zone épileptogène mais sont sujettes à un risque de biais d'échantillonnage lié à l'hétérogénéité fonctionnelle de la malformation. L'EEG-HR et l'imagerie de source électrique pourraient dans ces cas-là apporter une information complémentaire utile à la SEEG.

### Objectif :

Notre objectif était de combiner et de comparer les résultats de l'imagerie de source électrique et de la SEEG pour déterminer la zone irritative et la zone épileptogène dans un cas de schizencéphalie/polymicrogyrie de type 1.

### Méthode :

Dans le cadre d'une exploration pré-chirurgicale, nous avons étudié en EEG-HR (64 canaux), imagerie de source électrique et enregistrements SEEG une patiente ayant une épilepsie temporale pharmaco-résistante symptomatique d'une malformation occipito-temporale droite étendue comportant une schizencéphalie de type 1, une polymicrogyrie et des hétérotopies péri-ventriculaires. Nous avons utilisé les modèles de dipole équivalent et de dipôles



distribués pour localiser les sources des activités inter-critiques de surface et comparé leur dynamique à la zone irritative et épileptogène définie par la SEEG.

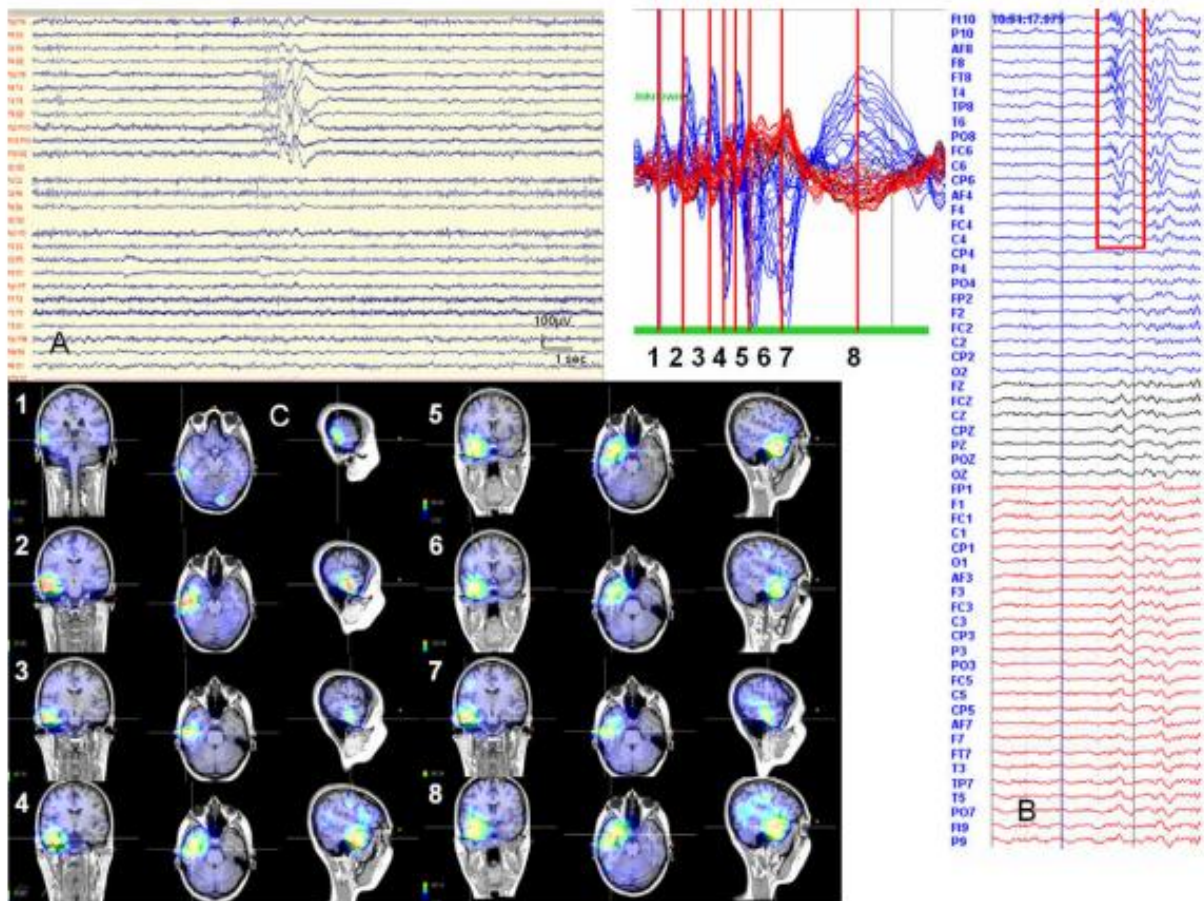
### Résultats

Les corrélations anatomo-électro-cliniques basées sur la SEEG et la localisation de source ont permis d'identifier deux réseaux irritatifs et épileptogènes impliquant partiellement le cortex polymicrogyrique bordant la schizencéphalie : un réseau antérieur médio-latéral impliquant la partie antérieure de la SZ/PMG et les structures limbiques antérieures et un réseau latéral impliquant la partie moyenne de la SZ/PMG. La partie la plus postérieure de la malformation ( jonction temporo-parieto-occipitale) avait une activité de fond physiologique et n'était impliquée que secondairement par la propagation des décharges critiques et inter-critiques.

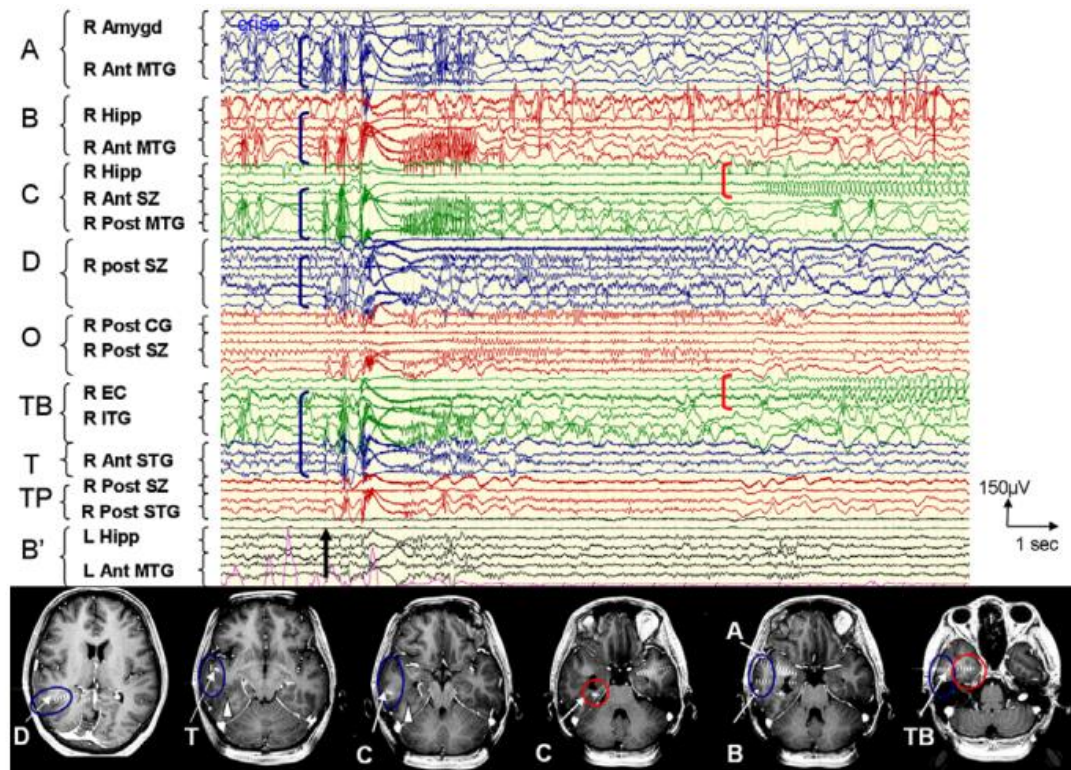
### Conclusions et Discussion:

Au sein de la malformation étendue SZ/PMG coexistent à la fois un cortex électrophysiologiquement sain (partie postérieure) et un cortex épileptogène identifiés par la SEEG. L'imagerie de source électrique des événements inter-critiques a permis de localiser deux types d'évènements inter-critiques correspondant aux deux réseaux irritatifs et épileptogènes identifiés par la SEEG. La dynamique temporelle des événements inter-critiques correspondant au réseau irritatif latéral (partie moyenne de la SZ/PMG) était similaire à la dynamique des crises enregistrées en SEEG.

Dans des cas de malformation corticale étendue comme les SZ/PMG, les techniques de localisation de source électrique en EEG-HR constituent une étape cruciale pour définir les zones irritatives et contribuer à la définition du schéma d'implantation en SEEG.



*Figure illustrant la dynamique temporelle du réseau irritatif latéral puis médial se développant initialement au dépend de la partie moyenne de la SZ/PMG avant de se propager vers les structures médiales et antérieures du lobe temporal droit.*



*Figure illustrant le réseau épileptogène impliquant initialement la partie moyenne de la malformation SZ/PMG et se propageant secondairement aux structures temporales médiales et antérieures. La dynamique spatio-temporelle de cette crise est comparable à la dynamique des évènements inter-critiques étudiés en localisation de source.*

## **Localisation de source des activités critiques explorées en EEG-HR et validées par la SEEG**

*Koessler L, Benar C, Maillard L, Badier JM, Vignal JP, Bartolomei F, Chauvel P, Gavaret M. Source localization of ictal epileptic activity investigated by high resolution EEG and validated by SEEG. Neuroimage. 2010 Jun;51(2):642-53*

### Contexte scientifique :

Les études en EEG-HR se sont surtout concentrés sur les activités inter-critiques jusqu'à présent. Pourtant, la portée de l'imagerie de source électrique des activités intercritiques est limitée car elle ne permet pas de délimiter à elle seule la zone épileptogène qui repose sur l'analyse de la dynamique spatio-temporelle des crises qui est souvent différente de la dynamique spatio-temporelle des pointes. Pourtant, les méthodes de localisation de source ont été très rarement appliquées aux activités épileptiques critiques (pendant les crises) enregistrées sur le scalp. Celles-ci posent en effet des difficultés méthodologiques spécifiques en raison d'un moins bon rapport signal sur bruit de la décharge, de leur plus grande contamination par des artefacts variés (muscle, mouvement du patient,...) et de leur propagation qui peut impliquer des régions cérébrales étendues. Pour certains auteurs, ces difficultés limitent le rendement des méthodes de localisation de source appliquées aux décharges critiques en particuliers en cas de sources profondes et limitées (Merlet et Gotman, 2001). D'autres au contraire ont démontré la faisabilité de ces méthodes de localisation de source appliquées aux décharges critiques (Boon 2002, Mine et al., 2005). Ces études ont montré par exemple la congruence qui existait entre l'orientation du dipôle et le type médial ou latéral de crise temporal (orientation tangentielle en cas de crises médiales et radiale en cas de crise temporal latéral). Cependant ces études souffraient d'un effectif insuffisant (Merlet et al., 2001 ; Mine et al, 2005). Une étude a inclus de façon prospective 93 patients (Boon et al, 2002) et réalisé une localisation de source sur les crises chez 31% d'entre eux. La portée de cette étude est limitée car les résultats de la localisation de source étaient comparés à la localisation de la lésion en IRM, ce qui ne permet pas de valider la localisation de la zone épileptogène et la grande majorité des patients inclus étaient opérables avec les seules données de la phase 1 sans exploration intra-crânienne (seulement 11 patients ont bénéficié

d'une exploration intra-crânienne). Cette étude ne permet donc pas d'identifier les circonstances où l'enregistrement EEG-HR des crises permettrait d'éviter la SEEG qui reste l'examen de référence incontournable lorsque le bilan de phase 1 standard n'a pas permis de localiser précisément la zone épileptogène.

Enfin, la plupart des études ont utilisé les méthodes de dipole équivalent et de classification multiple (MUSIC), sans explorer de façon systématique l'intérêt des modèles de sources distribués (Low Resolution Electromagnetic Tomography : LORETA). Enfin, les conditions d'enregistrements comportaient souvent un nombre insuffisant de capteurs ou utilisaient un modèle de propagation sphérique plutôt que réaliste, ce qui limite la précision et la portée de leurs résultats.

#### Objectifs :

L'objectif de cette étude était d'évaluer la précision de la localisation de source de différents patrons de crise en EEG de scalp en comparant leurs résultats à ceux de la stéréo-électroencéphalographie (SEEG). Nous avons également comparé entre elles les différentes méthodes de localisation de source (dipole équivalent, MUSIC et sources distribuées).

#### Méthode :

Cette étude rétrospective a inclus 10 patients ayant bénéficié à la fois d'un EEG-HR et d'une SEEG (4 au CHU de Nancy, 6 au CHU de Marseille). Les crises enregistrées en surface étaient classées selon 4 patrons différents : pointes critiques, activité rythmique, activité rapide (>15 Hz) et enfin, décharge dominée par les artefacts. L'enregistrement en EEG-HR comportait 64 canaux à une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz. Nous avons utilisé et comparé 5 modèles de sources (moving dipole, rotating dipole, MUSIC, LORETA, et sLORETA). L'exploration SEEG comportait de 7 à 10 électrodes selon un schéma qui répondait aux hypothèses électro-cliniques établies sur les données de phase 1. Pour chaque modèle de source, la concordance entre la localisation de source critique et la zone épileptogène définie par la SEEG était étudiée. Les résultats étaient considérés comme concordants si ils étaient localisés dans la même région sub-lobaire telle que définit par l'épileptologiste expérimenté ayant interprété la SEEG.

#### Résultats :

La meilleure concordance entre la localisation de source et la SEEG était obtenue avec les modèles de dipole équivalent (9/10). MUSIC et LORETA avait une concordance de 7/10

alors que sLORETA avait une concordance de 5/10. Quatre patients (provenant des groupes « pointes critiques », « activité rapide », et « artefacts importants») avaient une concordance complète entre toutes les méthodes de localisation de source et la SEEG. Les paramètres qui influençaient de manière positive la localisation de source étaient un ratio signal sur bruit élevé, une fenêtre d'analyse inférieure à 1 seconde, et l'utilisation d'un filtre passe-bande autour de la fréquence dominante de la décharge rythmique. La localisation de source des pointes critiques et des activités rapides concordait avec la zone épileptogène définie par la SEEG alors que la localisation de source des activités rythmiques (< 15 Hz) concordait avec la zone de propagation des crises définie par la SEEG.



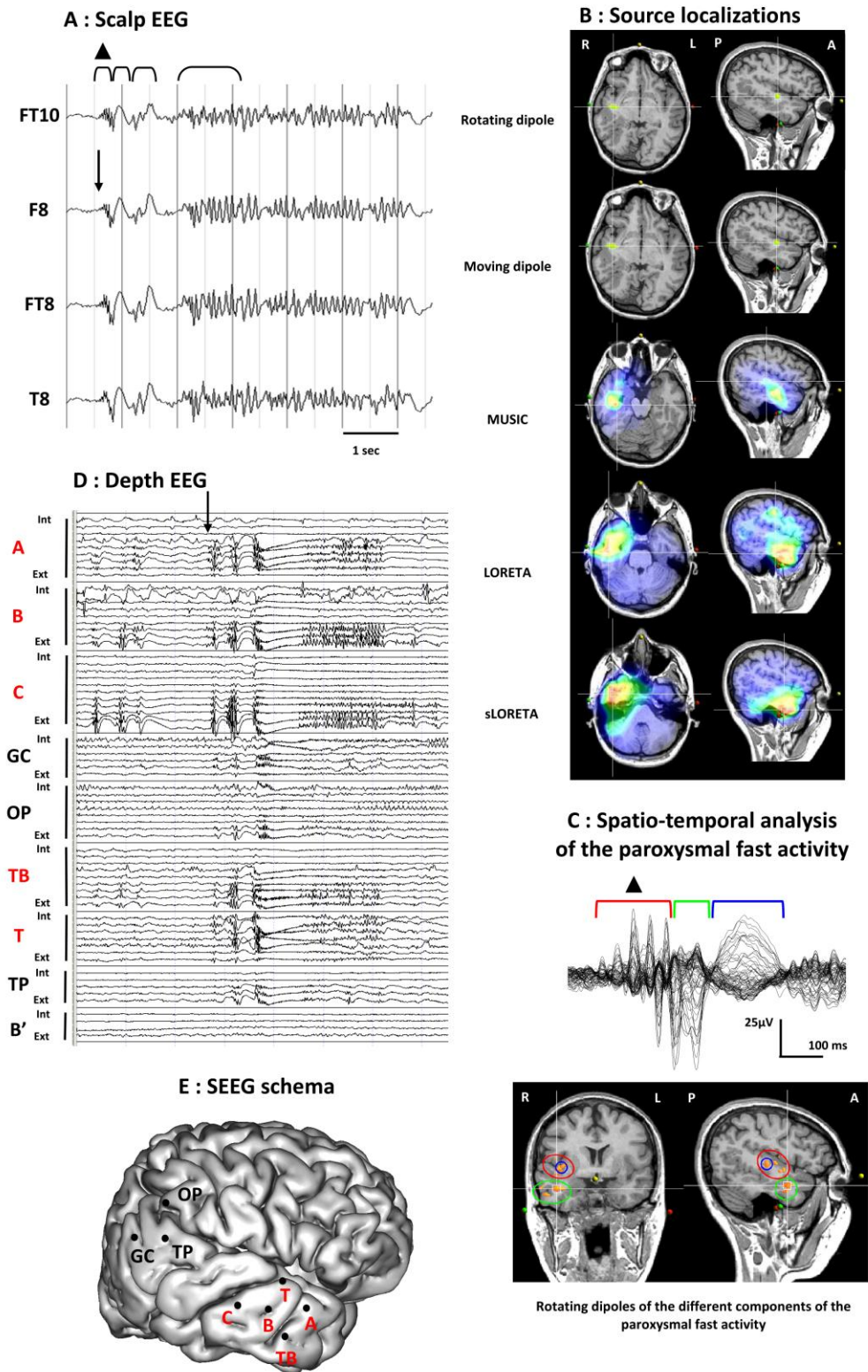


Figure montrant l'aspect EEG (A) et SEEG (D) de la décharge critique, ainsi que la concordance entre les localisations de source obtenues avec les différents modèles (B, C) et la zone épiléptogène définie en SEEG (D, E)

### Discussion :

La concordance des résultats de localisation de source avec la zone épileptogène était variable et dépendait d'une part du type de modèle de source utilisé mais également du type de décharge analysée. Ainsi, en cas de source profonde, seule l'activité propagée à une zone néocorticale étendue est visible sur le scalp sous la forme d'une décharge rythmique lente (Bartolomei et al., 2008) et il est donc logique que la localisation de source obtenue corresponde à la zone de propagation définie par la SEEG. Dans les cas observés d'activité rapide et de pointes critiques, le pattern de scalp était très similaire au pattern enregistré en SEEG et la localisation de source obtenue correspondait à la zone épileptogène définie par la SEEG qui était proche de la convexité.



### **3.3 L'axe fondamental a pour objectif la caractérisation des réseaux neuronaux mis en jeu au cours de la mémoire de reconnaissance humaine**

Il comporte également comme objectif l'**identification** et la **localisation** de marqueurs électrophysiologiques dynamiques de ces réseaux.

Comme nous l'avons vu plus haut, les **troubles de la mémoire** représentent la **manifestation cognitive la plus fréquente et la plus invalidante des épilepsies partielles du lobe temporal**. L'**épilepsie du lobe temporal** constitue donc un **modèle d'atteinte fonctionnelle sélective de la mémoire humaine**. Certaines observations concernant le fonctionnement mnésique chez les patients épileptiques peuvent être extrapolées aux sujets sains voire à d'autres pathologies de la mémoire (comme la maladie d'Alzheimer) donc peuvent améliorer notre connaissance du fonctionnement normal et pathologique de la mémoire humaine. Enfin, la méthode d'imagerie de source électrique utilisée pour réaliser une cartographie fonctionnelle des réseaux impliqués dans la mémoire peut être également utilisée chez les sujets sains.

La mémoire humaine regroupe des fonctions très diverses : ainsi la mémoire procédurale est dédiée à l'action alors que la mémoire déclarative dédiée à la représentation est elle-même divisée en mémoire sémantique et en mémoire épisodique. Nous nous sommes intéressés à la mémoire épisodique qui concerne les événements uniques situés dans le temps et l'espace. La mémoire épisodique peut être mise en jeu soit par le rappel volontaire des différentes dimensions spatio-temporelles du souvenir soit par la reconnaissance. La mémoire de reconnaissance est définie comme la capacité à juger en présence d'un événement ou d'un stimulus que celui-ci a déjà été vécu ou présenté. Elle repose elle-même sur un double mécanisme fondé soit sur la recollection c'est-à-dire la capacité à rassembler toutes les facettes du souvenir (que l'on peut rapprocher de la mémoire épisodique) soit sur la familiarité. La mémoire de reconnaissance repose sur l'intégrité du lobe temporal médial. Ce système mnésique temporal médial est étroitement connecté avec le système de représentation visuelle qui permet l'identification des objets dans leur contexte spatial (respectivement voies visuelles ventrale et dorsale. La voie ventrale a une organisation hiérarchique selon un axe postéro-antérieur et permet l'élaboration de représentations visuelles de plus en plus

complexes des objets et la voie dorsale est dédiée à la représentation du contexte spatial. Les différentes étapes de la représentation visuelle des objets, de leur identification et de leur reconnaissance se traduisent par des événements électriques séquentiels enregistrables par l'EEG de scalp et par la SEEG (intra-cérébrale) appelés potentiels évoqués.

Dans une première étude, nous avons comparé le décours spatio-temporel des potentiels de scalp (enregistrés en EEG-Haute Résolution) évoqués par les tâches de reconnaissance et de catégorisation des mots et des images non verbalisables. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la phase de transition entre les étapes perceptives visuelles et les étapes mnésiques. L'étude de la dynamique spatio-temporelle des potentiels évoqués au cours de la reconnaissance et leur comparaison aux potentiels évoqués par la tâche contrôle de catégorisation (visuelle ou sémantique) nous ont permis d'étudier les interactions possibles entre l'effet du matériel verbal ou non verbal, l'effet de la tâche (reconnaissance vs. catégorisation) et l'effet des différentes étapes de traitement. Cette première étude nous a permis d'identifier un potentiel négatif culminant entre 200 et 300 ms, habituellement non décrit dans les études de reconnaissance car masqué par le potentiel plus tardif qui culmine à 400 ms et qui est associé à la reconnaissance. Ce potentiel négatif culminant à 270 ms reflèterait spécifiquement l'étape de transition perceptivo-mnésique et serait généré par le cortex rhinal. Grâce à cette méthode, nous avons également montré que le cortex rhinal était impliqué à la fois dans les processus de catégorisation visuelle et dans les processus de reconnaissance des mots et des images. Enfin nous avons montré l'existence d'une préférence hémisphérique pour les mots à gauche et pour les images à droite uniquement pour les étapes qui précèdent la reconnaissance (Maillard et al., *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2010).

Dans une seconde étude, nous avons cherché à étudier les rôles respectifs des cortex péri-rhinal et ento-rhinal dans la transition perceptivo-mnésique visuelle à partir de potentiels évoqués intra-cérébraux.

Dans l'étude précédente, nous avons identifié au début de la fenêtre temporelle de la N400 un potentiel négatif plus précoce culminant à 270 ms qui était anatomiquement et fonctionnellement dissocié de la N400 et dont les sources présumées étaient localisées dans les cortex rhinaux et traduisaient une asymétrie fonctionnelle gauche/droite selon le matériel. Toutefois, la résolution spatiale limitée de la méthode de localisation de source ne permettait pas de trancher sur l'origine précise, ento ou péri-rhinal de ce potentiel.

Anatomiquement et fonctionnellement pourtant ces deux régions sont bien distinctes. Le cortex péri-rhinal est situé dans la partie antérieure de la fissure collatérale du lobe temporal interne et constitue une zone transitionnelle entre des cortex d'origine

phylogénétique différente : l'allocortex (médial) et l'isocortex (latéral). Le cortex ento-rhinal constitue la principale source des afférences vers l'hippocampe et la principale cible des afférences hippocampiques. Les afférences du cortex péri-rhinal proviennent essentiellement d'aires associatives unimodales (principalement du cortex visuel inféro-temporal) et du cortex para-hippocampique : le cortex péri-rhinal constitue donc davantage un centre d'intégration qu'une voie de passage. Les progrès des techniques stéréotaxiques permettent depuis quelques années l'implantation d'électrodes orthogonales profondes dans la région temporo-basale, explorant de dehors en dedans le gyrus temporal inférieur, le cortex péri-rhinal, la fissure collatérale et le cortex ento-rhinal et permettant de dissocier l'activité enregistrée dans le cortex péri-rhinal de celle enregistrée dans le cortex entorhinal. Les deux potentiels fonctionnellement distincts, N270 et N400 pourraient refléter l'ambivalence fonctionnelle du cortex péri-rhinal qui constituerait à la fois le niveau de traitement perceptif le plus élevé de la voie visuelle ventrale et le niveau dédié à la reconnaissance par familiarité du système mnésique temporal médial (Murray and Bussey, 1999; Bussey and Saksida, 2007; Buckley and Gaffan, 2006). L'objectif de ce second travail était d'utiliser les enregistrements intracérébraux réalisés à l'aide d'électrodes orthogonales de Stéréo-électroencéphalographie pour différencier et décrire les réponses typiques des cortex ento et péri-rhinal évoquées par la reconnaissance et la catégorisation d'images et de mots. Notre hypothèse était qu'à la charnière de la voie visuelle ventrale et du système temporal médial mnésique, les cortex péri-rhinal et ento-rhinal avaient des rôles différents dans les processus mnésiques et perceptifs selon la nature des items étudiés.

Nous avons observé que le potentiel N400 associé avec l'effet old/new était enregistré dans le cortex péri-rhinal mais pas dans le cortex ento-rhinal. Il était précédé d'un premier potentiel négatif péri-rhinal, culminant autour de 230 ms et par un second potentiel (positif ou négatif) ento-rhinal culminant autour de 250 ms. Ces deux potentiels étaient plus amples pour les tâches de reconnaissance que pour les tâches de catégorisation mais ils étaient modulés différemment par la répétition. Nous avons observé une spécialisation hémisphérique en terme d'amplitude, selon la nature verbale/non verbale des stimuli, uniquement dans le cortex ento-rhinal et de façon inconstante. En revanche, l'effet old/new observé sur les potentiels N230, N400 et P600 péri-rhinaux et hippocampique était spécifique des mots. Cette étude nous a permis de confirmer l'origine rhinale du potentiel N270 enregistré sur le scalp qui résulterait de la sommation spatiale et temporelle des potentiels N230 ento-rhinal et N250 peri-rhinal (Maillard et al., en préparation)

## **De la perception à la mémoire de reconnaissance : décours temporel et latéralisation des processus de traitement des mots et des images abstraites**

*Maillard L, Barbeau E, Baumann C, Koessler L, Bénar C, Chauvel P, Liegeois-Chauvel C. From Perception to Recognition Memory: Time Course and Lateralization of Neural substrates of Word and Abstract Picture Processing. J Cogn Neurosci. 2010 Feb 10. [Epub ahead of print]*

### Contexte scientifique :

La mémoire de reconnaissance est définie comme la capacité à juger en présence d'un évènement ou d'un stimulus que celui-ci a déjà été vécu ou présenté.

Les observations initiales de déficit après chirurgie du lobe temporal ont suggéré l'existence d'une dissociation majeure inter-hémisphérique entre le domaine verbal et visuo-spatial de la mémoire (Milner, 1971, Jones-Gotman et al., 1997). Cependant des études récentes (Glikmann-Johnston et al., 2008; Lee, Yip, & Jones-Gotman, 2002) ont montré que la chirurgie/ l'épilepsie du lobe temporal droit ne causait pas de façon reproductible des déficits en mémoire visuo-spatiale, remettant en cause le modèle d'un traitement séparé et complètement latéralisé des mots visuels et des images non verbalisables. Or, le traitement des mots visuels et des images est réalisé en plusieurs étapes depuis la perception jusqu'à la reconnaissance, le long de l'axe postéro-antérieur de la voie visuelle ventrale : assemblage d'une représentation basée sur des attributs perceptifs, mise en relation de cette représentation visuelle avec des représentations pré-existantes (lexicale pour les mots, puis sémantique), et enfin la construction ou la réactivation de traces épisodiques (Halgren et al., 2006; Poldrack & Gabrieli, 1998). Les étapes précoces reposent sur la voie visuelle ventrale localisée dans le cortex inféro-temporal (Nobre, Allison, & McCarthy, 1994); les stades tardifs impliquent principalement le lobe temporal médial. L'ensemble du processus est réalisé dans une échelle temporelle de 600 msecondes après le début de la présentation du stimulus. C'est la raison pour laquelle, les méthodes électro-physiologiques sont particulièrement appropriées pour étudier la dynamique spatio-temporelle de ces processus.

Les différentes étapes de la représentation visuelle des objets, de leur identification et de leur reconnaissance se traduisent par des évènements électriques séquentiels enregistrables par l'EEG de scalp et par la SEEG (intra-cérébrale) appelés potentiels évoqués. Les potentiels

évoqués de scalp ont été beaucoup utilisés pour étudier la mémoire de reconnaissance (pour revue voir Rugg & Curran, 2007).

Dès 1980, Sanquist et al. rapportent que le potentiel N400, évoqué par des mots qui ont été présentés une première fois et qui sont correctement reconnus lors de la seconde présentation sont plus positifs que les potentiels évoqués par les items nouveaux (Sanquist et al., 1980).

En 1998, Rugg propose de dissocier trois effets « old/new » différents sous-tendus par des populations neurales distinctes lors d'une tâche de reconnaissance de mots. Ces trois effets étaient :

\_l'effet old/new frontal (FN400) qui n'est pas sensible à la profondeur de l'encodage et qui reflèterait les processus de reconnaissance par familiarité.

\_l'effet old/new pariétal à 400 msec (Rugg et al., 1998) qui est présent quelque soit la tâche et l'exactitude du jugement explicite et correspondrait à la mémoire implicite (amorçage)

\_l'effet old/new pariétal de recollection, caractérisé par un potentiel positif qui débute entre 400 et 500 msec après le début du stimulus, qui a une amplitude maximale pariétale plutôt gauche autour de 600 msec (appelé P600) et qui est modulé par l'exactitude du jugement de source associé au stimulus (Wilding et al., 1996) et par l'estimation que fait le sujet sur son jugement de reconnaissance (« je me souviens/ je sais » ; Duzel et al., 1997). Il reflèterait les processus mis en jeu dans la recollection.

Plus récemment, des études de PE comparant la présentation par hémichamp pendant l'encodage et la reconnaissance verbale (Evans & Federmeier, 2007, 2009) ont montré que l'effet old/new pour les mots était influencé par le côté de présentation uniquement lors de l'encodage et pas lors de la reconnaissance.

### Objectifs :

Notre objectif était d'utiliser les PE de scalp pour déterminer quelles étapes au cours de la transition entre perception et reconnaissance étaient spécifiques du matériel, quelles étaient les bases neurales de ces différentes étapes et à quel niveau temporel et spatial se réalisait cette transition. Comme suggéré par Evans & Federmeier, l'hypothèse de travail de cette étude était que la supériorité éventuelle de l'hémisphère gauche pour le traitement des mots était précoce (avant l'étape de reconnaissance per se), et qu'elle se traduirait par une asymétrie des potentiels précédant le complexe N400/P600.

### Méthodes :

Nous avons comparé dans le même environnement expérimental les processus de reconnaissance des mots et des images abstraites et les processus de catégorisation (de couleur pour les images, et de genre pour les mots) pour identifier et dissocier les composantes qui étaient spécifiques des processus mnésiques des composantes purement perceptives. L'étude a porté sur 16 sujets sains, droitiers, soumis au même paradigme pendant l'enregistrement en EEG-HR des PE évoqués.

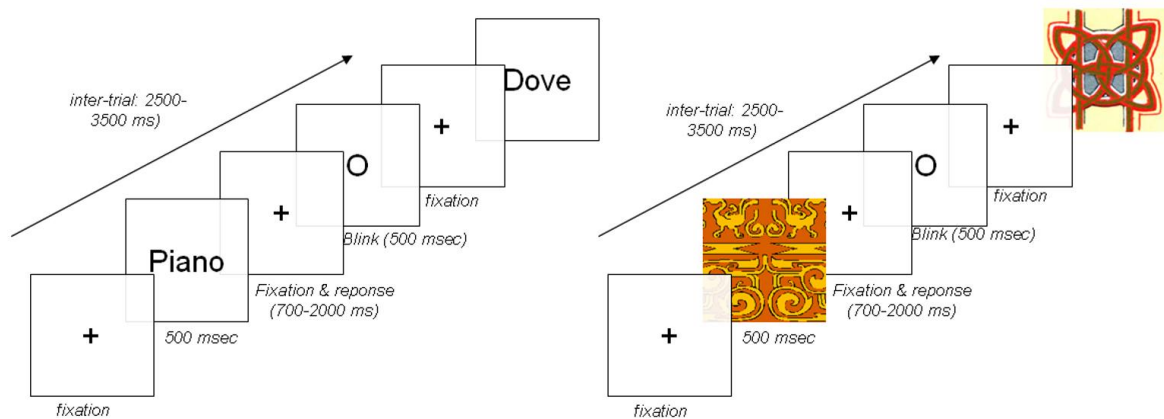


Figure illustrant la séquence de présentation visuelle des mots et des images cours de l'encodage, de la catégorisation et de la reconnaissance

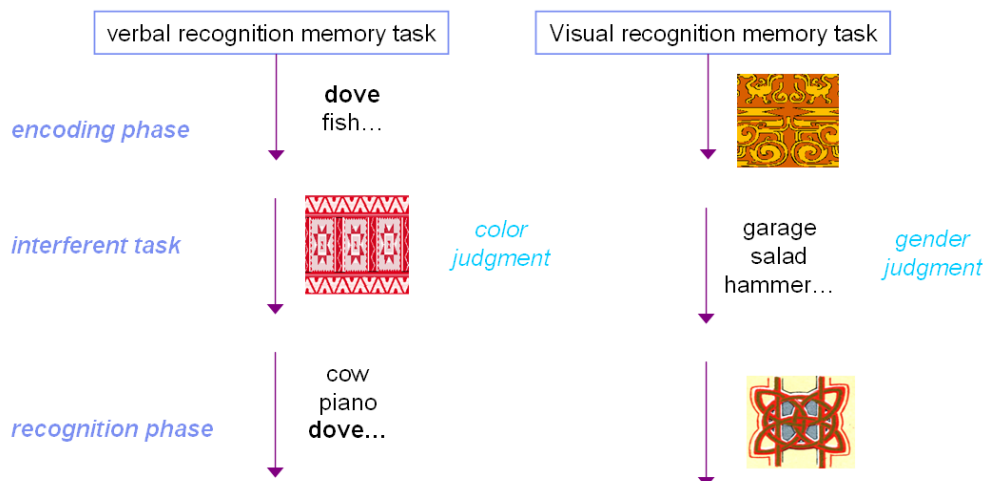


Figure illustrant le paradigme pour la tâche verbal et pour la tâche non-verbale et comportant une phase d'encodage, une phase interférente de catégorisation dans la modalité opposée (non verbale si tâche de mémoire verbale et vice-versa) puis la tâche de reconnaissance.

## Résultats :

Le déroulement temporel des potentiels évoqués permettrait d'identifier après la composante visuelle primaire P100 occipitales deux potentiels précédant la reconnaissance, respectivement les composantes N170 et N270 qui étaient latéralisées selon le matériel : elles étaient caractérisées par un avantage hémisphérique gauche pour les mots et droit pour les images abstraites. Les méthodes de localisation de source utilisant le modèle du dipôle équivalent situaient les sources du potentiel N170 à la jonction occipito-temporal médial et les sources du potentiel N270 dans les structures médiales para-hippocampiques du lobe temporal antérieur. Les sources expliquaient plus de 95% de la variance du signal enregistré précisément dans la fenêtre temporelle de ces deux potentiels (130-250 ms). Le déroulement temporel de ces sources a montré une asymétrie d'amplitude en faveur des mots à gauche et des images à droite. Ces potentiels n'étaient modulés ni par la nature mnésique de la tâche ni par l'effet de répétition.

Les étapes plus tardives reflétées par la N400 et la P600 étaient impliquées différemment pour le traitement des mots et les images abstraites : les mots évoquaient un potentiel N400 plus ample alors que les images évoquaient une composante P600 plus ample, reproduisant les résultats rapportés par Ally & Budson (2007). Les générateurs des composantes N400/P600 étaient représentés par des sources distribuées dans les régions temporales antérieures et basales bilatérales et dans les aires pré-frontales basales et bilatérales. Ces deux composantes étaient influencées par la nature mnésique de la consigne (reconnaissance vs. catégorisation) et par l'effet de répétition. Contrairement à la catégorisation des mots, la catégorisation des images abstraites n'évoquait pas de N400.

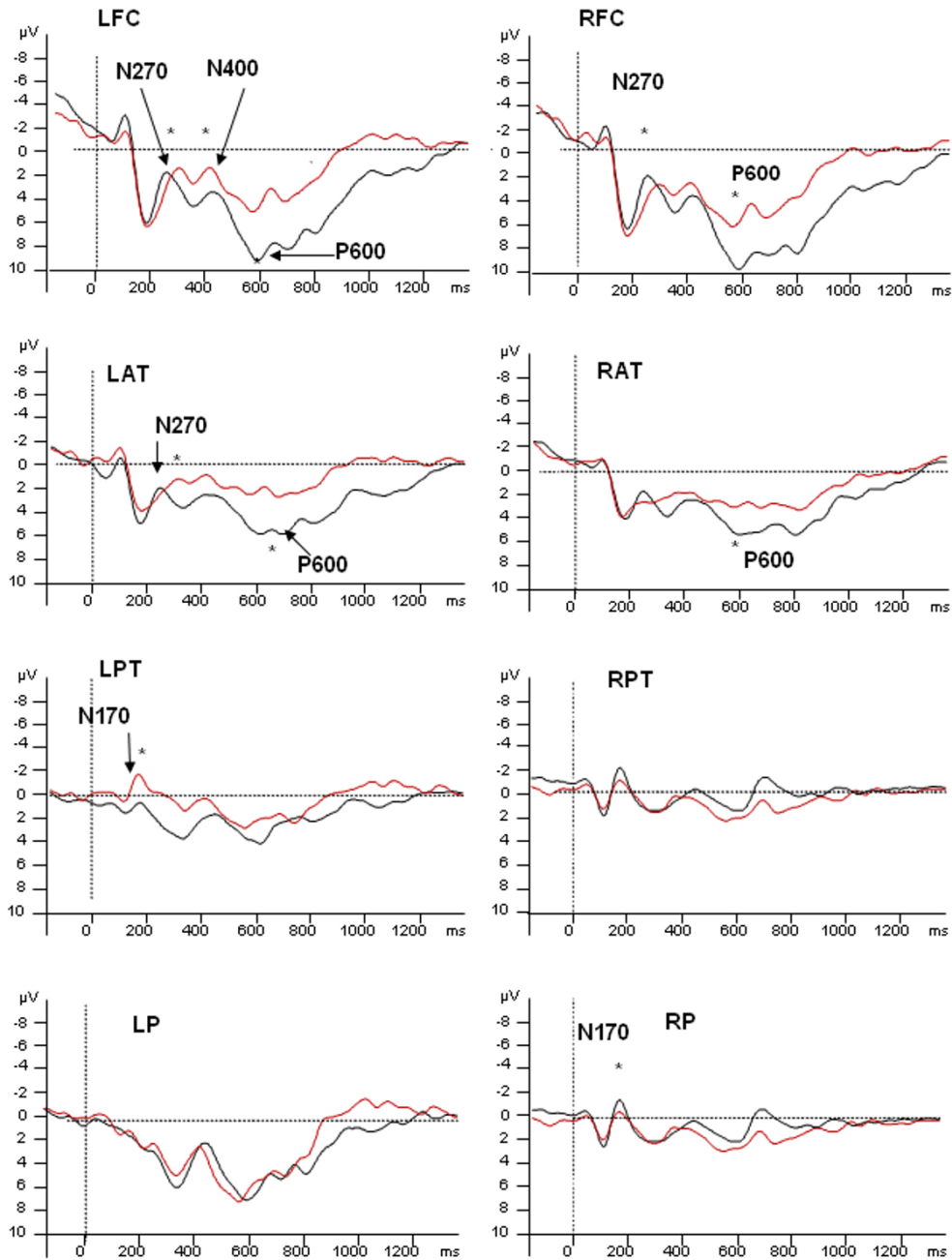
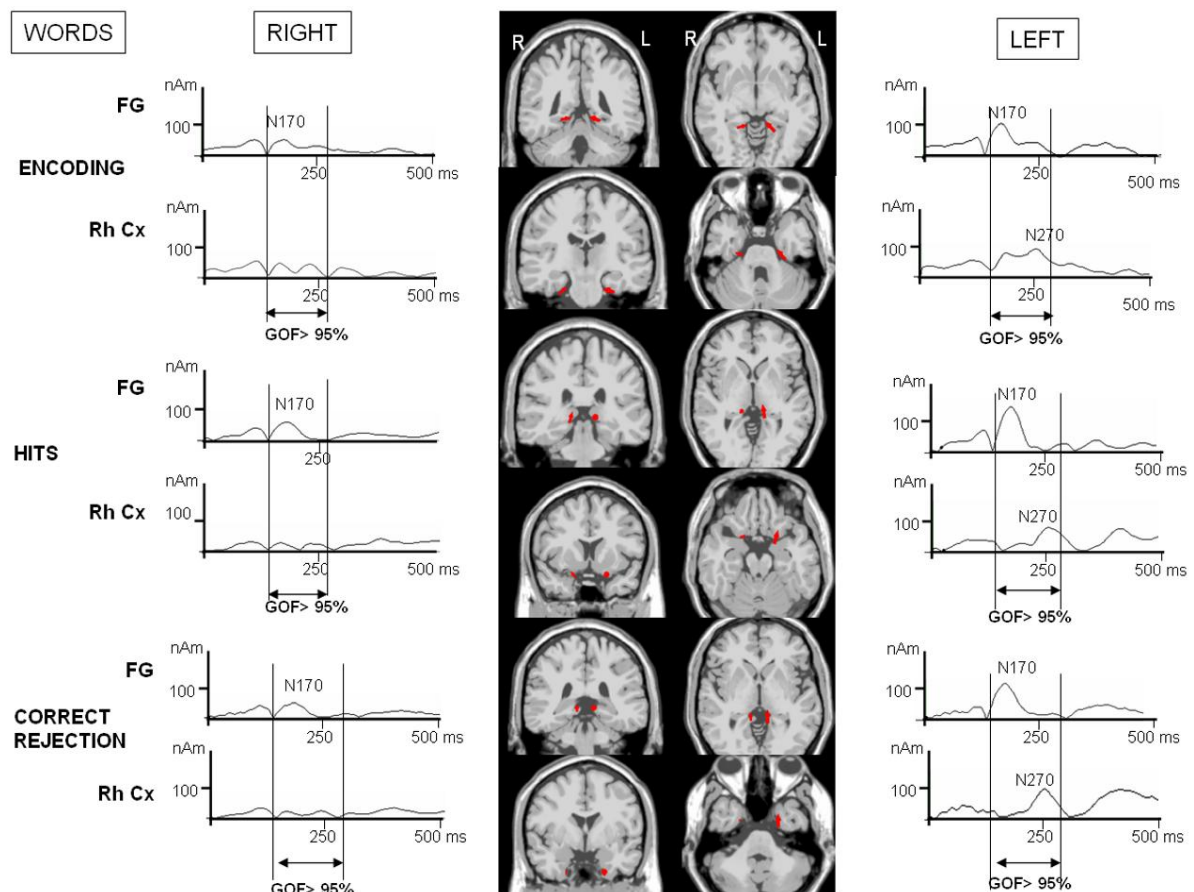


Figure illustrant la comparaison de la reconnaissance réussie des mots visuels cibles (rouge) et d'images abstraites (noir). Grand-moyennage des Potentiels évoqués sur 8 sites (L= gauche, R= droit, FC= électrodes fronto-centrales, AT= temporal antérieur, PT= temporal postérieur, P= pariétal). Les différences significatives entre les 2 modalités sont soulignées. Les composantes P100 et N270 étaient maximales sur les électrodes postérieures. Ces composantes précoces étaient suivies de la N270 et N400 fronto-centrales et temporales antérieures bilatérales puis d'une composante tardive P600 fronto-centrale et pariétale bilatérale.





*Figure illustrant la localisation et le déroulement temporel des modèles de sources (dipôles équivalents bilatéraux) des potentiels N170 et N270 évoqués par l'encodage (encoding), la reconnaissance correcte des cibles (hits) et le rejet correct des distracteurs (correct rejection).*

### Discussion :

Le principal résultat de cette étude est l'identification d'un potentiel négatif culminant entre 200 et 300 ms, habituellement non décrit dans les études de reconnaissance car masqué par le potentiel plus tardif qui culmine à 400 ms et qui est associé à la reconnaissance. Ce potentiel négatif culminant à 270 ms reflèterait spécifiquement l'étape de transition perceptivo-mnésique et serait généré par le cortex rhinal. Grâce à cette méthode, nous avons également montré que le cortex rhinal était impliqué à la fois dans les processus de catégorisation visuelle et dans les processus de reconnaissance des mots et des images. Enfin nous avons montré l'existence d'une préférence hémisphérique pour les mots à gauche et pour les images à droite uniquement pour les étapes qui précèdent la reconnaissance (Maillard et al., Journal of Cognitive Neuroscience, 2010).

**3.4. Ces trois axes de recherche sont transversaux et justifient notre contractualisation dans une équipe multidisciplinaire associant des ingénieurs (automatique, traitement du signal, ingénierie pour la santé) et des neurologues épileptologues-neurophysiologistes.**

Cette équipe projet baptisée **ESPaCE** (Etude des Signaux Physiologiques appliquée à la Cognition et l'Epilepsie) se développe au sein du groupe thématique Ingénierie Pour la Santé, CRAN, CNRS, UMR 7039, Nancy Université. Sa création a été **entérinée et validée par l'AERES** en 2008 pour le quadriennal 2009-2012. Elle comporte 6 enseignants-chercheurs du CRAN (Pr T Cecchin, Pr V Louis-Dorr, Dr R Ranta, Dr O Caspary, Dr Ternisien, Dr L Koessler), 3 médecins (H Vespignani, JP Vignal, L Maillard). J'assure la **coordination médicale** de l'équipe qui compte actuellement 5 doctorants (+ 1 bourse CIFRE obtenue pour la rentrée 2010).

Nous sommes convaincus et nous souhaitons que cette thématique permette à **moyen terme d'associer et de fédérer naturellement des chercheurs provenant de disciplines telles que la neuropsychologie, la neuropédiatrie, la neurochirurgie, la médecine nucléaire, la neuroradiologie, la psychiatrie**

## **4. Contrats de recherche obtenus:**

### **4.1 - Contrats sur appel d'offre national**

#### **1 - PHRC National 2009-17-05**

**Investigateur principal : Dr Louis Maillard**

intitulé *Etude de la performance diagnostique de l'EEG-Haute Résolution sur la localisation de la zone épileptogène pour le traitement chirurgical des épilepsies partielles pharmaco-résistantes.*

Promoteur : CHU de Nancy (2009)

Montant : 340 000 €

CHU associés : CHU Reims, CHU Marseille

Instituts de recherche associés : INSERM U751 (Epilepsie, Cognition) Marseille et CNRS UMR 7039 (Equipe ESPaCE, groupe IPS, CRAN, Nancy)

#### **2 - Programme Inter-disciplinaire du CNRS Neurosciences et Neuroinformatique computationnelle 2010**

**Porteurs : Dr Louis Maillard (discipline Neurosciences) et Dr Radu Ranta (discipline traitement du signal)**

**Intitulé** *Etude du rôle moteur pour le langage de l'aire motrice supplémentaire (AMS) chez l'Homme : application des méthodes de traitement du signal à la stimulation électrique corticale au cours de la Stéréo-Electroencéphalographie.*

Montant : 25 000 €

### **4.2 – Contrats de recherche avec la région Lorraine :**

#### **1 - Appel d'offre Soutien aux projets émergents Région Lorraine (2009)**

Nom du projet global : **Etude des Signaux Physiologiques appliquée à la Cognition et à l'Epilepsie (ESPaCE)**

Titre de la recherche : *Localisation de la zone épileptogène par EEG-HR pour le traitement chirurgical des épilepsies partielles pharmaco-résistantes.*

Montant : 20 000€

### **4.3 - Contrats de recherche avec l'industrie**

- **Bourse de thèse d'université CIFRE 2005/Région Lorrain avec FMB (Laurent Koessler)**
- **Contrat CIFRE en cours (convention industrielle de formation à la recherche) avec Micromed France**

Intitulé : Pré-traitement des signaux EEG de surface: application à l'imagerie de source électrique cérébrale des processus attentionnels et mnésiques (Bourse IAEM ouverte à candidature pour septembre 2010).

### **4.4 - Autres Financements**

- **Rotary Club Nancy, Toul 2009 (Porteur : Dr Louis Maillard et Pr Hervé Vespignani)**
- **Bourse de la Ligue Française Contre l'Epilepsie 2009 (Porteur : Dr Louis Maillard)**

## **5. Activité d'encadrement dans la recherche**

- **Master 2 Bioingénierie**

Mise au point d'une méthode de repérage spatial de capteurs EEG en IRM. Laurent Koessler. Master 2 recherche de Bio-ingénierie. Année universitaire 2003-2004. Faculté de Médecine, Nancy Université.

- **Master 2 Neuropsychologie**

Oubli accéléré et atteinte de la mémoire du passé chez des patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal. Xavière Duvillie. Master 2 professionnel de Neuropsychologie Cognitive Clinique. Université Louis Pasteur-Strasbourg 1, Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation. Année universitaire 2006-2007.

- **Thèse BIOSE**

1/ Mise au point et définition du positionnement de nouveaux capteurs EEG compatibles et repérables en IRM : application à la localisation de source. Soutenue publiquement par Monsieur Laurent Koessler en 2007, Ecole doctorale Biologie Santé Environnement ; Faculté de Médecine, Nancy Université.

\_Koessler L, **Maillard L**, Vignal JP, Braun M, Vespignani H. Spatial localization of EEG electrodes. Neurophysiologie Clinique/ Clinical Neurophysiology 2007; 37: 97—102

\_Koessler L, Benhadid A, **Maillard L**, Vignal JP, Vespignani H., Braun M. Automatic Localization and Labeling of EEG Sensors (ALLES) in MRI volume. Neuroimage 2008, 41: 914-923.

\_L Koessler, **L Maillard**, A. Benhadid, JP Vignal, J Felblinger, H Vespignani, M Braun. Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10-10 system. Neuroimage 2009; 46:64:72

- **Thèse Automatique et Traitement du Signal**

1/Analyse automatique des crises d'épilepsie du lobe temporal à partir des EEG de surface. Institut National Polytechnique de Lorraine. Soutenue publiquement par Monsieur Mathieu Caparos en 2006.

Caparos M, Louis-Dorr V, Wendling F, **Maillard L**, Wolf D. Automatic lateralization of temporal lobe epilepsy based on scalp EEG. Clin Neurophysiol. 2006;117:2414-2423

2/ Contribution à la détection et à l'analyse des signaux EEG épileptiques : débruitage et séparation de sources. Soutenue publiquement par Madame Rebecca Romo-Vazquez en 2010, Ecole doctorale IAEM Lorraine, Institut National Polytechnique de Lorraine, Nancy Université

- **Thèses d'exercice en Médecine ayant donné lieu à Publication**

1/ Tomoscintigraphie de perfusion cérébrale dans l'épilepsie lobaire temporale pharmacorésistante : comparaison de différentes méthodes d'analyse. Soutenue publiquement par Monsieur Sinan Ben Mahmoud à la Faculté de Médecine de Nancy, Université Henri Poincaré, 2007.

Ben Mahmoud S, **Maillard L**, Poussier S, Koessler L, El Khawaja MS, Laurens MH, Vespignani H, Karcher G, Marie PY. Localization of Temporal Epilepsy Foci by Subtraction Ictal Perfusion SPECT is Enhanced When Using 3D-OSEM Iterative Reconstruction. Nuclear Medicine Communications 2009 Aug 24 [Epub ahead of print]

2/ Valeur pronostique chez l'adulte de l'électroencephalogramme précoce réalisé dans les 24 heures après une première crise sur la survenue d'une épilepsie. Soutenue Publiquement par Monsieur Romain Boyez en 2008. Faculté de Médecine, Nancy Université.

**Maillard L**, Vignal JP, **Boyez R**, Jonas J, Hubsch C, Vespignani H. Risk of epilepsy after a first epileptic seizure in adults: Can we predict the future? Rev Neurol (Paris). 2009;165:782-788.

**L Maillard, R Boyez, J Jonas, L Koessler, JP Vignal, F Guillemin, M Maignan, and H Vespignani.** Predictive validity of simple clinical criteria used for first seizure diagnosis. Soumis à JNNP.

3/ Sensibilité et spécificité des différentes méthodes d'investigations pré-chirurgicales des épilepsies pharmaco-résistantes. Monsieur Jacques Jonas. Soutenance prévue en 2010. Faculté de Médecine, Nancy

**Jonas J**, Vignal JPi, Anxionnat JF, Baumann C, Vespignani H, **Maillard L**. Effect of Hyperventilation on Seizure Activation: influence of Antiepileptic drug tapering. In press dans JNNP 2010

4/ Caractérisation clinique des crises non épileptiques psychogènes. Cécile Hubsch. Faculté de Médecine, Nancy Université. Soutenue le 08/10/2009

**Hubsch C.**, Baumann C., **Maillard L**. Psychogenic non-epileptic seizures: clinical classification based on the video-EEG analysis of 145 seizures. European Neurological Society, 2010.

**Hubsch C**, Baumann C, Hingray C, Vignal JP, Vespignani H, **Maillard L**. Psychogenic non-epileptic seizures: clinical classification based on video-EEG analysis and automatic clustering. Soumis à Neurology.

- **Autres thèses d'exercice en Médecine**

1/ Traitement de la maladie de Parkinson par électrostimulation des noyaux sous-thalamiques. Soutenue publiquement par Monsieur Adrien Didelot à la Faculté de Médecine de Nancy, Université Henri Poincaré, 2006.

2/ Apport du TEP au 18FDG et des analyses quantitatives SPM dans les épilepsies temporales pharmacorésistantes. Nicolas Gillet. Soutenue le 21/10/2009 à la Faculté de Médecine, Nancy Université

**Gillet N**, Person C, **Maillard L**, Ben Mahmoud S, Laurens MH, Djaballah W, Wolf D, Vignal JP, Karcher G, Vespignani H, Marie PY. Usefulness of the additional analysis of interhemispheric asymmetry during voxel-based quantitative statistical studies of the cerebral FDG-PET images from patients with refractory temporal epilepsy. Oral Presentation, Annual Congress of the european association of nuclear medicine., Barcelona, 2009

- **Mémoire de recherche de stage inter-CHU dans l'unité d'exploration fonctionnelle des épilepsies ayant donné lieu à publication internationale**

Apport de la tomographie par émission de positons au diagnostic des épilepsies myocloniques progressives. Madame Mélanie Jennesson. Novembre 2009-Mai 2010.

**Jennesson M**, Milh M, Villeneuve N, Vignal JP, Guedj E, Marie PY, Raffo E, Vespignani H, Mancini J, **Maillard L**. Posterior glucose hypometabolism in Lafora disease: early and late FDG-PET assessment. *Epilepsia*. 2010 Feb 12. [Epub ahead of print]

## **6. Valorisation industrielle**

**Dépôt de brevet d'invention (N°0652056) en 2006:** Développement d'un nouveau type d'électrode localisable en IRM ; Dr Laurent Koessler, Dr Louis Maillard, Pr Marc Braun, Pr Hervé Vespignani

**Coordination d'un contrat CIFRE (convention industrielle de formation à la recherche) avec Micromed France**

Intitulé : Pré-traitement des signaux EEG de surface: application à l'imagerie de source électrique cérébrale des processus attentionnels et mnésiques (Bourse IAEM ouverte à candidature pour septembre 2010).



# Chapitre IV PROJETS DE RECHERCHE ACTUELS ET FUTURS

## 1.Contexte scientifique et médical

Mon projet de recherche va se focaliser autour de deux thématiques principales qui constituent également les axes de l'équipe ESPaCE : (i) un axe méthodologique autour de l'EEG, de la SEEG et de l'imagerie de source électrique cérébrale, (ii) et un axe cognitif centré sur l'étude des bases neurales de la mémoire verbale et visuelle et des processus associés (langage et mémoire sémantique, discrimination visuelle) chez les patients épileptiques explorés en SEEG.

Sur le plan méthodologique, je souhaite valider de façon prospective, l'imagerie de source électrique cérébrale des décharges épileptiques critiques pour la localisation de la zone épileptogène en la comparant à la SEEG.

Sur le plan des neurosciences cognitives je souhaite utiliser les potentiels évoqués intra-cérébraux corrélés à l'imagerie de source électrique des potentiels évoqués de scalp. L'intérêt de la technique des potentiels évoqués intra-cérébraux est de combiner une résolution temporelle à l'échelle des processus étudiés (milliseconde) et une excellente résolution spatiale grâce à la reconstruction de la trajectoire des électrodes sur l'IRM 3D. Je souhaite également corréler les résultats de ces méthodes de PE intra-cérébraux aux résultats des méthodes de cartographie cognitive basées sur la stimulation électrique corticale. Ces en cognition s'inscrivent dans un objectif à plus long terme de développer des outils neurophysiologiques qui permettent de définir la fonctionnalité résiduelle des structures corticales explorées pour la mémoire et les processus cognitifs associés et d'étudier la valeur prédictive des potentiels évoqués, de la stimulation électrique corticale sur le devenir neuropsychologique des patients opérés.

Il est important de noter que ces études de neurophysiologie de la cognition sont différentes des études neuropsychologiques de groupe ou de population et reposent sur l'analyse détaillée de multiples «cas uniques ». Dans de telles études, un ou quelques patients sont étudiés de façon individuelle et en détail. Leur performance clinique au cours de tâches cognitives précises, leurs données de neuroimagerie, les données des potentiels évoqués et de stimulation électrique corticale sont confrontées à des modèles cognitifs de la fonction considérée. La qualité des données électriques recueillies grâce aux électrodes intracérébrales,

notamment le peu d'artefacts et l'excellent rapport signal/bruit des potentiels évoqués intracérébraux permettent d'appliquer une approche individuelle aux données électrophysiologiques. Cette approche est également rendue nécessaire par la topographie variable des implantations d'un patient à l'autre en fonction des hypothèses électro-cliniques concernant la zone de départ et de propagation des crises qui est également variable d'un patient à l'autre.

Ces explorations ont un lien direct avec la prise en charge clinique des patients. Parmi les nombreuses régions cérébrales implantées, le lobe temporal est de loin la première cible du fait de son implication fréquente dans les épilepsies réfractaires. Le lobe temporal sous-tend les fonctions cognitives qui sont l'objet de ce projet: perception et discrimination visuelles (notamment pour la lecture), mémoire, codage sémantique et langage sur la face inférieure et latérale.

Ce projet de recherche n'est à l'origine d'aucun acte invasif spécifique et d'aucune modification de la prise en charge de ces patients puisque les études sont réalisées à l'occasion d'implantations d'électrodes profondes, dont l'indication, les conditions de réalisation, et la durée, sont absolument indépendantes de notre projet.

## **2. Développement et validation de l'imagerie de source électrique des décharges critiques pour localiser la zone épileptogène des épilepsies partielles symptomatiques pharmaco-résistantes**

**(PHRC national 2009-17-05)**

### **2.1. Contexte scientifique**

Les méthodes de localisation de source ont été très rarement appliquées aux activités épileptiques critiques (pendant les crises) enregistrées sur le scalp. Celles-ci posent en effet des difficultés méthodologiques spécifiques en raison d'un moins bon rapport signal sur bruit de la décharge, de leur plus grande contamination par des artefacts variés (muscle, mouvement du patient,...) et de leur propagation qui peut impliquer des régions cérébrales étendues. Pour certains auteurs, ces difficultés limitent le rendement des méthodes de localisation de source appliquées aux décharges critiques en particuliers en cas de sources profondes et limitées (Merlet et Gotman, 2001). D'autres au contraire ont démontré la faisabilité de ces méthodes de localisation de source appliquées aux décharges critiques (Boon 2002, Mine et al., 2005, Miller et al., 2007). Ces études ont montré par exemple la congruence qui existait entre l'orientation du dipôle et le type médial ou latéral de crise temporal (orientation tangentielle en cas de crises médiales et radiale en cas de crise temporal latéral). Cependant ces études ne permettent pas de définir précisément la sensibilité et surtout la spécificité de l'enregistrement EEG-HR des crises en raison d'un effectif insuffisant (Merlet et al., 2001 ; Mine et al, 2005, Miller et al, 2007). Une étude a inclus de façon prospective 93 patients (Boon et al, 2002) et réalisé une localisation de source sur les crises chez 31% d'entre eux. Les résultats de la localisation de source étaient comparés à la localisation de la lésion en IRM. Dans dix cas (10.3%) les résultats de la localisation de source n'étaient pas congruents avec l'IRM et ont donc modifié l'évaluation ultérieure ou la décision chirurgicale. Cependant la grande majorité des patients inclus étaient opérables avec les seules données de la phase 1 et sans exploration intra-crânienne (seulement 11 patients ont bénéficié d'une exploration intra-crânienne). Cette étude ne permet donc pas d'identifier les circonstances où l'enregistrement EEG-HR des crises permettrait d'éviter la SEEG qui reste l'examen de

référence incontournable lorsque le bilan de phase 1 standard n'a pas permis de localiser précisément la zone épileptogène.

Une étude rétrospective récente menée conjointement à Marseille et à Nancy a montré que la concordance des résultats de localisation de source avec la zone épileptogène était variable et dépendait d'une part du type de modèle de source utilisé mais également du type de décharge analysée. Ainsi, en cas de source profonde, seule l'activité propagée à une zone néocorticale étendue, visible sur le scalp sous la forme d'une décharge rythmique lente (Bartolomei et al., 2008) a pu être correctement localisée et il est donc logique que la localisation de source obtenue corresponde à la zone de propagation définie par la SEEG. Dans les cas d'activités rapides ou de pointes critiques observées en EEG-HR, le pattern était très similaire au pattern enregistré en SEEG et la localisation de source obtenue correspondait à la zone épileptogène définie par la SEEG qui était proche de la convexité (Koessler et al., 2010)

Notre objectif est donc d'évaluer de façon prospective la performance diagnostique de la localisation de source des crises en EEG-HR chez les patients ayant une épilepsie partielle pharmaco-résistante et candidats à une exploration SEEG. La performance diagnostique de l'EEG-HR des crises sera comparée à la performance de la stratégie de référence qui repose sur la SEEG pour la localisation de la zone épileptogène et la décision chirurgicale finale. A ce jour, aucune étude n'a en effet évalué et comparé la performance d'une stratégie diagnostique reposant sur l'enregistrement EEG-HR des crises à la stratégie de référence reposant sur la SEEG (associé à l'EEG-HR inter-critique) de façon prospective.

Notre hypothèse de travail est que pour certains patients, l'EEG-HR (sans SEEG) intégré dans le raisonnement anatomo-électro-clinique permettra de définir une zone épileptogène congruente avec la stratégie de référence, de façon reproductible, et avec une bonne spécificité (c'est-à-dire en limitant au maximum le risque d'opérer un patient non opérable).

## **2.2. Objectifs du projet :**

L'objectif principal de ce projet est donc d'évaluer la sensibilité et la spécificité de l'EEG-HR pour la localisation de la zone épileptogène par rapport à la stratégie diagnostique de référence qui repose sur la SEEG. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la reproductibilité inter-juge de l'EEG-HR des crises dans la définition de la zone épileptogène, d'évaluer la reproductibilité inter-méthode de l'EEG-HR critique et de la SEEG, de déterminer l'apport diagnostique de l'imagerie de source électrique à la localisation de dysplasies non visibles en

IRM, d'évaluer l'apport de l'imagerie de source électrique pour déterminer l'épileptogénicité de lésions cérébrales étendues.

### **2.3. Méthode**

Nous réaliserons une étude multicentrique (Nancy, Marseille, Reims) prospective qui inclura 125 patients consécutifs sur 3 ans explorés pour une épilepsie pharmaco-résistante en vue d'un traitement chirurgical et dont le bilan initial conclut à la nécessité d'une exploration SEEG selon une procédure standardisée validée par un comité scientifique inter-centre.

Les crises enregistrées en EEG-Haute Résolution seront traitées en suivant le schéma suivant: définition du modèle réaliste de tête à partir de l'IRM cérébrale, numérisation électromagnétique ou localisation automatique IRM de la position des électrodes, identification et classification des formes d'onde de la décharge critique, pré-traitement (débruitage, séparation de source), localisation de source (dipolaire et distribuée). Un médecin co-investigateur interprétera ces résultats à l'insu de la SEEG mais en ayant connaissance des données de la phase 1 pour définir la zone épileptogène présumée et la proposition chirurgicale associée. Les résultats de la SEEG seront interprétés en ayant connaissance des données de la phase 1 et de l'EEG-HR pour établir la zone épileptogène définie et la décision chirurgicale associée selon une procédure standardisée (conférence de consensus, 2004). La sensibilité et la spécificité de l'EEG-HR pour la définition de la zone épileptogène et la décision chirurgicale seront comparées à la stratégie diagnostique de référence reposant sur la SEEG.

### **2.4. Résultats attendus**

L'originalité de notre projet de recherche reposera sur:

\_l'optimisation des algorithmes de localisations de source : la plus grande contamination par des artefacts (oculaires, musculaires, mouvement) de la décharge critique par rapport aux évènements inter-critiques (Merlet et al., 2001) seront spécifiquement adressés par le biais d'un pré-traitement par séparation de source. Des données récentes (Hallez et al., 2006) indiquent en effet qu'un débruitage préalable améliore significativement la localisation de source. Or nous développons avec le CRAN des recherches méthodologiques sur le débruitage des signaux non stationnaires (Ranta 2003. Ranta 2005). Ces travaux initiés depuis 2006 (Thèse de Rébecca Romo Vázquez) indiquent que la méthodologie de prétraitement la

plus adaptée est la séparation de sources par SOBI-RO suivie par le débruitage par seuillage SURE. Ces méthodes pourront être appliquées au pré-traitement des données.

\_l'utilisation parallèle deux familles différentes de modèles de source : modèle dipolaire (Moving Dipole, MUSIC ; Scherg, 1990 ; Mosher et al., 1992) et modèle de sources distribuées (LORETA, sLORETA, Minimum Norm ; Pascual-Marquis et al., 2002 ; Michel et al., 2004).

\_une comparaison prospective de deux stratégies diagnostiques incluant le bilan de phase 1: l'une reposant sur l'enregistrement de l'EEG-HR des crises et l'autre reposant sur la SEEG (associé à l'EEG-HR inter-critique) puisque chaque examen sera interprété en ayant connaissance des données cliniques de la phase 1. L'EEG-HR qui est l'objet de cette étude sera interprété à l'insu de la SEEG (méthode de référence). En revanche, le schéma d'implantation de la SEEG sera fait en ayant connaissance des résultats de l'EEG-HR (comme cela est déjà le cas dans la procédure standardisée de prise en charge). Cela permettra de comparer la zone épileptogène présumée (EEG-HR) avec la zone épileptogène définie (SEEG, méthode de référence) et les décisions chirurgicales théoriques qui en découlent. Ce plan expérimental permet de surmonter les difficultés méthodologiques posées par la seule comparaison des modèles de source, et de leurs représentations spatiales.

\_l'inclusion d'un échantillon de patients beaucoup plus important que les études monocentriques antérieures. Cette étude permettra également d'identifier les facteurs électrophysiologiques, anatomiques mais également étiologiques qui influencent la sensibilité et la spécificité de cette méthode.

L'enjeu futur est d'identifier les patients qui pourront être opérés directement à partir des données de surface non invasives sans exploration intra-crânienne. Cette étude comporte également un volet méthodologique capital qui reposera sur les compétences de l'équipe ESPaCE dans le domaine du traitement du signal et de l'ingénierie pour la santé avec des perspectives de valorisation industrielle (Bourse CIFRE ouverte à candidature en 2010). Nous étudierons les propriétés biophysiques de conduction des tissus cérébraux, nous développerons un dispositif de mesure individualisée de ces valeurs, et enfin, nous développerons une station d'imagerie multimodale morphologique, métabolique, électrique.

### **3. Etude du rôle perceptif visuel spécifique du cortex péri-rhinal et des interactions entre discrimination et reconnaissance visuelles**

#### **3.1. Contexte scientifique**

Les potentiels évoqués (PE) intra-cérébraux enregistrés chez les patients ayant une épilepsie du lobe temporal (ELT) et nécessitant une exploration stereo-électroencéphalographique (SEEG) ont mis en évidence la contribution respective de l'hippocampe et des aires corticales associées (cortex entorhinal, périrhinal et para-hippocampe) à la formation et au rappel de souvenirs, avec une précision temporelle à l'échelle des processus étudiés. Ce système mnésique du lobe temporal medial (MTL) est étroitement connecté aux voies visuelles ventrale et dorsale.

Des études cliniques récentes de patients cérébro-lésés ont suggéré que le cortex périrhinal pouvait également jouer un rôle dans la discrimination visuelle (Barense et al. 2005).

Les données lésionnelles chez le singe suggèrent un rôle dans des tâches de discrimination visuelle qui ne peuvent pas être résolues par l'analyse d'un seul caractère visuel élémentaire (Buckley & Gaffan, 1998, Buckley et al., 2001 ; Barense et al., 2005 ; Lee et al., 2005).

Ces études concernant la discrimination visuelle sont à rapprocher des travaux de Saling et collaborateurs (Saling, 2009 pour revue) qui suggèrent que le cortex péri-rhinal (et plus particulièrement gauche) aurait un rôle plus général dans la saisie rapide de conjonctions nouvelles par rapport à une connaissance pré-établie (ou en contradiction avec elle).

Cette théorie est cependant controversée car elle repose sur la définition de limites lésionnelles parfois contestables (Suzuki, 2009). Elle a des implications importantes en neurosciences parce qu'elle remettrait en cause la conception dominante modulaire et séparée du système mnésique temporal médial d'un côté et du système de représentation visuelle de l'autre.

L'étude des potentiels évoqués intra-cérébraux serait particulièrement appropriée pour répondre à cette question car elle permet d'étudier le décours temporel et spatial précis de la discrimination visuelle et de la reconnaissance du fait de sa résolution temporelle élevée (une

milliseconde) et du placement très précis des électrodes de SEEG (quelques millimètres). Dans nos études précédentes cependant, la tâche de catégorisation utilisée pouvait être résolue par l'analyse d'un seul caractère (couleur pour les images). Cette tâche a permis de mettre en évidence une dissociation fonctionnelle entre PR-N230, ER-N250, PR-N400 et a permis de montrer que la N270 de scalp reflétait un processus perceptif. Notre étude précédente de PE intra-crânien n'a donc pas permis de préciser la nature du traitement perceptif qui était réalisé dans les structures rhinales. En outre, jusqu'à ce jour, aucune étude de PE intra-cérébraux n'a étudié cette question car les enregistrements de PE intra-cérébraux ne sont réalisés que dans quelques centres tertiaires très spécialisés d'épileptologie et en neuropsychophysologie.

### **3.2. Objectif du projet :**

L'objectif principal de ce projet, est d'étudier de façon plus précise les interactions entre le rôle perceptif et le rôle mnésique du cortex péri-rhinal dans la voie visuelle ventrale. Une étude électrophysiologique intra-cérébrale avec un paradigme de discrimination basé sur la conjonction arbitraire de caractères visuels permettrait de valider l'hypothèse selon laquelle le cortex peri-rhinal serait le support des représentations de conjonction des caractères visuels élémentaires stockés individuellement dans les composantes caudales de la Voie Visuelle Ventrale.

Les objectifs secondaires sont :

\_1/ de déterminer dans quelle mesure ces potentiels contribuent aux PE de scalp enregistrés simultanément.

\_2/ d'évaluer les effets de l'ELT sur ces processus en comparant les résultats obtenus aux PE de scalp obtenus dans une précédente étude (Maillard et al., 2010)

### **3.3. Méthode :**

Les sujets seront sélectionnés parmi les patients ayant une épilepsie résistant au traitement médicamenteux et bénéficiant d'une stéréoelectroencéphalographie dans le cadre des explorations pré-chirurgicales menées dans le service de neurologie du CHU de Nancy. Ils seront inclus après recueil d'un consentement éclairé.

La procédure expérimentale sera dérivée des études que j'ai menées dans le Laboratoire Epilepsie et Cognition, U751, INSERM (Maillard et al., 2010 dans Journal of Cognitive Neuroscience).

Le paradigme utilisé comportera une tâche de d'appariement visuel d'une image cible (résultant de la conjonction de deux images natives) avec l'image native la plus proche. Afin



d'étudier spécifiquement la discrimination basée sur la conjonction de caractères visuels élémentaires, on fera varier l'ambiguïté de l'image cible en modulant le pourcentage de chacune des 2 images natives (40/60% vs 20/80%). Cette tâche de discrimination permettra également un encodage implicite des stimuli cibles.

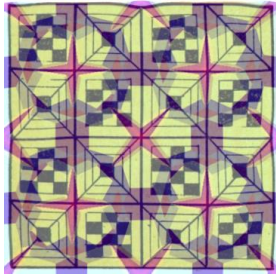


Image cible: morphing 40/60%

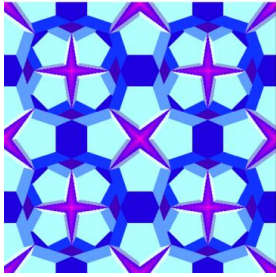
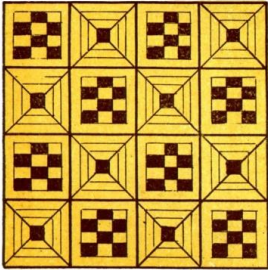
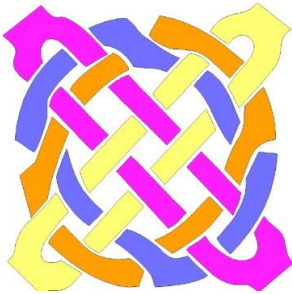


Image cible avec Morphing à 70/30%



Puis le paradigme comportera une tâche de reconnaissance explicite des stimuli cibles parmi des stimuli distracteurs.

Il nous permettra de comparer les corrélats neurophysiologiques de la discrimination visuelle de haut niveau et de la mémoire de reconnaissance visuelle.

### **Enregistrement et analyse.**

L'acquisition du signal intra-cérébral sera réalisée au cours de la stéréo-électroencéphalographie à l'aide d'un système d'acquisition dédié (1000 Hz de fréquence d'échantillonnage). La stimulation cognitive sera assurée par le logiciel de stimulation eprime. Traitement des potentiels évoqués

Le signal SEEG brut sera prétraité afin de séparer les sources de l'activité électrophysiologique des sources d'activité épileptique inter-critique afin d'augmenter le ratio signal sur bruit. Notre étude s'intéressera particulièrement au potentiel négatif culminant entre 230 et 270 ms dont une étude récente a montré l'origine rhinale et suggéré sa contribution dans la perception visuelle (Maillard et al., Journal of Cognitive Neuroscience, 2010). Nous étudierons notamment comment ce potentiel est modulé par la difficulté de la tâche de discrimination visuelle et par l'effet de répétition. Nous étudierons également les interactions entre le cortex rhinal, l'hippocampe et le cortex inféro-temporal par des mesures de corrélations et de synchronisation de phase au cours des processus de discrimination et de reconnaissance.

### **3.4. Hypothèses et résultats attendus.**

Nos hypothèses sont les suivantes :

1/ le cortex rhinal est impliqué à la fois dans la discrimination visuelle des objets complexes basée sur la conjonction des caractères visuels élémentaires et dans la mémoire de reconnaissance : le potentiel N270 devrait donc être modulé à la fois par la difficulté de la tâche de discrimination et par l'effet de nouveauté ou de répétition

2/ il existe une synchronisation précoce entre le cortex rhinal et le cortex inféro-temporal qui est le support de la tâche de discrimination, suivie d'une synchronisation entre le cortex rhinal et l'hippocampe qui est le support de la tâche de reconnaissance.

### **3.5. Applications scientifiques et médicales**

Ce projet contribuera à mieux définir les relations fonctionnelles entre les processus de discrimination visuelle et de reconnaissance. Les implications dans le domaine des neurosciences cognitives sont très importantes car cela remettrait en cause la conception modulaire et séparée des processus mnésiques et visuels. Enfin, ce travail pourrait permettre d'identifier des marqueurs électrophysiologiques spécifiques de la fonctionnalité résiduelle des structures temporales médiales utilisables pour la neurochirurgie fonctionnelle du lobe temporal.

## **4. Identification de marqueurs électrophysiologiques de scalp et intra-cérébraux de fonctionnalité résiduelle des structures temporales médiales dans les épilepsies temporales symptomatiques**

### **4.1. Contexte scientifique et médical**

L'épilepsie temporale médiale perturbe le fonctionnement de la mémoire déclarative à long terme. La chirurgie du lobe temporel médiale permet de guérir l'épilepsie chez 70-80% des patients opérés. L'un des objectifs majeurs de l'évaluation pré-chirurgicale de ces patients est d'établir un pronostic post-opératoire neuropsychologique, et plus particulièrement mnésique et verbal. Ce pronostic sera d'autant plus favorable que la zone opérée n'est plus fonctionnelle en pré-opératoire et que les fonctions mnésiques qu'elle n'assumait plus se sont réorganisées à partir d'autres structures comme le lobe temporel médial controlatéral par exemple.

Or, les potentiels intra-cérébraux évoqués par les tâches de mémoire de reconnaissance sont essentiellement localisés dans le lobe temporel médial. Ainsi, deux potentiels tardifs sensibles à la répétition de mots ont été identifiés dans ces régions (Smith et al., 1986 ; Halgren E et al., 1994a et 1994b, Puce A et al., 1991) :

\_la première composante est habituellement négative. La latence moyenne de son pic se situe autour de 400-450 msec. Cette composante est également évoquée par les tâches de décision lexicale et de dénomination d'images d'objets. Sa latence, sa morphologie et ses propriétés sont comparables au potentiel N400 de scalp. Il est appelé AMTL-N400 pour «Anterior Medial Temporal Lobe N400 ». Son amplitude est plus faible pour les mots répétés correctement reconnus (2<sup>nd</sup> présentation) que lors de la première présentation (« repetition-attenuation »). Il est enregistré dans les LTM bilatéraux mais aurait une plus grande amplitude à gauche pour les mots (Smith et al., 1986). Son générateur a été localisé dans la région parahippocampique près du sulcus collatéral (Halgren et al., 1994). Nobre et McCarthy ont montré que ce potentiel était sensible à l'amorçage sémantique et qu'il n'était pas évoqué par des non-mots (Nobre et al., 1995). Cette AMTL-N400 serait impliquée dans la formation et la récupération de souvenirs.

\_La seconde composante est habituellement positive et a une latence moyenne de 600 msec. Sa morphologie et sa topographie temporelle médiale sont proches de celles de la P300 évoquée à 360 msec par des tons rares dans les tâches de discrimination auditive. Son amplitude est plus importante lors de la répétition que lors de la première présentation (« repetition enhancement »). Ce potentiel P600 clôturerait le cycle détection reconnaissance pour chaque stimulus présenté. La contribution de ces potentiels temporo-médiaux à leurs homologues enregistrés sur le scalp n'est pas résolue à ce jour.

Ces potentiels spécifiquement liés à la mémoire de reconnaissance sont précédés par des réponses plus précoces qui témoignent de la mise en jeu préalable de la voie visuelle ventrale (Halgren et al., 1994).

L'AMTL-N400 évoquée par les mots est sensible aux perturbations fonctionnelles induites par le processus épileptique temporel ce qui se traduit par une diminution ipsilatérale de son amplitude (Grunwald et al., 1995). Cela est vrai pour les patients avec une sclérose hippocampique (SH) ou avec une lésion extra-hippocampique. Cependant, seules les ELT avec SH altèrent l'effet « old/new » et plus particulièrement les mots lors de leur première présentation (Grunwald et al., 1998) suggérant que l'hippocampe pourrait contribuer à la détection de la nouveauté relative ou situationnelle d'un stimulus verbal. Une AMTL-N400 évoquée par des images concrètes et abstraites a également été décrite et ne serait pas affectée par le processus épileptogène temporel médial mais uniquement par la présence de lésion additionnelle de la substance blanche temporelle (Puce A et al., 1991).

Plusieurs études ont évalué l'effet de l'épilepsie du lobe temporel ou d'une lobectomie temporelle sur le potentiel N400 à partir d'électrodes de scalp. La question principale posée par ces études était la suivante : le lobe temporel médial contribue-t-il à la N400 de scalp ? Ces études n'ont pas apporté beaucoup d'arguments en faveur de cette hypothèse. L'effet de répétition de la N400 (effet « old/new ») serait significativement réduit après lobectomie temporelle (Smith & Halgren, 1989). En outre, l'amplitude de la N400 pré-opératoire serait diminuée du côté du foyer épileptique (Rugg et al., 1991); l'intérêt éventuel dans l'évaluation pré-chirurgicale de ces différences n'a pas été évalué.

#### **4.2. Objectif de ce travail**

Déterminer la signification fonctionnelle et la valeur prédictive de l'effet old/new du complexe AMTL-N400 et P600 hippocampique chez les patients ayant une ELT explorés en SEEG et opérés du lobe temporel

### **4.3. Méthode**

Prospective, multicentrique incluant les patients ayant une ELT explorés en SEEG avec réalisation de potentiels évoqués intra-cérébraux comportant un paradigme de mémoire de reconnaissance verbale visuelle.

### **4.4 Hypothèses et Résultats attendus**

Les potentiels N400 rhinal, P600 hippocampique et peut-être également N250 rhinal sont spécifiquement altérés en fonction de l'implication de ces différentes sous-structures dans la lésion et/ou dans la zone épileptogène du patient définie par la SEEG. La présence d'une réponse électrophysiologique serait prédictive de la fonctionnalité résiduelle des structures explorées pour l'encodage et la reconnaissance : l'altération du potentiel N400 serait corrélée avec le déficit mnésique post-opératoire

## **5. Etude du rôle moteur pour le langage de l'aire motrice supplémentaire (AMS) chez l'Homme : application des méthodes de traitement du signal à la stimulation électrique corticale au cours de la Stéréo-Electroencéphalographie**

(contrat CNRS inter-disciplinaire Neuroinformatique-Neuroscience 2010)

### **5.1. Contexte scientifique**

Les lésions de l'AMS peuvent entraîner un spectre de déficits très variés allant du syndrome de la main étrangère, jusqu'à la négligence motrice, voire des tableaux d'akinésie extrême pouvant mimer un déficit moteur. Elles peuvent également générer des troubles du langage (aphasie transcorticale motrice) préservant la compréhension et la répétition mais affectant l'initiation de la production verbale orale et allant jusqu'au mutisme. Les crises d'épilepsie de cette région et les données de stimulation électrique corticales, au-delà d'un certain seuil énergétique, entraînent des manifestations toniques posturales, une déviation tonique de la tête, un arrêt du langage et de la vocalisation.

Quel est le rôle précis de l'AMS dans la production verbale orale ? Ce rôle est-il spécifique au langage ou commun à l'ensemble du système moteur ? Comment une perturbation focale de cette région peut-elle générer un spectre aussi large et varié de déficits ?

Les recherches en physiologie sur cette région au cours des dernières années (stimulations électriques corticales, imagerie fonctionnelle, enregistrements mononeuronaux, stimulation magnétique transcrânienne, études cytoarchitectoniques) ont mis en évidence son rôle crucial dans le mouvement et l'action volontaire à l'interface de la motricité et de la cognition. Elle a ainsi été divisée en « AMS proper » dont la stimulation évoque des phénomènes moteurs positifs ou négatifs, lents et posturaux et qui comporte une organisation somatotopique rostro-caudale et une « pre-AMS » dont la stimulation électrique provoque plus difficilement des manifestations motrices. Ces deux régions se distinguent également par leurs projections puisque les efférences cortico-spinales de l'AMS proper représentent 10% du faisceau cortico-spinal alors que celles de la pré-AMS sont négligeables. De même, l'AMS proper a des connexions réciproques avec le cortex moteur primaire alors que la pré-AMS a des connexions avec le cortex pré-frontal dorso-latéral.

Sur un plan fonctionnel, si toutes les études convergent pour montrer que l'activité de l'AMS précède le mouvement, le rôle précis de cette activité dans la motricité reste controversé : Des travaux ont montré que l'AMS et surtout la pré-AMS s'activaient spécifiquement avant certaines séquences motrices et lors de l'apprentissage de séquences complexes chez l'homme. Sur le versant plus cognitif des fonctions dites de « contrôle exécutif » des expériences chez le primate ont montré que la pré-AMS était particulièrement activée lorsque le sujet devait passer rapidement d'un plan d'action à un autre en lien avec un stimulus extérieur. Autrement dit, la pré-AMS aurait un rôle dans l'initiation d'une action nouvelle en lien avec l'environnement. Cela n'a jamais été montré en électrophysiologie chez l'homme. D'autre part, ces dimensions n'ont jamais été explorées en ce qui concerne plus spécifiquement la motricité dédiée au langage.

**Notre hypothèse** qui fait le lien entre ces différents aspects fonctionnels serait que la pré-AMS ne joue pas simplement un rôle articulatoire mais modulerait (inhibition ou initiation) les couplages entre représentations conceptuelles lexicales et les schémas moteurs articulatoires et permettrait de changer volontairement et rapidement d'un programme moteur à un autre en fonction d'un stimulus donné.

**5.2. L'objectif** de l'étude est d'explorer et de préciser le rôle fonctionnel de la pré-AMS à l'interface du système pré-frontal dédié à la cognition (contrôle exécutif) et du système moteur dédié à l'action. La compréhension des fonctions motrices et cognitives de l'AMS est essentielle pour l'évaluation des risques liés au traitement neurochirurgical de ces régions (fonctionnelles ou d'exérèse tumorale). Elle participe également à la compréhension de la physiopathologie de maladies associée à un dysfonctionnement de l'AMS, telles que la maladie de Parkinson. Plus spécifiquement, notre objectif est d'évaluer le rôle de la pré-AMS chez l'homme dans le contrôle des mouvements articulatoires dédiés à la production verbale orale.

### **5.3. Méthode**

Pour tester cette hypothèse, nous réaliserons le protocole de stimulation électrique corticale réalisé au cours des explorations SEEG et décrit précédemment (Maillard et al., 2009). Il comporte des stimulations par chocs (1Hz, 1000µsec, 0.2-2.5 mA) et par trains (50 Hz, 1000µsec, 0.2-2.5mA). Ces caractéristiques de stimulation pourront évoluer en fonction des résultats obtenus. Nous étudierons l'interférence transitoire (inhibition/ activation) induite par



la stimulation électrique sur le langage au cours de tâches verbales (répétition de mots, décompte, dénomination, appariement sémantique) et de tâches praxiques.

## **6. Collaborations scientifiques futures**

Ces projets seront développés en collaboration avec des équipes de recherche nationales et internationales et des services hospitaliers universitaires français et internationaux.

### **Les collaborations existantes qui seront approfondies :**

\_L'unité INSERM U751, Marseille (P Chauvel, C Liegeois-Chauvel, A Trebuchon, M Gavaret, F Bartolomei)

\_LTSI UMR INSERM U642, Rennes (F Wendling)

\_INRIA, Sofia Antipolis, Equipe Odysée (M Clerc)

\_Service de Neurophysiologie du CHU de Lille (P Derambure)

\_le Service de Physiologie et de Biochimie du système nerveux, (CHU Sart Tilman, Liège, Belgique, Thierry Grisar)

\_Epilepsy Zentrum (Uniklinik, Freiburg, Allemagne, Pr A Schulz-Bonhage)

\_Equipe CORTEX, LORIA, (INRIA, CNRS, Université de Nancy, Frederic Alexandre)

\_Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitive (LINC, FRE CNRS, Equipe Neuropsychologie et perception, A Dufour, O Despre, F Bernard).

## **BIBLIOGRAPHIE citée dans les activités de recherche réalisées et en projet**

Ally, B. A., Budson, A. E. The worth of pictures: Using high density event-related potentials to understand the memorial power of pictures and the dynamics of recognition memory. *Neuroimage* 2007 ; 35 :378-395.

Bancaud J, Brunet-Bourgin F, Chauvel P, Halgren E. Anatomical origin of déjà vu and vivid 'memories' in human temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1994;117:71-90.

Barense MD, Bussey TJ, Lee AC, Rogers TT, Davies RR, Saksida LM, Murray EA, Graham KS. (2005). Functional specialization in the human medial temporal lobe. *J Neurosci.*;25:10239-46.

Bartolomei F, Barbeau E, Gavaret M, Guye M, McGonigal A, Régis J, et al. Cortical stimulation study of the role of rhinal cortex in déjà vu and reminiscence of memories. *Neurology* 2004; 63: 858–64.

Bartolomei F, Wendling F, Bellanger JJ, Régis J, Chauvel P. Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:1746-1760.

Ben Mahmoud S, Maillard L, Poussier S, Koessler L, El Khawaja MS, Laurens MH, Vespignani H, Karcher G, Marie PY. Localization of Temporal Epilepsy Foci by Subtraction Ictal Perfusion SPECT is Enhanced When Using 3D-OSEM Iterative Reconstruction. *Nuclear Medicine Communications* 2009 Aug 24 [Epub ahead of print]

Boon, P., D'Havé, M., Vanrumste, B., et al.. Ictal source localization in presurgical patients with refractory epilepsy. *J. Clin. Neurophysiol*. 2002;19:461–468.

Brinkmann BH, O'Brien TJ, Dresner MA, Lagerlund TD, Sharbrough FW, Robb RA. Scalp-recorded EEG localization in MRI volume data. *Brain Topogr*. 1998;10:245-253.

Buckley MJ, Gaffan D. Perirhinal cortex ablation impairs visual object identification. *J Neurosci.* 1998;18:2268-2275.

Buckley, M. J., Booth, M. C., Rolls, E.T., Gaffan, D., (2001). Selective perceptual impairments after perirhinal cortex ablation. *Journal of Neuroscience* 21, 9824-9336.

Bussey, T. J., Saksida, L. M. Memory, perception, and the ventral visual-perirhinal-hippocampal stream: thinking outside of the boxes. *Hippocampus.* 2007;17:898-908.

Caparos M, Louis-Dorr V, Wendling F, Maillard L, Wolf D.. Automatic lateralization of temporal lobe epilepsy based on scalp EEG. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:2414-2423

Cecchin T, Ranta R, Caspary O, Koessler L, Vespignani H, **Maillard L.** Seizure lateralization in scalp EEG using Hjorth parameters. *Clin Neurophysiol.* 2010;121:290-300.

Colnat-Coulbois S, Gauchard GC, Maillard L, Barroche G, Vespignani H, Auque J and Perrin P. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves balance control in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005;76:780-787

Cosandier-Rimélé D, Badier JM, Chauvel P, Wendling F. Modeling and interpretation of scalp-EEG and depth-EEG signals during interictal activity. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:4277-4280.

Düzel, E., Yonelinas, A. P., Mangun, G. R., Heinze, H. J., Tulving, E. Event-related brain potential correlates of two states of conscious awareness in memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA,* 1997;94:5973–5978.

Evans, K. M., Federmeier, K. D. The memory that's right and the memory that's left: event-related potentials reveal hemispheric asymmetries in the encoding and retention of verbal information. *Neuropsychologia* 2007;45:1777-1790.

Evans, K. M., Federmeier, K. D. Left and right memory revisited: Electrophysiological investigation of hemispheric asymmetries at retrieval. *Neuropsychologia* 2009;47:303-313.

Gastaut H, Tassinari CA. Triggering mechanisms in epilepsy. The electroclinical point of view. *Epilepsia*. 1966;7:85-138

Gavaret M, Badier JM, Marquis P, Bartolomei F, Chauvel P. Electric source imaging in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21:267-282.

Gavaret M, Badier JM, Marquis P, McGonigal A, Bartolomei F, Regis J, Chauvel P. Electric source imaging in frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23:358-370.

Gavaret M, Guedj E, Koessler L, Trebuchon-Da Fonseca A, Aubert S, Mundler O, Chauvel P, Bartolomei F. Reading epilepsy from the dominant temporo-occipital region. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jul 19. [Epub ahead of print]

Glikmann-Johnston, Y., Saling, M. M., Chen, J., Cooper, K. A., Beare, R. J., Reutens, D. C. Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain* 2008;131: 3006-3018.

Gloor P. Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy: facts and hypotheses. *Brain* 1990; 113: 1673-94.

Gloor P. Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography: application of volume conductor theory to electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 1985;2:327-54.

Grunwald, T., Elger, C.E., Lehnertz, K., Van Roost, D., Heinze, H.J., 1995. Alterations of intrahippocampal cognitive potentials in temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1995, 53-62.

Grunwald T, Lehnertz K, Heinze HJ, Helmstaedter C, Elger CE. Verbal novelty detection within the human hippocampus proper. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:3193-7.

Halgren, E., Baudena, P., Heit, G., Clarke, J.M., Marinkovic, K., Clarke, M. Spatio-temporal stages in face and word processing. 1. Depth-recorded potentials in the human occipital, temporal and parietal lobes. *Journal of Physiology*, 1994a;88:1-50.

Halgren, E., Baudena, P., Heit, G., Clarke, J.M., Marinkovic, K., Chauvel, P., Clarke, M. Spatio-temporal stages in face and word processing. 2. Depth-recorded potentials in the human frontal and Rolandic cortices. *Journal of Physiology* 1994b ;88:51-80.

Halgren, E., Wang, C., Schomer, D. L., et al. Processing stages underlying word recognition in the anteroventral temporal lobe. *Neuroimage* 2006; 30:1401-1413.

Jennesson M, Milh M, Villeneuve N, Vignal JP, Guedj E, Raffo E, Vespignani H, Mancini J, Maillard L. Posterior glucose hypometabolism in Lafora disease: early and late FDG-PET assessment. *Epilepsia*. 2010 Feb 12. [Epub ahead of print]

Jones-Gotman, M., Zatorre, R. J., Olivier, A., et al.. Learning and retention of words and designs following excision from medial or lateral temporal-lobe structures. *Neuropsychologia*, 1997;35:963–973.

Kahane P, Hoffmann D, Minotti L, Berthoz A. Reappraisal of the human vestibular cortex by cortical electrical stimulation study. *Ann Neurol*. 2003;54:615-624.

Koessler L, Maillard L, Benhadid A, Vignal JP, Braun M, Vespignani H. Spatial localization of EEG electrodes. *Neurophysiol Clin*. 2007;37:97-102.

Koessler L, Benhadid A, Maillard L, Vignal JP, Vespignani H., Braun M. Automatic Localization and Labeling of EEG Sensors (ALLES) in MRI volume. *Neuroimage* 2008, 41: 914-923.

Koessler L, L Maillard, A. Benhadid, JP Vignal, J Felblinger, H Vespignani, M Braun. Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10-10 system. *Neuroimage* 2009; 46:64:72

Koutroumanidis M, Koepp MJ, Richardson MP, et al. The variants of reading epilepsy. A clinical and video-EEG study of 17 patients with reading-induced seizures. *Brain*. 1998;121:1409-1427.

Landy HJ, Ramsay RE, Ajmone-Marsan C, Levin BE, Brown J, Pasarin G, et al. Temporal lobectomy for seizures associated with unilateral schizencephaly. *Surg Neurol* 1992;37:477–481.

Leblanc R, Tampieri D, Robitaille Y, Feindel W, Andermann F. Surgical treatment of intractable epilepsy associated with schizencephaly. *Neurosurgery* 1991;29:421–429.

Lee, T. M., Yip, J. T., Jones-Gotman, M. Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsia* 2002;43:283-291.

Maillard L, Ishii K, Bushara K, Waldvogel D, Schulman AE, Hallett M. Mapping the basal ganglia: fMRI evidence for somatotopic representation of face, hand, and foot. *Neurology*. 2000;55:377-83.

Maillard L, Vignal JP, Anxionnat R, Taillandier L, Vespignani H. Semiologic value of ictal autoscopy. *Epilepsia*. 2004;45:391-394.

Maillard L, Vignal JP, Boyez R, Jonas J, Hubsch C, Vespignani H. Risk of epilepsy after a first epileptic seizure in adults: Can we predict the future? *Rev Neurol*. 2009;165:782-788.

Maillard L, Vignal JP, Raffo E and Vespignani H. Bitemporal form of partial reading epilepsy: further evidences for an idiopathic localization related syndrome. *Epilepsia* 2009 Aug7 [Epub ahead of print]

Maillard L, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Vespignani H. Combined SEEG and Dipole Source Imaging Study of temporal lobe schizencephaly and polymicrogyria. *Clinical Neurophysiology* 2009; 120:1628-1636

Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, Chauvel P, Bartolomei F. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*. 2004; 45(12):1590-1599.

Maillard L, Barbeau E, Baumann C, Koessler L, Bénar C, Chauvel P, Liegeois-Chauvel C. From Perception to Recognition Memory: Time Course and Lateralization of Neural substrates of Word and Abstract Picture Processing. *J Cogn Neurosci*. 2010 Feb 10. [Epub ahead of print]

Merlet, I., Gotman, J., 2001. Dipole modeling of scalp electroencephalogram epileptic discharges: correlation with intracerebral fields. *Clin. Neurophysiol.* 112, 414–430.

Milner, B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *British Medical Bulletin* 1971;27:272-277.

Mine, S., Yamaura, A., Iwasa, H., Nakajima, Y., Shibata, T., Itoh, T., 1998. Dipole source localization of ictal epileptiform activity. *Neuroreport* 9, 4007–4013.

Murray EA, Bussey TJ, Saksida LM. Visual perception and memory: a new view of medial temporal lobe function in primates and rodents. *Annu Rev Neurosci*.2007;30:99-122.

Nobre, A. C., Allison, T., McCarthy, G. Word recognition in the human inferior temporal lobe. *Nature* 1994; 372:260-263

Poldrack, R. A, Gabrieli, J. D. Memory and the brain: what's right and what's left? *Cell*. 1998, 93, 1091-1093.

Puce, A., Andrewes, D. G., Berkovic, S. F., Bladin, P. F. (1991). Visual recognition memory. Neurophysiological evidence for the role of temporal white matter in man. *Brain* 1991;114: 1647-1666.

Rugg, M. D., Mark, R. E., Walla, P., Schloerscheidt, A. M., Birch, C. S., Allan, K. (1998). Dissociation of the neural correlates of implicit and explicit memory. *Nature* 1998;392:595–598.

Rugg, M. D., Curran, T. Event-related potentials and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences* 2007;11:251–257.

Sanquist TF, Rohrbaugh J, Syndulko K, Lindsley DB. An event-related potential analysis of coding processes in human memory. *Prog Brain Res.* 1980;54:655-660

Saling MM. (2009). Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain.*;132:570-582.

Smith, M. E., Stapleton, J. M., Halgren, E. Human medial temporal lobe potentials evoked in memory and language tasks. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1986;63: 145-159.

Suzuki WA. Perception and the medial temporal lobe: evaluating the current evidence. *Neuron* 2009;61:657-666.

van Donselaar CA, Geerts AT, Meulstee J, Habbema JD, Staal A. Reliability of the diagnosis of a first seizure. *Neurology*;1989;39:267-271.

Vignal JP, Maillard L, McGonigal A, Chauvel P. The dreamy state: hallucinations of autobiographic memory evoked by temporal lobe stimulations and seizures. *Brain* 2007;130:88-99.

van Donselaar CA, Geerts AT, Meulstee J, Habbema JD, Staal A. Reliability of the diagnosis of a first seizure. *Neurology* 1989;39:267-271

Wilding EL, Rugg MD. An event-related potential study of recognition memory with and without retrieval of source. *Brain* 1996;119:889-905