



HAL
open science

Détection, localisation et stimulation de sources cérébrales électrophysiologiques grâce à des approches simultanées multi-modales et multi-échelles

Laurent Koessler

► **To cite this version:**

Laurent Koessler. Détection, localisation et stimulation de sources cérébrales électrophysiologiques grâce à des approches simultanées multi-modales et multi-échelles. Imagerie. Université de Lorraine, 2021. tel-03254448

HAL Id: tel-03254448

<https://hal.science/tel-03254448>

Submitted on 10 Nov 2022

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

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

Mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches

Présenté et soutenu publiquement par

Laurent KOESSLER

Détection, localisation et stimulation de sources cérébrales
électrophysiologiques grâce à des approches simultanées
multi-modales et multi-échelles

Le 01/06/2021 à Nancy

Membres du jury

Noms et Prénoms	JURY	Titres / fonctions	Institutions
BERNARD Monique	Rapporteur	Directrice de Recherche CNRS	CRMBM, UMR 7339, Marseille, France
MICHEL Christoph	Rapporteur	Professeur d'Université	Université de Genève, Genève, Suisse
BARBEAU Emmanuel	Rapporteur	Directeur de Recherche CNRS	CERCO, UMR 5549, Toulouse, France
MERLET Isabelle	Examineur	Chargé de Recherche INSERM - HDR	LTSI, UMR 1099, Rennes, France
GAVARET Martine	Examineur	Professeur d'Université, Praticien Hospitalier	Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, UMR 1266, Paris, France
LEFAUCHEUR Jean-Pascal	Examineur	Professeur d'Université, Praticien Hospitalier	Université Paris-Est Créteil, EA 4391, Paris, France
MAILLARD Louis	Examineur / Parrain scientifique	Professeur d'Université, Praticien Hospitalier	CRAN, UMR 7039, Nancy, France

Table des matières

<i>Chapitre 1 : Parcours et Curriculum Vitae.....</i>	<i>6</i>
<i>Chapitre 2 : Activités Pédagogiques</i>	<i>11</i>
<i>Chapitre 3 : Activités de Recherche</i>	<i>14</i>
<i>Chapitre 4 : Financement de la Recherche.....</i>	<i>62</i>
<i>Chapitre 5 : Encadrement de projets de recherche.....</i>	<i>69</i>
<i>Chapitre 6 : Production Scientifique</i>	<i>78</i>
<i>Chapitre 8 : Perspectives et Projet de Recherche</i>	<i>87</i>
<i>Références.....</i>	<i>87</i>

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier l'ensemble des membres de mon jury pour leur participation à l'expertise de mon travail et de mon projet de recherche. C'est un immense honneur pour moi d'être jugé par vous.

Je remercie mes deux Directeurs d'Unité successifs, Messieurs les Pr. Alain RICHARD et Pr. Didier WOLF (CRAN, UMR 7039) pour leur soutien dans le cadre de mes recherches.

Je remercie Monsieur le Pr. Louis MAILLARD, responsable de l'unité d'épileptologie du CHRU de Nancy, de m'avoir parrainé pour cette HDR. Merci pour tes conseils, ta bienveillance et ton soutien. Nous partageons depuis longtemps maintenant cette aventure passionnante de la Recherche Scientifique

Je remercie mes premiers maîtres en Recherche, Messieurs les Pr. Hervé VESPIGNANI, Marc BRAUN et Patrick CHAUVEL, qui m'ont initié et formé à la Recherche lors de mon doctorat et post-doctorat.

Je remercie l'ensemble de mes collègues du projet Neurosciences des systèmes et de la cognition du CRAN pour la qualité de nos échanges et l'ensemble des travaux communs accomplis.

Je remercie mes collègues cliniciens-chercheurs (notamment Dr. Jean-Pierre VIGNAL et Pr. Sophie COLNAT-COULBOIS avec qui je travaille depuis 2002) et les personnels paramédicaux (infirmières et aides-soignantes) de l'unité d'épileptologie du CHRU de Nancy. Merci pour la qualité de nos interactions et pour la confiance que vous me portez pour développer ma recherche au contact des patients.

Je remercie l'ensemble des patients qui ont accepté, avec toujours beaucoup de gentillesse, de participer à mes protocoles de recherche et d'avoir permis d'obtenir des données et des résultats aussi précieux.

Je remercie l'ensemble des étudiants qui ont participé à mes recherches que ce soit sur de courtes ou de longues périodes. Je pense notamment à Georgia, Samuel, et Hamza, mes doctorants. A Estelle Rikir et Chifaou Abdallah (neurologues) avec qui j'ai beaucoup travaillé sur les aspects de recherche clinique. Votre contribution a été grande dans mes travaux et nous avons appris réciproquement de nos échanges.

Enfin, je remercie mes enfants, Auriane et Louis, pour leur amour, leur tendresse et leur curiosité vis-à-vis de mon métier et mes recherches. Ils sont une source de motivation et d'inspiration.

Liste des abréviations

ECoG : Electrocortigraphie

EEG : Electroencéphalographie

EEG HR : Electroencéphalographie Haute Résolution

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISE : Imagerie de Sources Électriques

LFP : Local Field Potential

MCD : Malformation of Cortical Développement (malformation du développement cortical)

MEG : MagnétoEncéphaloGraphie

MUA : Multi Unit Activity

SEEG : StéréoElectroEncéphaloGraphie

SET : Stimulation Électrique Transcrânienne

SUA/MUA: Single Unit Activity / Multi Unit activity

SVPR : Stimulation Visuelle Périodique Rapide

tDCS : transcranial Direct Current Stimulations

Chapitre 1 : Parcours et Curriculum Vitae

1.1 Résumé du parcours

Mon parcours a commencé par des études à la Faculté de Médecine de l'Université de Lorraine en licence et maîtrise d'Ingénierie pour la Santé et l'obtention, en 2003, du titre d'Ingénieur Maître en Bioingénierie. Grâce aux stages professionnalisants que j'ai effectués lors de mon cursus universitaire, j'ai rapidement souhaité m'orienter vers le monde de la recherche scientifique. Ma curiosité s'est très vite portée sur le fonctionnement cérébral et le domaine des Neurosciences en raison i) des perspectives immenses en recherche, ii) des approches multidisciplinaires (notamment les sciences de l'ingénieur et biologiques/médicales qui sont en adéquation avec mon parcours universitaire) et iii) de l'impact sociétale fort de cette thématique. Mes deux premiers stages (Licence en 2002 et Maîtrise en 2003) ont été réalisés dans l'unité d'explorations fonctionnelles neurologiques du CHRU de Nancy (dirigé par le Pr. H. Vespignani) sous la responsabilité scientifique du Dr. L. Maillard. Les sujets de stage ont porté sur la mise en œuvre technologique de l'imagerie de sources électriques et la conception de nouveaux capteurs d'électroencéphalographie. Cette première expérience en Recherche m'a conforté dans mon choix de poursuivre en thèse et de faire une carrière dans la Recherche Scientifique.

En 2004, un sujet de thèse m'a été proposé sur « le développement de nouveaux capteurs d'électroencéphalographie compatibles et repérables en imagerie par résonance magnétique ». En raison de la dimension technologique de cette thèse, des contacts et un rapprochement ont été opérés avec l'entreprise « Technologie, Ergonomie et Applications » située dans la périphérie de Nancy. Cette entreprise conçoit des capteurs et des instruments pour monitorer les paramètres physiologiques et environnementaux d'individus en milieu professionnel. Une bourse de thèse CIFRE a été obtenue avec cette entreprise pour mener à bien cette thèse. La direction scientifique de ma thèse a été assurée par les Prs. H. Vespignani et M. Braun (professeurs d'université et praticiens hospitaliers) au sein du laboratoire IADI (Imagerie Adaptative, Diagnostique et interventionnelle ; Pr. J. Felblinger) tout juste labélisé Équipe Région INSERM (n°13) en 2004 (actuellement INSERM U947). Mes travaux de thèse ont abouti au final au dépôt d'un brevet d'invention en 2006 et à trois articles en revue internationale (Koessler et al., 2007, 2008 et 2009). J'ai soutenu ma thèse aux termes de trois années de recherche avec toujours la solide intention de travailler dans le domaine de la Recherche Scientifique.

Pour cela, j'ai réalisé un premier post-doctorat en 2008 à Marseille dans le laboratoire de Neurophysiologie et Neuropsychologie (appelé maintenant Institut des Neurosciences des Systèmes, INS), INSERM U751 (maintenant UMR 1106), dirigé par le Pr. P. Chauvel à Marseille. C'est à cette période-là, que mon expertise dans le champ de l'imagerie de sources électriques et surtout de la stéréoélectroencéphalographie (SEEG) va s'étoffer et se développer. L'unité de recherche U751 est reconnue au niveau international pour son expertise en imagerie de sources électriques et surtout en SEEG (Pr. Chauvel est un élève direct des Pr. J. Bancaud et J. Talairach qui ont développé à la SEEG dans les années 1950 à l'hôpital St Anne de Paris). En lien avec ce post-doctorat, j'ai publié une des premières études de localisation de sources des crises épileptiques validées par la stéréoélectroencéphalographie (Koessler et al., 2010).

Mon second post-doctorat s'est déroulé à Nancy en 2009 au sein du laboratoire CRAN UMR 7039 (CNRS – Université de Lorraine) dirigé par le Pr. Richard. Ce laboratoire est reconnu au niveau international pour ses travaux dans le domaine de l'Automatique mais aussi du traitement du signal et de l'image. Lors de ce second post-doctorat, j'ai été financé par un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC 17-05) multi-centrique (Nancy, Marseille, Reims) dont j'ai assuré la responsabilité méthodologique (chef de projet). Le thème de ce PHRC a concerné l'étude prospective de l'apport de l'imagerie de sources électriques à la chirurgie des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Plus de 100 patients ont été inclus dans ce protocole et j'ai supervisé les études d'imagerie de sources de chaque patient. Durant ce second post-doctorat, j'ai développé, grâce à l'expertise en traitement de signal et d'images de mes collègues du CRAN, de nouvelles méthodes et études de localisations de sources. Plusieurs publications sont parues sur cette période en lien avec ce PHRC et toujours en collaboration avec le laboratoire de P. Chauvel à Marseille (Gavaret et al., 2010 ; Rikir et al., 2014 et 2017 ; Abdallah et al., 2017 ; Rikir et al., 2020).

En 2011, j'ai été classé premier et réussi le concours de Chargé de Recherche du CNRS dans la section 28 (pharmacologie - ingénierie et technologies pour la santé - imagerie biomédicale). J'ai été nommé au CRAN à Nancy, UMR 7039 CNRS - Université de Lorraine, dirigé actuellement par le Pr. D. Wolf. Je développe au sein de mon laboratoire trois axes de recherche : i) instrumentation biomédicale en EEG, ii) détection et iii) localisation de sources électriques cérébrales. J'assume depuis deux ans plusieurs responsabilités au sein de mon laboratoire (co-animateur d'axe, membre du bureau du département BioSiS et membre du conseil de laboratoire). En 2016, j'ai fondé un réseau de recherche de Neurosciences au sein de l'Université de Lorraine (réseau de recherche interdisciplinaire et translationnel en Neurosciences – IT Neuro). Je codirige ce réseau qui intègre une centaine de collègues issus de 21 structures différentes et qui travaillent dans le domaine des Neurosciences.

1.2 Curriculum Vitae

Né le 4 Mai 1979 à Avignon (84)

Nationalité : Française

Chargé de Recherche (CR1), Section 28, CNRS

Affiliation : CRAN, UMR 7039, CNRS - Université de Lorraine

Département Biologie, Signaux et Systèmes (BioSiS)

Projet scientifique : Neurosciences des systèmes et de la cognition

Coordonnées professionnelles :

CRAN, UMR 7039

Pavillon Krug, Hôpital Central, CHRU Nancy

29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

54035 NANCY Cedex

Tél. : 03 83 85 96 59 - 06 73 89 62 47

E-mail : laurent.koessler@univ-lorraine.fr

Website : <http://laurent-koessler.webnode.fr/>

Diplômes et Formations

- **Depuis 2011** Chargé de Recherche en Section 28 (Pharmacologie-ingénierie et Technologies pour la santé-imagerie biomédicale) du CNRS.
- **2011 :** Post-doctorat financé par le PHRC National 19-05 (Pr. Louis Maillard) Centre de Recherche en Automatique de Nancy, Équipe ESPaCE, CNRS UMR 7039 à Nancy (Pr. Alain Richard) en collaboration avec le Service de Neurologie du CHU de Nancy (Pr. Hervé Vespignani).
- **2008 :** Post-doctorat financé par la Société FMB (Vandœuvre-lès-Nancy) Laboratoire de Neurophysiologie et Neuropsychologie, INSERM U751 à Marseille (Pr. Patrick Chauvel).
- **2007 :** Doctorat de Neurosciences à Nancy-Université.
Laboratoire d'Imagerie adaptative, diagnostique et interventionnelle, INSERM U947 à Nancy (Pr. Jacques Felblinger) en collaboration avec les Services de Neurologie et Neuroradiologie du CHU de Nancy (Prs. Hervé Vespignani et Marc Braun)
Intitulé du doctorat : « Mise au point et définition du positionnement de nouveaux capteurs des signaux EEG compatibles et repérables en IRM : application à la localisation de sources ».
Bourse CIFRE financée par la société TEA (Vandœuvre-lès-Nancy).
- **2004 :** DEA Bioingénierie-Biomatériaux (Master 2 Recherche) à l'école doctorale Biologie Santé et Environnement (BIOSE) de Nancy-Université.
Mention Assez Bien.
- **2003 :** Maîtrise (Master 1) en Ingénierie de la Santé option Génie Biologique et Médical à la Faculté de Médecine de Nancy-Université.
Mention : Bien.
Obtention du Titre d'Ingénieur Maître en Bioingénierie.
- **2001 :** Diplôme d'Enseignement Universitaire Général en Sciences de la Vie (DEUG) à la Faculté des Sciences et Techniques de Nancy-Université.
- **1998 :** Baccalauréat Scientifique option Sciences de la Vie, au Lycée Bichat de Lunéville.

Résultats et Publications

- 1 Brevet d'invention n° 0652056, 23/01/09, Int. Cl : A61B 5/055, A61B5/0478 61 B 5/55, A 61 B5/0478.
- 35 Articles publiés dans des revues internationales :
7 articles en premier auteur, 10 articles en second auteur, 7 articles en dernier auteur.
1 640 citations, h-index : 23 (source : Google Scholar).

- 30 Articles publiés dans les actes de conférences internationales avec comité de lecture (dont deux conférences invitées)
- 23 Articles publiés dans les actes de conférences nationales avec comité de lecture (dont trois conférences invitées et deux présidents de sessions)

Distinction

Nomination aux Victoires de la Médecine 2007 à Paris le 13 Décembre 2007 dans la catégorie : « Innovation technologique ». Innovation intitulée « Capteur EEG compatible et repérable en IRM ». Au titre du CHU de Nancy, de l'Université de Lorraine et de la Société TEA (Vandœuvre-lès-Nancy).

Prix du meilleur poster à la Journée de Recherche Biomédicale du CHRU de Nancy en 2006.

Responsabilités / Expertise

Depuis 2020 : Membre du **bureau exécutif et secrétaire pour la communication** de la Société de Neurophysiologie Clinique de langue française (SNCLF)

Depuis 2018 : **Co-Responsable scientifique** du projet « neurosciences des systèmes et de la cognition » du CRAN (avec Bruno Rossion, DR CNRS)

Depuis 2018 : Membre élu du **Conseil de Laboratoire** du CRAN, UMR7039, CNRS – Université de Lorraine et Membre du bureau du département « Biologie Signaux Systèmes » du CRAN

Depuis 2016 : **Fondateur et Membre du comité de pilotage** du **Réseau Lorrain de recherche interdisciplinaire et translationnelle en neurosciences (IT-neuro)**. Réseau validé et soutenu par l'Université Lorraine. 21 structures de recherche, env. 100 personnes.

2016 – 2018 : **Expert** en imagerie cérébrale multimodale et multi-échelles pour le **CHRU de Nancy**, Service de Neurologie, Unité d'épileptologie. **Contrat d'interface junior**.

Depuis 2015 : **Éditeur associé** (spécialité : traitement du signal et d'images) de la revue internationale *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiologie* (ISSN : 0987-7053 ; 5-Year IF : 2.1).

Depuis 2014 : **Coordonnateur Régional de la Semaine du Cerveau en Lorraine**. Manifestation internationale sous l'égide de la Société des Neurosciences et de l'European Dana Alliance for the Brain (EDAB).

2014 – 2017 : **Coordonnateur National de la Journée de Traitement du Signal et d'Images en Neurosciences** (JTSIN). Manifestation organisée sous l'égide de la Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française

Depuis 2013 : Membre du **Conseil Scientifique de la Société de Neurophysiologie** de Langue Française (SNCLF)

Depuis 2013 : Membre de la Société des Neurosciences.

Depuis 2009 : Membre de la Ligue Française contre l'Épilepsie (LFCE)

Depuis 2009 : Membre de la Fédération Charles Hermite (FR 3198 CNRS ; Automatique, Informatique, Mathématique de Lorraine)

2009-2011 : Chef de Projet du PHRC National 17-05 (2009), Promoteur : CHU de Nancy, Intitulé : « Étude de la performance diagnostique de l'EEG Haute Résolution sur la localisation de la zone épileptogène pour le traitement chirurgical des épilepsies ».

2008-2009 : Chef de Projet du Projet de Recherche Biomédicale 2008-A00434-51, Promoteur : INSERM, Intitulé « Mesure in-vivo et influence des conductivités électromagnétiques des tissus constitutifs de la tête sur la localisation des générateurs intracérébraux dans les épilepsies partielles ».

2004-2007 : Chef de Projet du Projet de Recherche Biomédicale 06-01-02, Promoteur : CHU de Nancy, Intitulé : « Repérage tridimensionnel des capteurs d'électroencéphalographie grâce à l'imagerie par résonance magnétique ».

Enseignements

- Licence 3, Filières Ingénierie biomédicale et Ergonomie ; Faculté de Médecine, Université de Lorraine.
- Master 1, Ingénierie biomédicale (ITBM) ; Faculté de Médecine, Université de Lorraine.
- Master 2 Biosciences ; Faculté de Médecine, Université de Lorraine
- Institut de Formation de Manipulateurs d'Électroradiologie Médicale (IFMEM), CHRU Nancy.
- Diplôme de Formation Générale en Sciences Médicales (DFGSM2), Faculté de Médecine, Université de Lorraine

Encadrements de Masters & Thèses

- 2 Stage d'initiation à la Recherche (SIR)
- 16 Masters
- 3 Thèses co-dirigées (ACT)

Chapitre 2 : Activités Pédagogiques

Depuis mon doctorat (contrat CIFRE) et jusqu'à maintenant (CR, CNRS), les activités d'enseignement ne font pas officiellement partie de mes missions statutaires. Pourtant, depuis mon doctorat, je me suis engagé dans cette voie par envie, passion et intérêt. Ce souhait personnel est essentiellement guidé par mon désir de transmettre mes connaissances et de partager ma passion pour la recherche. Pour développer mes activités de recherche, j'ai aussi constaté rapidement à quel point il était nécessaire d'être au contact des étudiants pour pouvoir les attirer vers un stage ou un doctorat, pour leur expliquer les différentes débouchées dans le domaine de la Recherche et, si possible, susciter chez eux des vocations.

2.1 Formations pédagogiques

Depuis mon doctorat, j'ai suivi des formations à l'enseignement et à l'encadrement. Voici la liste de celles-ci :

- Titre : Communication, Niveaux 1 et 2.
Atelier pédagogique du Centre d'Initiation à l'Enseignement Supérieur (CIES, Lorraine),
Durée : 4 jours
- Titre : Prise de parole à but pédagogique
Atelier pédagogique du Centre d'Initiation à l'Enseignement Supérieur (CIES, Lorraine),
Durée : 2 jours
- Titre : Gestion des relations difficiles
Atelier pédagogique du Centre d'Initiation à l'Enseignement Supérieur (CIES, Lorraine),
Durée : 2 jours
- Titre : Accompagner et encadrer un doctorant
Formation Adoc Métis
Durée : 2 jours

2.2 Qualifications de droit commun

En lien avec mon parcours universitaire et ma double compétence en neurosciences et ingénierie pour la Santé, j'ai obtenu la qualification de droit commun aux fonctions de maître de conférence dans deux CNU différents :

2009 : CNU 69^{ème} section (n° : 09269187064) : Neurosciences.

2011 : CNU 61^{ème} section (n° 11261187064) : Automatique, Génie Informatique et Traitement du signal.

2.3 Charge d'enseignement

Depuis 2012, j'assure en tant que vacataire extérieur, la responsabilité de deux unités d'enseignements au sein de la filière « Sciences pour la Santé / Ingénierie de la Santé » de la Faculté de Médecine de l'Université de Lorraine. J'assure les trois missions suivantes au sein de cette filière : cours magistraux, travaux pratiques et contrôle des connaissances.

La première unité d'enseignement est réalisée au niveau Licence 3 et est intitulée « Méthodes d'explorations électrophysiologiques ». J'enseigne ici les aspects théoriques et fondamentaux de l'instrumentation et capteurs dans le domaine de l'électrophysiologie (électroencéphalographie, électrocardiographie et électrooculographie). Pour chaque méthode présentée, je réalise un rappel anatomo-physiologique, je modélise les générateurs électrophysiologiques et je présente leurs caractéristiques biophysiques. Enfin, je décris la chaîne d'acquisition instrumentale dédiée à l'exploration électrophysiologique de l'organe en question. Mon but étant de faire comprendre aux étudiants que la chaîne d'acquisition instrumentale doit être conçue, choisie et dimensionnée en fonction de caractéristiques électrophysiologiques des organes à explorer et que les paramètres d'acquisition de signaux (amplification, filtrage, échantillonnage, référencement, ...) doivent être sélectionnés soigneusement. Au travers d'exemples électrophysiologiques illustrés et de cas concrets issus de mes protocoles de recherche, je veille à interagir un maximum avec les étudiants, à susciter leur curiosité et à leur montrer l'importance de monitorer et contrôler les conditions expérimentales (environnement) afin de ne pas bruite les données recueillies. Une fois les cours magistraux terminés, je réalise des travaux pratiques dans mon laboratoire. Je demande aux étudiants de réaliser des enregistrements EEG, ECG et EOG et d'interpréter les données électrophysiologiques obtenues selon différents protocoles et différentes conditions environnementales. Les contrôles de connaissance sont toujours basés sur des questions de compréhension et d'analyse de cas ou de figures.

Les étudiants concernés sont intégrés aux filières « Ingénierie Biomédicale » (formation continue et alternant) et « Ergonomie » (70 étudiants en moyenne). Cette unité d'enseignement comprend 24 heures de cours magistraux et 24 heures de travaux pratiques. Six crédits européens (ECTS) sont attribués à cette unité d'enseignement.

La seconde unité d'enseignement est réalisée au niveau Master 1 et est intitulée « Biologie pour les techniques biomédicales ». J'enseigne dans ce cadre l'anatomie et la physiologie de trois grands systèmes : respiratoire, musculaire et nerveux. Pour chacun de ces systèmes, je fais des rappels d'anatomie et j'aborde la physiologie de l'échelle cellulaire et à celle de l'organe. Je montre les interactions entre les systèmes, leur fonctionnement physiologique et quelques exemples pathologiques (but pédagogique). Mon but est de montrer que les processus physiologiques peuvent être très différents (mécanique, physique, chimique, électrique ... etc.) en fonction de l'échelle anatomique considérée et que ces différences auront des conséquences sur le choix des méthodes instrumentales à utiliser lors d'investigation. A l'issue de la présentation de chaque système physiologique, je présente deux techniques biomédicales différentes. Je montre aux étudiants des cas concrets (physiologiques et pathologiques) et m'inspire notamment de mes recherches pour la partie « système nerveux ». L'idée générale étant que ces futurs ingénieurs biomédicaux comprennent que la chaîne instrumentale doit donner un reflet le plus parfait possible de la physiologie humaine.

J'attire aussi l'attention des étudiants sur la nécessité de connaître les fluctuations normales (physiologiques) des systèmes et les environnements externes/internes qui peuvent venir perturber/artéfacter les mesures réalisées.

Les étudiants concernés sont intégrés à la filière « ingénierie biomédicale » (36 étudiants en moyenne). Cette unité d'enseignement comprend 30 heures de cours magistraux.

Trois crédits européens (ECTS) sont attribués à cette unité d'enseignement.

Depuis plusieurs années mais de façon moins importante, j'interviens aussi lors de cours magistraux (i) en Master 2 BioSciences de l'Université de Lorraine dans l'unité d'enseignement « initiation à la Recherche » en Neurosciences (3h00) et (ii) à l'institut de formations des manipulateurs en électroradiologie (IFMEM) du CHRU de Nancy pour un cours sur l'EEG Haute résolution et l'imagerie de sources électriques (6h00).

2.4 Participation à des jurys et à l'encadrement de projets

Depuis 2012, je suis membre des jurys de stage de Master 1 et Master 2 d'Ingénierie pour la Santé de la faculté de Médecine de l'Université de Lorraine. Ces jurys se déroulent sur deux journées chaque année. Je suis généralement rapporteur de quatre à six dossiers.

J'ai participé également à l'encadrement des projets tutorés de Master 2 (4 mois) notamment en lien avec l'électrophysiologie (Jonathan Guedes, 2015 ; Pierre Riff et Thomas Mangin, 2018 ; Soufiane Garaoui, 2020).

2.5 Workshops

2005 – Workshop Imagerie de sources électriques (20 participants)

Congrès annuel de la Société Française de Neurophysiologie Clinique, Nancy, France

2019 – Workshop Imagerie de sources électriques (25 participants)

Journées de Neurophysiologie Clinique, Nancy, France

2021 – Workshop High density EEG (inscription en cours)

Congrès Européen de Neurophysiologie Clinique, Marseille, France

Chapitre 3 : Activités de Recherche

Depuis mon doctorat, mon activité de recherche concerne les domaines des **technologies pour la Santé** et de **l'imagerie biomédicale**. Ce positionnement est en parfaite adéquation avec ma section CNRS (n°28).

De façon plus détaillée, je cherche à concevoir des méthodes d'acquisition et d'analyse pour comprendre le fonctionnement cérébral humain à différentes échelles (des populations de neurones à l'organe). Pour cela, j'utilise différentes modalités d'imagerie dont notamment l'électroencéphalographie (haute résolution temporelle) et l'imagerie par résonance magnétique (haute résolution spatiale).

Mes activités de recherche s'organisent selon trois axes à savoir :

- **l'instrumentation** en électroencéphalographie,
- la **localisation** de sources électriques cérébrales (des capteurs aux sources cérébrales) et la **modélisation biophysique des milieux de propagation**,
- la **détection** de sources électriques cérébrales (des sources cérébrales aux capteurs).

Ce chapitre est organisé selon ses trois axes mais il est important pour moi de rappeler en introduction mon cheminement intellectuel.

Au fil des ans, j'ai travaillé de façon empirique avec des allers et retours guidés par mes résultats et surtout les nouvelles découvertes ou difficultés rencontrées. Historiquement, mes premiers travaux de recherche ont concerné la localisation de sources électriques qui résulte de la résolution d'un **problème dit « inverse »**. Ce problème consiste à estimer de la distribution spatiale des dipôles de courants ayant produit les potentiels électriques mesurés par des capteurs placés à la surface de la tête. Résoudre ce problème est particulièrement intéressant et pertinent dans le domaine médical et plus précisément dans le cadre du bilan pré-chirurgicale des épilepsies. Lors de ces bilans, la question de la localisation de la zone épileptogène est cruciale pour opérer et guérir les malades. Ma collaboration, dès le début de mes travaux, avec l'unité d'épileptologie du CHRU de Nancy a été capitale et motivante pour développer ce projet scientifique.

Pour développer ce projet scientifique, j'ai dû en premier lieu développer des outils instrumentaux et méthodologiques pour rendre simple la mise en œuvre de localisation de sources (section 3.1). Ensuite, des études ont été menées à la fois sur des décharges épileptiques intercritiques et, de façon plus originale, sur des crises épileptiques (section 3.2). J'ai montré que la méthode de localisation non-invasive de sources donnait des résultats précis et fiables par comparaison avec les résultats de la SEEG qui représentent actuellement la méthode de référence en clinique. Ces résultats très intéressants ont abouti à la publication de plusieurs articles de « guidelines » pour énoncer dans quelles situations cliniques les résultats de localisation de sources étaient pertinents. A la suite de ces études, des difficultés ou échecs de localisation de sources sont apparus et des idées d'optimisation ont émergées. C'est ainsi que je me suis intéressé à la problématique de l'estimation des conductivités des tissus cérébraux pour optimiser les modèles biophysiques de propagation et comprendre la conduction électrique volumique (Thèse H. Altakroury). En parallèle, j'ai aussi étudié la pertinence des différentes méthodes de résolution du problème inverse (dipôles équivalents, MUSIC, LORETA et sLORETA).

Au final, une interrogation majeure est apparue à l'issue dans mes études de localisation de sources : pourquoi suis-je capable de localiser des sources électriques cérébrales profondes (validées par la SEEG) alors que la littérature et l'enseignement en EEG nous indique que ces sources sont invisibles et indétectables en EEG de surface ?

La seule façon de répondre à cette question était alors pour moi de travailler sur le **problème dit « direct »** en électroencéphalographie. En d'autres termes, mes nouveaux travaux devaient partir de l'activité des sources cérébrales en profondeur (via la SEEG) pour étudier la distribution spatiale et les corrélats électriques enregistrés par les capteurs EEG placés à la surface du cuir chevelu. Pour réaliser cela, j'ai donc imaginé le développement d'une méthode d'enregistrement simultané de l'EEG de surface et de profondeur (appelée « EEG multi-échelle ») (section 3.1.5). J'ai alors étudié la contribution électrique de sources profondes et latérales (section 3.3) dans un cadre clinique (épilepsie) et montré que ces sources ne sont effectivement pas visibles à l'œil en EEG de surface mais qu'elles contribuent significativement à l'EEG de surface (Thèse G. Ramantani). Mes résultats de localisation de sources (section 3.2) sont donc certainement issus de la contribution simultanée des sources profondes et latérales (réseau mésio-latéral) et de la capacité des algorithmes de localisation à extraire cette contribution du bruit de fond et du mélange de sources. L'obtention de ces données rares d'EEG multi-échelles m'a aussi enfin amené à étudier la contribution de générateurs électrophysiologiques en cognition notamment pour expliquer l'origine de potentiels évoqués bien connu en EEG de surface et d'utiliser ces réseaux cognitifs mieux identifiés et explorés que l'épilepsie (technique des potentiels évoqués) pour caractériser précisément les relations biophysiques entre l'EEG surface et l'EEG profondeur (section 3.3).

De façon détaillée et exhaustive, voici l'ensemble des recherches réalisées et les résultats obtenus sur ces trois axes depuis le début de ma carrière :

3.1 Instrumentation en électroencéphalographie

3.1.1 Développement de nouveaux capteurs EEG compatibles et réparables en IRM

L'imagerie non-invasive de sources électriques cérébrales repose sur trois étapes d'acquisition : 1) l'enregistrement IRM, 2) l'enregistrement EEG et 3) l'enregistrement 3D de la position des capteurs EEG.

Dans le cadre de mon doctorat, j'ai décidé d'utiliser l'IRM dans un triple but à savoir i) la modélisation anatomique des milieux de propagation (modèles par éléments finis ou frontières), ii) le recalage des sources calculées dans l'espace anatomique individuel et iii) le repérage spatial des capteurs EEG (originalité). Mon objectif étant de développer une méthode automatique de repérage des capteurs EEG 1) qui ne fait pas intervenir de matériels supplémentaires (digitaliseurs ou autres), 2) qui permet un gain de temps (au lieu de numériser les capteurs un par un ou via plusieurs prises de vues 2D) et 3) qui limite les imprécisions de repérages liées à l'intervention humaine.

Pour mener à bien ce projet, j'ai développé dans un premier temps de nouveaux capteurs compatibles et repérables en IRM. Ces capteurs sont constitués d'une électrode en argent amagnétique, d'un fil de cuivre déconnectable pour éviter les risques d'échauffement, d'un support ergonomique et d'une bille de gadolinium visible en IRM (Figure 1). Ce travail a fait l'objet d'un dépôt de brevet enregistré sous le numéro 06 52056 et de classe Int. Cl : A61B 5/055, A61B5/0478 61 B 5/55, A 61 B5/0478 (Date de dépôt : 8 Juin 2006).

Une licence de brevet a été obtenue en 2010 avec la société Micromed pour la fabrication et la commercialisation de ce capteur EEG-IRM.

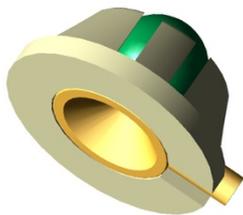


Figure 1 : Vue de profil du capteur EEG compatible et repérable en IRM (en jaune : cupule amagnétique pour le recueil EEG, en vert : bille de gadolinium pour le repérage IRM).

3.1.2 Repérage de capteurs EEG

Avant de réaliser la conception du nouveau capteur EEG-IRM, j'ai réalisé un état de l'art et publié une étude bibliographique des différentes méthodes de repérage tridimensionnel des capteurs EEG en vue de réaliser des localisations de sources électriques cérébrales (Koessler et al., 2007). J'ai ensuite développé en collaboration avec Adnane Benhadid (INSERM U947) un algorithme automatique de repérage spatial et de labellisation de ce nouveau capteur EEG-IRM (appelée ALLES : Automatic Localization and Labeling of EEG Sensors). Cet algorithme utilise directement la séquence IRM 3D anatomique réalisée en clinique (Koessler et al., 2008). Cet algorithme détecte et segmente automatiquement les billes de gadolinium sur les images IRM par seuillage adaptatif puis par une suite d'opérations de morphologies mathématiques, seuls les marqueurs sont conservés dans le volume 3D.

Un maillage convexe Delaunay (Boissonnat and Teillaud, 1986 ; Ernst et al., 1996) est ensuite calculé à partir des points de l'espace 3D pour permettre ensuite la labellisation des capteurs selon la norme du système international 10-10 (Oostenveld et al., 2001). Ce capteur EEG-IRM original, combiné à la méthode ALLES, a été validé chez vingt sujets (sains et épileptiques) via une étude clinique.

Deux types d'études de localisation de sources ont ensuite été menés pour valider la précision du repérage spatial ALLES. L'une sur des potentiels évoqués sensitifs et visuel (10 sujets sains) et l'autre sur des décharges épileptiques intercritiques validées par stéréoelectroencéphalographie (10 patients épileptiques). Pour réaliser ces inclusions, j'ai écrit un projet de recherche sans bénéfice individuel direct et obtenu un accord favorable du comité d'éthique de Lorraine (CPP Est-III 06.01.02, date : 24/01/2006).

Enfin, nous avons développé à partir de l'algorithme ALLES, une méthode de projection corticale des électrodes de surface pour étudier les structures sous-jacentes aux électrodes EEG du système international 10-10. La méthodologie utilisée est originale dans le sens où elle utilise des régions d'intérêt définies automatiquement sur le maillage du cerveau et non des projections purement orthogonales (Okamoto et al., 2005). En lien avec cette méthode, j'ai réalisé une étude avec seize sujets et créé un atlas neuro-anatomique (IRM et atlas de Talairach) de la projection des capteurs de surface du système 10-10 (voir figure 2 ; Koessler et al., 2009). Cette publication est très citée (>350) car elle s'adresse à une communauté scientifique plus large que celle de l'imagerie de sources électriques à savoir les utilisateurs de la stimulation électromagnétique transcrânienne ou encore la spectroscopie proche infrarouge.

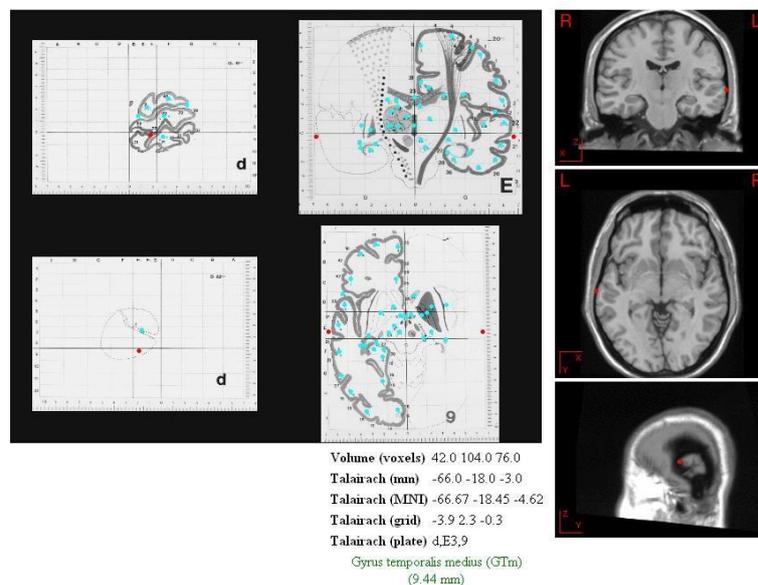


Figure 2 : Projection corticale de l'électrode EEG de scalp T7 (d'après Koessler et al., 2009)

Dans le prolongement de ces travaux, j'ai développé une autre méthode de repérage des capteurs EEG notamment lorsque ceux-ci sont positionnés dans un bonnet. Les objectifs étant toujours de limiter le temps de repérage, de minimiser l'intervention humaine et d'avoir une précision de repérage importante (<5mm). Pour cela, j'ai utilisé un scanner 3D (Handyscan 3D, EXAscan type) qui n'avait jamais été encore testé pour cette application. Ce dispositif permet, grâce à une vision laser stéréoscopique, d'une part de repérer les capteurs EEG et d'autre part de numériser en 3D le massif facial d'un individu (Figure 3).

La précédente recommandation datait de 1998 (Nuwer et al., 1998). Pour cet article, j'ai contribué à faire ajouter quatre nouvelles électrodes EEG dans les régions temporo-basales (FT9/10, T9/10, TP9/10) car notamment mes résultats en détection et localisation de sources épileptiques ont montré très clairement une projection biophysique des sources cérébrales situées dans le lobe temporal sur ces électrodes de surface temporo-basales (Rikir et al., 2014 ; Koessler et al., 2015 ; Abdallah et al., 2017). Deuxièmement, j'ai aussi démontré dans un article scientifique (Koessler et al., 2009) que les électrodes EEG situées sur les lignes 7 et 8 de l'ancien système 10/20 ne couvraient pas totalement le lobe temporal. Une ligne additionnelle plus basse a donc été ajoutée dans ces nouvelles recommandations de 2017 pour augmenter la probabilité d'enregistrer des biomarqueurs électrophysiologiques dans ces régions temporales basses. Une nouvelle nomenclature du système 10/20 a aussi été proposée avec des noms d'électrodes plus cohérents que ceux proposés dans les recommandations antérieures. Les électrodes T4, T6, T3 et T5 deviennent respectivement T8, P8, T7 et P7 (Figure 4).

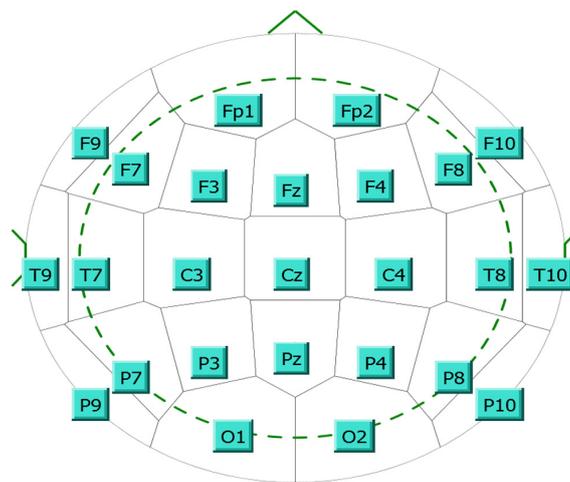


Figure 4 : Nouvelle configuration du système internationale 10/20 avec une meilleure couverture spatiale des régions temporo-basales (d'après Seeck *et al.*, 2017).

3.1.4 Sécurité des patients

La validation de mon activité de recherche en détection et localisation de sources EEG repose sur l'utilisation de signaux EEG intracérébraux. Pour recueillir ces signaux intracérébraux, il est nécessaire d'implanter, en condition stéréotaxique et sous anesthésie générale, des électrodes aiguilles multi-contacts dans le cerveau. Avec mes collègues neurochirurgiens du CHRU de Nancy (Anne-Laure Salado et Sophie Colnat-Coulbois), j'ai participé à une étude rétrospective sur le placement et les critères de risques de l'implantation d'électrodes intracérébrales dans la région insulaire. Cette région insulaire du cerveau est connue pour être difficilement accessible en raison d'un grand nombre d'artères et de vaisseaux sanguins qui y passent (Figure 5).

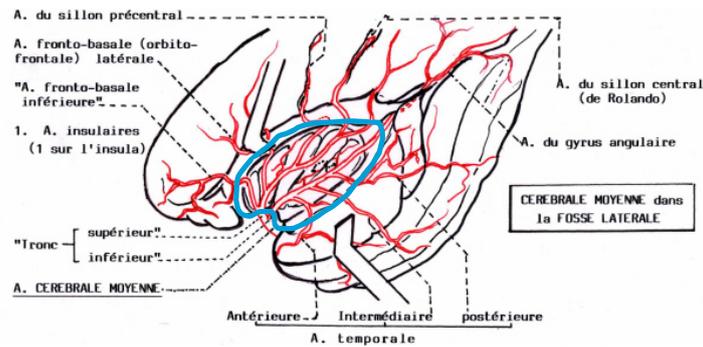


Figure 5 : Vascularisation du cortex insulaire

Malgré ces contraintes vasculaires, le centre de chirurgie de l'épilepsie du CHRU de Nancy réalise fréquemment l'implantation du cortex insulaire avec une, voire même plusieurs, électrodes SEEG implantée de façon oblique et/ou perpendiculaire, chez un même patient. De façon à rapporter notre expérience et transmettre notre savoir-faire, nous avons identifié les patients épileptiques implantés dans le cortex insulaire (n=99). J'ai ensuite localisé et recalé automatiquement dans un atlas IRM l'ensemble des contacts intracérébraux placés dans cette structure en utilisant le logiciel ICEM que j'ai développé avec mes collègues du CRAN et qui permet 1) la détection automatique des électrodes SEEG au scanner et 2) la fusion de ces détections sur l'IRM individuelle du patient. Le but étant de montrer que l'ensemble du cortex insulaire peut être implanté que ce soit dans sa partie antérieure, postérieure, inférieure ou supérieure (Figure 6).

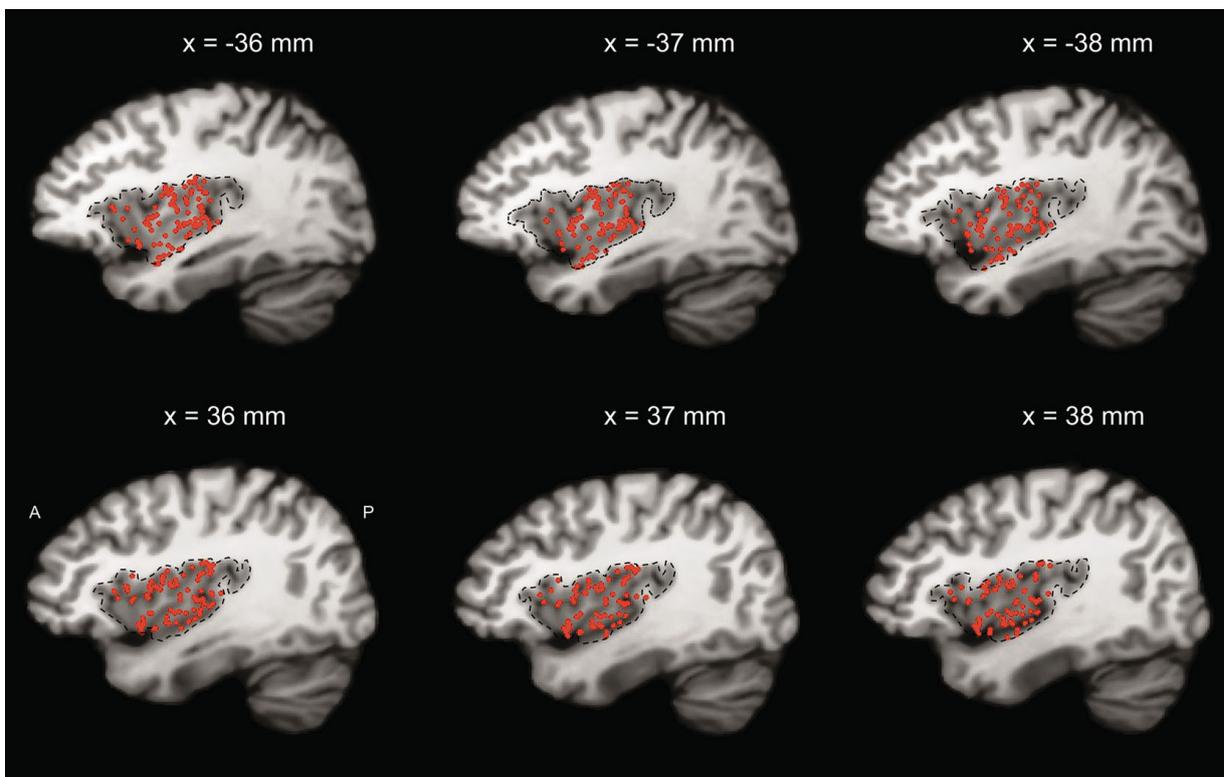


Figure 6 : Coupes sagittales IRM (Modèle anatomique : Colin 27) permettant d'observer en pointillés noir les contours du cortex insulaire et la localisation des contacts SEEG intracérébraux (points rouges) implantés dans cette structure au travers de 108 implantations stéréotaxiques (Salado et al., 2018).

En matière de sécurité pour les patients, aucune morbidité ou mortalité n'a été associée à ces implantations dans le cortex insulaire. Après 1292 électrodes intracérébrales implantées dans cette région, nous avons observé sept cas d'hémorragie dont une seule a nécessité une intervention chirurgicale. Ce chiffre correspond parfaitement aux risques connus (0 à 3,7%) dans la littérature pour le cerveau entier (Dylgjeri et al., 2014 ; De Almeida et al., 2006 ; Guenot et al., 2001 ; Mathon et al., 2015).

Ce travail de recherche a été publié dans un article en revue internationale dont je suis le 2^{ème} auteur (Salado et al. 2018).

Cet article scientifique est l'un des rares à démontrer sur une large cohorte de patients la faisabilité des implantations SEEG sans risques majeurs dans la région insulaire. Cette région cérébrale est souvent impliquée dans les épilepsies pharmaco-résistantes. Cet article devrait permettre à d'autres centres hospitaliers de pratiquer ce type d'implantation oblique ou perpendiculaire. Sur le plan scientifique, le lobe insulaire est aussi extrêmement intéressant à étudier notamment sur la compréhension des mécanismes liés à la douleur ou aux émotions. Pour mes travaux de recherche, cet article est important car il présente aussi très clairement l'ensemble de l'approche SEEG utilisé à Nancy et il montre la grande précision des cibles anatomiques qu'on peut atteindre sans risque de complications.

3.1.5 Enregistrements EEG multi-échelle

Depuis 2011, je travaille sur le développement de techniques instrumentales permettant le recueil simultané de l'activité électrique cérébrale à différentes échelles : du cuir chevelu (EEG de surface), aux neurones (EEG unitaire) en passant par les populations de neurones (EEG intracérébrale ou Stéréo-EEG). La réalisation de ce type d'enregistrement EEG multi-échelle n'est pas triviale car elle nécessite 1) l'utilisation d'appareils d'enregistrements EEG dédiés c'est à dire différents de ceux utilisés en routine clinique et 2) la mise en place de capteurs spécifiques en condition stérile.

Pour développer les enregistrements EEG multi-échelles, j'ai tout d'abord réalisé un état de l'art avec l'étude de brevets industriels (n=50) sur les capteurs du domaine de l'électrophysiologie. A l'issue, j'ai défini un cahier des charges pour le développement de capteurs EEG de surface répondant aux contraintes des enregistrements EEG multi-échelles. Ce cahier des charges, lié au développement de capteurs EEG de surface, comprend des fonctions contraintes telles que : la conservation d'un niveau d'impédance faible et stable pendant 5 jours ; l'absence de contraintes mécaniques autour et sur les électrodes intracérébrales ; un respect des règles d'asepsie et de biocompatibilité ; une mise en place rapide et durable à la surface du cuir chevelu. Ce travail a fait l'objet d'un stage de quatre mois pour deux étudiants de Master 1 en Bioingénierie (Université de Lorraine) que j'ai dirigés. Aucun dispositif commercial ou breveté n'a répondu totalement à l'ensemble de contraintes de mon cahier des charges. J'ai donc choisi d'optimiser l'instrumentation EEG couramment utilisée en clinique. Pour ce faire, j'ai défini en premier lieu un protocole de stérilisation à froid (méthode Sterrad®) des capteurs EEG de surface. Une étude comparative entre les capteurs stérilisés et non stérilisés a été menée chez des sujets sains et épileptiques. Les résultats ont montré une excellente qualité d'enregistrement du signal EEG avec peu de sensibilité aux perturbations électriques environnantes et un niveau d'impédance faible et stable dans le temps. J'ai ensuite défini un protocole de pose des capteurs de surface lors des enregistrements SEEG à la fois sur un plan technique (stérilité) et sur un plan méthodologique

en positionnant les capteurs EEG en fonction des résultats obtenus en EEG haute résolution. Ainsi, la probabilité d'enregistrement des biomarqueurs épileptiques en EEG multi-échelle est nettement améliorée. Cette technique de pose a été étendue aux enregistrements électrocorticographiques via une collaboration internationale avec le centre hospitalier de Freiburg (Allemagne) et la réalisation d'une thèse que j'ai co-dirigé (G. Ramantani).

En 2011, j'ai obtenu avec ma collègue Valérie Louis-Dorr, 143 000 euros (Fonds de l'Université de Lorraine) pour l'achat d'un système EEG à 256 canaux et 2kHz de fréquence d'échantillonnage (Micromed SD LTM 256). J'ai rédigé le cahier des charges pour l'achat de ce système (2^{ème} système de ce type installé en France) et j'ai installé celui-ci dans l'unité d'épileptologie du CHRU de Nancy. A cette date, j'ai inclus plus de 100 patients explorés en EEG multi-échelles avec en moyenne 24 électrodes de scalp. Aucun effet indésirable (infection, rougeur, irritation, ...) n'a été constaté chez les patients. Les signaux EEG de surface enregistrés ont montré une très bonne qualité de signal (pas/peu de bruit électrique à 50 Hz et aucune dérive). La durée d'enregistrement a été en moyenne de 4 jours dont 2 jours avec une très bonne qualité de signaux EEG. Actuellement, seuls quatre centres au niveau international disposent de cette méthodologie d'explorations cérébrales (Montréal, Nancy, Genève et Marseille). Ces données vont permettre de répondre précisément aux questions scientifiques de mon projet de recherche à savoir la détection et la localisation de sources électriques cérébrales.

Dans la poursuite du développement des enregistrements EEG multi-échelles (EEG-SEEG), nous avons décidé en équipe d'ajouter une échelle supplémentaire à nos investigations électrophysiologiques. Cette échelle concerne l'enregistrement de l'activité unitaire de neurone. En 2014, j'ai obtenu avec mon collègue Louis Maillard, 340 000 euros (Fonds de la Région Grand Est) pour l'achat d'un système EEG de surface, profondeur et unitaire à 256 canaux et 30 kHz de fréquence d'échantillonnage. Le projet scientifique central de cet investissement concerne l'étude des bases neuronales de la reconnaissance visuelle (étude REUNIE, N° IDRCB : 2015-A01951-48). J'ai participé à la rédaction du protocole éthique et rédigé le cahier des charges pour l'achat de ce système (seul système de ce type installé en France) et j'ai installé celui-ci dans l'unité d'épileptologie du CHRU de Nancy. Je suis actuellement en charge de l'acquisition de ces signaux EEG multi-échelles du neurone à l'organe. A cette date, j'ai enregistré 20 patients.

Concernant la mise en place des électrodes intracérébrales mixtes micro-macro, j'ai rédigé, en collaboration avec Rodrigo Quiroga et Hernan Rey (Université de Leicester, Royaume Uni), un protocole de pose des microélectrodes de type Behnke-Fried (AD-Tech). J'assiste à toutes les interventions neurochirurgicales lors de l'implantation stéréotaxique des microélectrodes. J'effectue le contrôle qualité des microélectrodes au bloc opératoire avant implantation et j'interagis avec ma collègue neurochirurgienne lors de la pose.

Bullet points :

- Brevet d'invention capteur EEG-IRM
- Repérage spatial automatique et précis des capteurs EEG pour l'imagerie de sources
- Méthode d'implantation SEEG précise et fiable (démonstration avec le cortex insulaire)
- Développement des enregistrements EEG multi-échelle simultané

3.2 Localisation de sources électriques cérébrales et modélisation biophysique : des capteurs aux sources cérébrales

En lien avec mes développements instrumentaux (nouveaux capteurs) et méthodologiques (repérage des capteurs et enregistrements simultanés), je me suis intéressé dès mon doctorat à la localisation non invasive de sources électriques.

Mon premier objectif a été de valider la précision et la fiabilité des localisations de sources avec comme méthode de comparaison et de référence pour l'EEG intracérébrale (SEEG).

D'autres équipes scientifiques proposent de valider les résultats d'imagerie de sources électriques avec une autre méthode de référence à savoir l'utilisation du volume d'exérèse chirurgical. D'un point de vue clinique, le volume d'exérèse présente une très grande importance et pertinence car il conditionne la guérison des patients. Dans l'estimation de la sensibilité (au sens de l'aptitude à donner un résultat positif lorsque l'hypothèse est vérifiée), c'est aussi un choix intéressant car lorsque le patient est guéri après chirurgie, on peut clairement dire que la zone épileptogène a été localisée. Par contre, dans la pratique et pour des raisons chirurgicales, le volume d'exérèse est souvent plus large que la zone épileptogène. En effet, le volume d'exérèse comprend souvent en plus de la zone épileptogène : 1) tout ou une partie de la zone irritative primaire (celle qui génère des biomarqueurs pathologiques), 2) des zones dont on sait que la connectivité anatomique est très grande (éviter la recrudescence de crises) et 3) des zones d'accès chirurgical.

La problématique majeure dans l'utilisation du volume d'exérèse pour valider les méthodes d'imagerie de sources électriques est que la spécificité calculée (au sens de l'aptitude à donner un résultat négatif lorsque l'hypothèse n'est pas vérifiée) se retrouve fortement surestimée. En effet, la spécificité dans ces études est définie comme le ratio de patients qui présentent des localisations de sources en dehors de la zone de résection et qui continuent à présenter des crises épileptiques malgré une chirurgie. En réalité, ces localisations calculées ne sont peut-être pas réellement fausses, surtout si elles sont situées aux abords de la zone d'exérèse. Il y a une probabilité non-négligeable que le volume d'exérèse chirurgical ne soit pas assez large et c'est ce la raison principale pour laquelle les patients ne sont pas guéris. C'est typiquement un cas classique, très bien connue en clinique, de résection partielle.

Un autre inconvénient majeur de l'utilisation du volume d'exérèse est que les auteurs considèrent que toutes les localisations de sources situées dans la zone d'exérèse sont justes alors que comme je l'ai décrit précédemment le volume d'exérèse est systématiquement large c'est-à-dire qu'il comporte à la fois des tissus épileptiques mais aussi sains.

Afin d'exposer ces risques et de montrer la pertinence d'utiliser plutôt la SEEG que la chirurgie comme méthode de référence, nous avons publié un article en revue internationale (Rikir et al., 2017) dont je suis le deuxième auteur.

Avec l'utilisation de la SEEG comme méthode de référence pour valider mes localisations de sources électriques, mes études ont tendance à correctement estimer (voire même sous-estimer un peu) la précision des localisations de sources.

Pour réaliser les comparaisons entre les localisations de sources et la localisation de la zone épileptogène nous avons défini un atlas regroupant des régions d'intérêts (18 par hémisphère cérébral). Ces régions d'intérêts sont couramment utilisées dans la chirurgie des épilepsies pour définir les hypothèses électro-cliniques, le positionnement des électrodes SEEG et les zones d'exérèse chirurgicale.

Les concordances anatomiques entre les deux méthodes de localisations ont été définies de la façon suivante (Figure 7) :

- parfaite si les deux localisations sont identiques (localisation de sources = zone épileptogène en SEEG),
- partielle si les deux localisations entrent dans les cas suivants : i) la localisation de sources est plus grande (c'est-à-dire comprend plus de régions d'intérêts) que la zone épileptogène en SEEG, ii) la localisation de sources est plus petite (c'est-à-dire comprend moins de régions d'intérêts) que la zone épileptogène en SEEG ou iii) la localisation de sources partage quelques régions d'intérêts communes avec la zone épileptogène,
- nulle si les deux localisations ne partagent aucune région d'intérêt en commun.

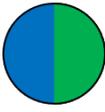
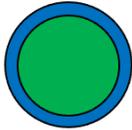
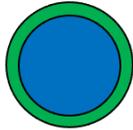
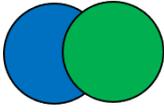
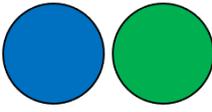
Perfect concordance	Partial concordance			Discordance
64-ch EEG = SEEG EZ	64-ch EEG > SEEG EZ	64-ch EEG < SEEG EZ	64-ch EEG << SEEG EZ	64-ch EEG ≠ SEEG EZ
				

Figure 7 : Méthode de comparaison des résultats de localisation de sources (64-ch EEG ; rond bleu) avec la zone épileptogène définie en SEEG (SEEG EZ ; rond vert).

La sensibilité étant définie comme la probabilité de localiser au moins en partie la zone épileptogène c'est-à-dire le pourcentage de patients avec une concordance parfaite ou partielle.

La spécificité étant définie comme la probabilité de ne pas localiser en dehors de la zone épileptogène c'est-à-dire le pourcentage de patients avec une concordance parfaite ou des localisations purement incluses dans la zone épileptogène.

Sur le plan méthodologique, la localisation de sources électriques cérébrales peut s'appliquer sur deux grands types de biomarqueurs épileptiques enregistrés en EEG de surface :

- les décharges épileptiques intercritiques qui ont une durée courte, un haut rapport signal sur bruit, une dynamique spatio-temporelle faible ou une fréquence d'apparition très importante surtout sur une période de temps prolongée (5 jours en moyenne)
- les décharges épileptiques critiques qui ont une durée longue (plusieurs secondes), un faible rapport signal sur bruit, une haute dynamique spatio-temporelle et une fréquence d'apparition plus rare (généralement dans les épilepsies partielles).

Alors que la localisation de sources électriques cérébrales s'applique de façon générale sur des signaux EEG de surface c'est-à-dire sur des signaux issus d'électrodes positionnées à la surface du cuir chevelu (section 3.2.1), j'ai aussi réalisé de façon très originale des localisations de sources sur des signaux EEG intracérébraux c'est-à-dire des signaux issus d'électrodes intracérébrales multi-contacts (section 3.2.2).

Enfin, puisque la localisation de sources repose sur des modèles biophysiques, je me suis intéressé à la modélisation de la propagation des courants électriques dans les milieux

biologiques constitutifs de la tête et notamment à la mesure des conductivités électriques des tissus (section 3.2.3).

3.2.1 Localisation de sources à partir de signaux EEG de surface

Dans cette section, je présenterai d'abord mes travaux sur les décharges intercritiques puis sur celles critiques.

a) Décharges intercritiques :

Le premier travail a consisté en l'étude d'un cas unique qui présentait une épilepsie partielle pharmaco-résistante ainsi qu'une vaste lésion cérébrale, visible à l'IRM (schizencéphalie), au niveau de la région temporo-occipitale. Dans ce type de situation, la complexité réside dans la définition du lien qui peut exister entre la lésion cérébrale et la zone épileptogène qui génère les crises. Dans notre situation précise, réaliser une intervention chirurgicale sur toute la lésion était impossible en raison de son étendue et surtout des régions fonctionnelles à proximité de la lésion (aires visuelles). Une stéréoelectroencéphalographie a donc été programmée afin 1) de délimiter les contours de la zone épileptogène, 2) d'établir les liens entre la lésion anatomique et la zone épileptogène et 3) de délimiter les aires fonctionnelles au sein de la lésion et dans les zones adjacentes.

En amont de cette SEEG, j'ai réalisé un examen d'EEG HR et effectué des localisations de sources sur les décharges intercritiques (pointes et polypointes ondes) enregistrées. Dans cette étude publiée, j'ai montré que les localisations de sources (que ce soit avec des modèles de sources uniques ou distribuées) étaient situées dans la partie antérieure du lobe temporal pour les pointes et la partie basale et latérale du lobe temporal (à proximité de la berge de la schizencéphalie) pour les polypointes-ondes. La SEEG effectuée a posteriori de ces analyses a montré le même pattern de décharges intercritiques et précritiques (pointes et polypointes) et les mêmes localisations de générateurs à savoir la partie antérieure, basale et latérale du lobe temporal mais aussi la partie temporale interne. Cette patiente a pu opérée et guérie (Engel I) grâce à une intervention chirurgicale de la partie antérieure et interne du lobe temporal tout en préservant les aires visuelles postérieures.

Cette étude de cas a permis de montrer que les localisations non-invasives de sources étaient utiles pour localiser les zones responsables de décharges épileptiques intercritiques au sein d'une vaste lésion cérébrale. Cette étude a aussi montré le potentiel important de cette méthode de localisation non invasive en donnant des cibles anatomiques d'intérêts pour l'examen SEEG.

Ce travail a fait l'objet d'un article en revue internationale dont je suis deuxième auteur (Maillard et al., 2009).

J'ai ensuite coordonné une étude avec C. Abdallah (étudiante, Master 2) pour définir la précision de cette méthode de localisation de sources au sein d'une population large de patients (n=74 patients) puis au sein de sous-groupes définis sur la base de critères utilisés en clinique : a) localisation lobaire de la zone épileptogène, b) présence ou non d'une lésion à l'IRM, c) étiologie de la lésion et d) profondeur de la zone épileptogène.

Cette analyse en sous-groupe est le fruit de mon expérience car j'ai observé des résultats plus ou moins en précis de localisations de sources en fonction des patients inclus.

Avant ce travail de recherche, la précision globale de la localisation non invasive de sources électriques et les critères d'inclusion des patients pour cette méthode étaient mal connus car

les études publiées dans la littérature étaient exclusivement rétrospectives et comprenaient 1) des cohortes faibles ou d'hétérogènes et/ou 2) des méthodologies d'imageries de sources électriques non optimales (faible nombre d'électrodes EEG, modèles standardisés de tête, algorithme unique de résolution de problème inverse).

Grâce aux 74 patients inclus de façon prospective (Étude multicentrique : Nancy, Reims, Marseille ; Protocole Hospitalier de Recherche Clinique 17-05 dont j'étais le chef de projet) et à une méthodologie robuste (64 électrodes EEG, modèles de tête personnalisés, différents algorithmes de sources utilisés, comparaison avec la SEEG comme méthode de référence), nous avons montré les résultats suivants :

Pour la cohorte entière :

- 18% de concordance parfaite entre les résultats de localisation de sources et la SEEG, 67% de concordance partielle et 15% de discordance. Pour information, les localisations obtenues sur la base des simples hypothèses électro-cliniques ne donnent que 9% de concordance parfaite avec la SEEG.
- Les méthodes de localisation qui ont été le plus souvent retenues lors de notre expertise sont l'algorithme MUSIC basée sur l'ICA (77%), les dipôles équivalents (71,6%) et sLORETA, modèle de sources distribuées (62,2%)

Pour les sous-groupes :

Concordance analysis in the different epilepsy subgroups (N = 74).

	Fully concordant (n = 13)	Partly concordant (n = 50)			Discordant (n = 11)
		ESI > EZ (n = 12)	ESI < EZ (n = 9)	ESI > < EZ (n = 29)	
Epilepsy types					
TLE (n = 38)	11%	24%	10%	45%	10%
FLE (n = 13)	46%	23%	8%	8%	15%
PE (n = 10)	20%	0%	20%	40%	20%
OIE (n = 4)	0%	0%	0%	25%	75%
MFE (n = 9)	11%	0%	22%	67%	0%
Presence of a MRI lesion					
Negative MRI (n = 22)	36%	14%	18%	27%	5%
Positive MRI (n = 52)	10%	17%	10%	44%	19%
Aetiology					
MCD (n = 41)	27%	15%	12%	34%	12%
Other (n = 33)	6%	18%	12%	45%	19%
Depth of the EZ					
M (n = 27)	7%	26%	7%	45%	15%
L (n = 13)	31%	31%	0%	7%	31%
ML (n = 34)	21%	3%	21%	46%	9%
Surgery					
Operated patients (n = 44)	69%	56%			64%
Engel I	100%	68%			57%

TLE, temporal lobe epilepsy; FLE, frontal lobe epilepsy; PE, posterior epilepsy; MFE, multifocal epilepsy; OIE, operculo-insular epilepsy; MCD, malformation of cortical development; M, medial; ML, medio-lateral; L, lateral; EZ, epileptogenic zone.; ESI, electrical source imaging.

Pour les épilepsies du lobe frontal, la concordance parfaite entre les localisations de sources (ESI dans le tableau pour Electrical Source Imaging) et la SEEG est statistiquement significative par comparaison avec les autres localisations lobaires : temporales, postérieures, operculo-insulaires et multifocales (respectivement 46% versus 11%, 20%, 0% ; 11% ; p = 0,05). Il en est de même pour : i) la présence d'une lésion IRM versus l'absence de lésion visible (36% vs 10% ; p = 0,01), ii) la présence d'une malformation corticale versus la présence d'autres types de lésion (27% vs 6% ; p = 0,03) (Figure 8). La profondeur de la zone épileptogène ne montre pas de différences statistiquement significatives.

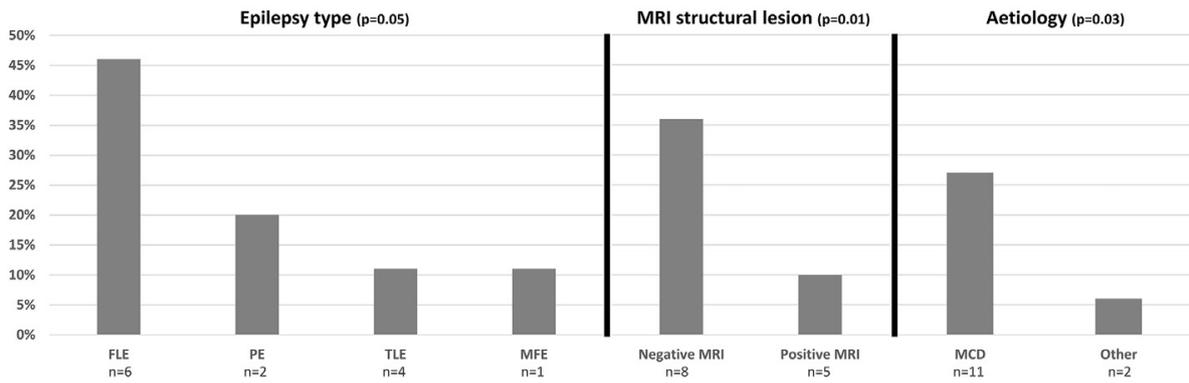


Figure 8 : Pourcentages de concordances anatomiques parfaites entre l'imagerie de sources électriques intercritiques et la SEEG en fonction de différents sous-groupes.

De manière à montrer l'intérêt de la méthode d'imagerie de sources électriques non invasive, je présenterai ici un cas clinique analysé lors de cette étude prospective. Il s'agit d'un patient qui souffre d'une épilepsie pharmaco-résistante du lobe frontal. Il ne présente pas de lésion à l'IRM. Les hypothèses électro-cliniques sont nombreuses avec 4 zones cérébrales suspectées (insulo-operculaire (OI), zone prémotrice (Prem), zone préfrontale ventro-latérale (VL Pref) ou la zone préfrontale dorso-latérale (DL Pref).

L'imagerie de sources électriques identifie une seule zone de façon systématique : la zone préfrontale dorso-latérale. Cette zone sera confirmée par la SEEG comme étant la zone épileptogène (Figure 9).

Outre la concordance parfaite, on peut noter aussi que la localisation de sources permet de restreindre le nombre de régions cérébrales d'intérêt identifiées initialement par les hypothèses électro-cliniques. L'intégration de l'imagerie de sources électriques (ISE) dans le diagnostic pré-chirurgical pourrait donc, à terme, définir plus précisément les zones à explorer en SEEG et limiter le nombre d'électrodes intracérébrales à implanter.

En conclusion, cette étude prospective avec une large cohorte a permis de montrer que :

- Globalement l'ISE est une méthode précise pour localiser la zone épileptogène et qu'elle a donc toute sa place dans le bilan pré-chirurgical des épilepsies partielles pharmaco-résistantes
- Les meilleurs candidats à l'imagerie non-invasive de sources électriques sont les sujets atteints du lobe frontal, ceux sans lésion à l'IRM et ceux qui présentent des malformations corticales liées au développement. Ceci devrait améliorer le suivi des patients et l'accès aux soins.

Ce travail a fait l'objet d'un article en revue internationale dont je suis le dernier auteur (Abdallah et al., 2017).

Les études de localisation de sources intercritiques présentées ci-dessus et en lien avec le PHRC 17-05 servent actuellement de références bibliographiques à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour la demande d'un nouvel avis de remboursement par l'Assurance maladie (Note de cadrage, « Méthodes préopératoires de localisation de sources dans l'épilepsie focal et pharmaco-résistante, Août 2019).

Autre étude intercritique : « Reading epilepsy from the dominant temporo-occipital region », Gavaret M, Guedj E, Koessler L et al., 2010

b) Décharges critiques :

Initialement, mes activités de recherche ont surtout concerné l'étude des relations entre la zone irritative à l'origine des décharges épileptiques intercritiques et la zone lésionnelle anatomique. Puis, lors mon post-doctorat dans l'unité INSERM UMR 751 de Marseille, j'ai travaillé sur l'imagerie de sources électriques de la zone épileptogène. J'ai comparé rétrospectivement les localisations de sources obtenues sur différents patterns de décharges critiques (pointes critiques, activités rythmiques, activités bruitées et décharges rapides de bas voltage) avec les résultats des investigations intracérébrales réalisées de façon non simultanée à l'EEG.

Dans le cadre de cette recherche, j'ai utilisé différents types de modèles de sources à savoir les dipôles équivalents (Scherg et al., 1990) du type i) dipôle instantané qui permettent d'accéder à la localisation et l'orientation du dipôle unique sur la fenêtre temporelle d'analyse et du type ii) dipôle spatio-temporel qui calcule tous les paramètres (amplitude, localisation, direction, sens) à chaque instant temporel. J'ai aussi étudié chacun des patterns avec l'algorithme de scanning 3D MUSIC (Multiple Signal Classification, Mosher et al., 1999) qui ne fait aucun a priori sur les sources et qui décompose les signaux multidimensionnels en vecteurs et valeurs propres pour localiser les dipôles qui expliquent 95% de la puissance du signal sur la fenêtre temporelle d'analyse. Enfin, j'ai exploité des modèles de sources distribuées (sans contrainte anatomique) basés d'une part sur les algorithmes LORETA (Pascual-Marqui et al., 1994) qui sélectionne les sources qui minimisent le niveau d'énergie

globale (norme L2) avec une distribution spatiale étendue et d'autre part sur l'algorithme sLORETA (Pascual-Marqui et al., 2002) qui fournit une carte statistique des sources avec comme hypothèse que le bruit de fond présent dans les données est la principale source d'incertitudes et d'erreurs.

Les signaux critiques étant fréquemment soumis à des artefacts physiologiques (oculaire, musculaire, mouvement, cardiaque, ...) et environnementaux (secteur notamment), j'ai prétraité ces signaux par filtrage (Lantz et al., 1999), correction de ligne de base et analyse en composante principale pour éliminer les artefacts (Ille et al., 2002).

J'ai montré par cette étude que la localisation de la zone épileptogène était plus congruente avec les modèles dipolaires quel que soit le type de décharges électriques critiques analysées (9/10 pour les modèles dipolaires, 7/10 pour MUSIC et LORETA et 5/10 pour sLORETA). Quatre patients sur dix ont montré une parfaite concordance anatomique entre les localisations de sources critiques et la zone épileptogène définie en SEEG. J'ai également pu définir grâce à cette étude les caractéristiques optimales du signal EEG qui autorisent les meilleures localisations de sources : fenêtre courte d'analyse, haut rapport signal sur bruit et bande fréquentielle restreinte. Enfin, j'ai démontré que le pattern de la décharge critique en EEG de surface était un critère très important dans la localisation de sources. En effet, une très bonne concordance anatomique avec la zone épileptogène est obtenue pour les pointes et les décharges rapides tandis que pour les décharges rythmiques plus lentes, la concordance anatomique est plutôt liée à la zone de propagation des crises. La figure 10 illustre ces relations complexes qui existent entre les signaux de surface (décharge rythmique lente) et la SEEG (décharge rapide suivie d'une décharge rythmique lente). On constate chez ce patient que cette activité rythmique observée en EEG surface résulte du mélange de signaux issus de plusieurs sources cérébrales (enregistrées sur les contacts A, B, C, TP, T, OP, OT externes) et qu'elle arrive tardivement après le début de la crise (20 sec).

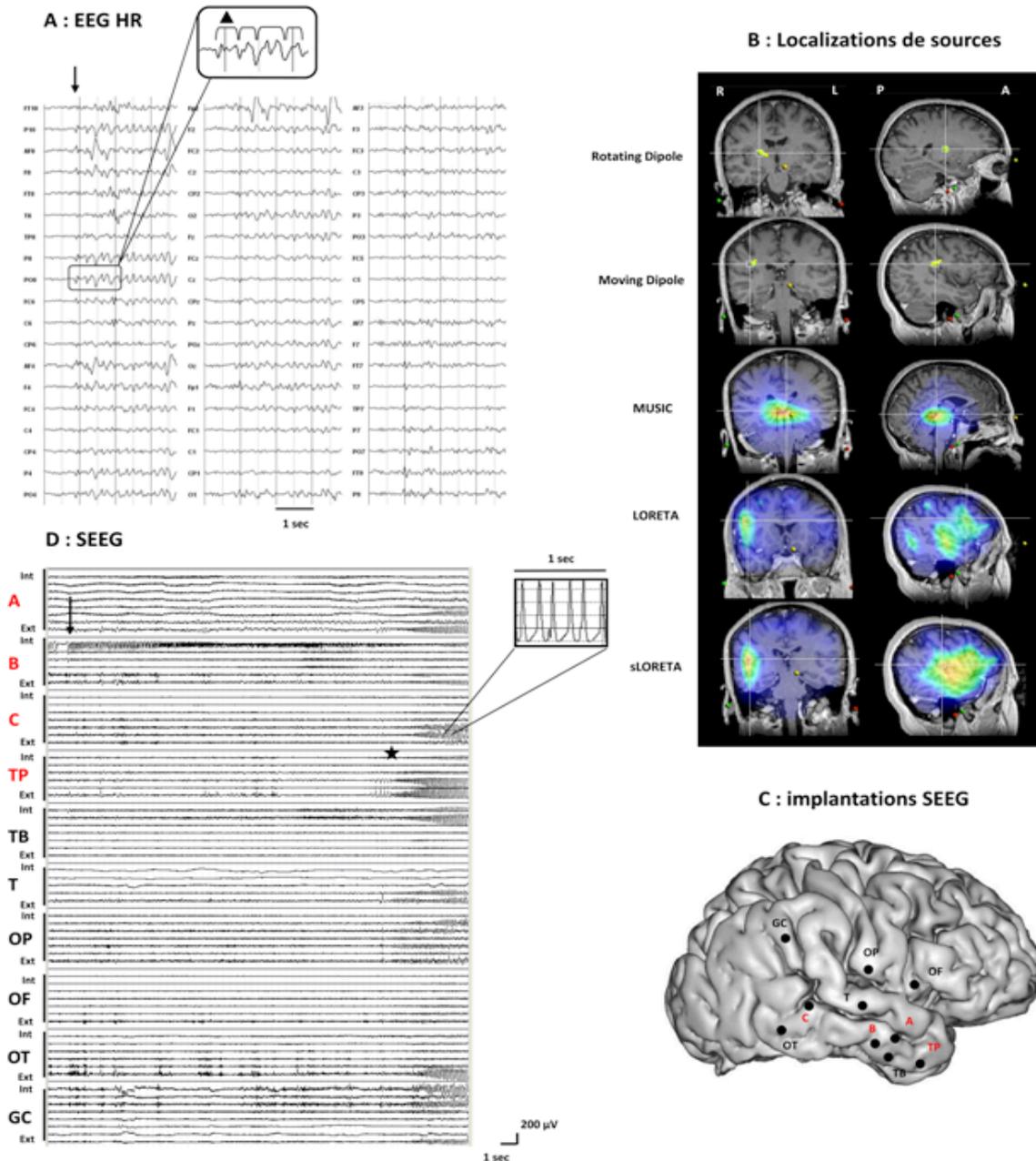


Figure 10 : Enregistrements non simultanés d'une crise en EEG de surface (A) et en EEG de profondeur (SEEG) (B). La sémiologie de la crise est identique pour les deux crises. On observe sur les signaux de surface l'émergence d'une activité rythmique (notée par un triangle noir) dans la région parieto-occipitale droite (P8, PO8). Sur les signaux de profondeur, on observe la survenue d'une décharge rapide (notée par une flèche) puis l'arrivée d'une décharge rythmique (notée par une étoile) de fréquence identique (4-5 Hz) à celle observée en surface. Les localisations de sources obtenues avec différents algorithmes de localisation sont concordantes avec la zone de propagation de la crise (région temporale latérale et péri-sylvienne droite) mais pas avec la zone épileptogène (hippocampique, B int) (Koessler et al., 2010).

Cet article a fait l'objet d'une citation dans un article de review dans Nature (Kaiboriboon et al., 2012) avec notamment une mention sur les recommandations méthodologiques que j'ai faites concernant la fenêtre temporelle d'analyse des signaux.

Sur une cohorte plus large (n=54 patients) et cette fois-ci de façon prospective (PHRC 17-05, 2009), j'ai supervisé en 2019 les travaux d'Estelle Rikir sur une étude de localisation de sources sur des décharges critiques avec toujours une validation basée sur la SEEG. La cohorte de patients étant similaire à notre étude publiée par Abdallah et al., 2017, nous avons aussi comparé, de façon très originale, les résultats de localisation de sources critiques avec celles intercritiques. Les objectifs étant 1) de comparer la sensibilité et la spécificité des localisations de sources critiques et intercritiques et 2) de définir les meilleurs critères d'inclusion des patients pour obtenir une localisation très précise des sources critiques.

L'analyse comparative des résultats s'est effectuée selon le schéma ci-dessous :

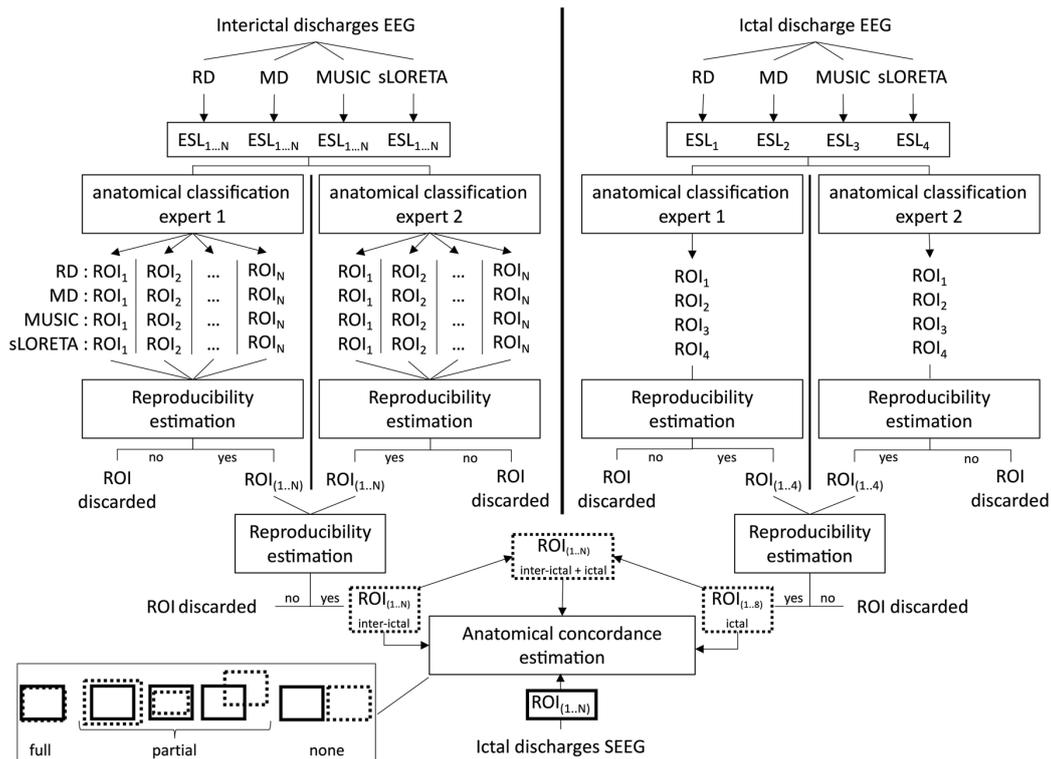


Figure 11 : Étapes successives de l'analyse des décharges intercritiques et critiques en imagerie de sources électriques avec validation SEEG (d'après Rikir et al., 2020)

Au total 78 patients ont été inclus dans cette étude et 54 crises ont été analysés selon nos critères d'inclusion.

Au niveau des localisations de sources critiques, nous avons observé une concordance parfaite dans 12 cas (21%), une concordance partielle dans 30 cas (54%) et une discordance dans 14 cas (25%). Au niveau des localisations de sources intercritiques, nous avons observé une concordance parfaite dans 10 cas (18%), une concordance partielle dans 37 cas (66%) et une discordance dans 9 cas (16%).

Les résultats obtenus montrent en intercritique et en critique respectivement des sensibilités de 84% et 75% et des spécificités de 38% et 50%. Ces différences ne sont pas statistiquement significatives. Une analyse multivariée (GLM test) montre une interdépendance des résultats critiques et intercritiques ($p < 0.001$).

Concernant la sensibilité, les résultats en période critique n'ont jamais été supérieurs à ceux obtenus en phase intercritique.

Concernant la spécificité, les résultats en période critique ont été supérieurs à ceux en période intercritique dans les cas suivants : présence d'une malformation corticale du développement (MCD) (60% versus 43%) et dans les IRM positives (c'est-à-dire la présence d'une lésion visible en IRM) (49% versus 30%). Au sein des résultats de localisation de sources obtenus en période critique, nous avons observé une spécificité plus haute pour l'analyse des pointes critiques (59%) et des décharges rythmiques rapides (>13Hz) (50%) par rapport aux décharges rythmiques lentes (<13Hz) (37%) et pour les patients présentant une MCD (60%) par rapport à ceux qui présentent d'autres étiologies.

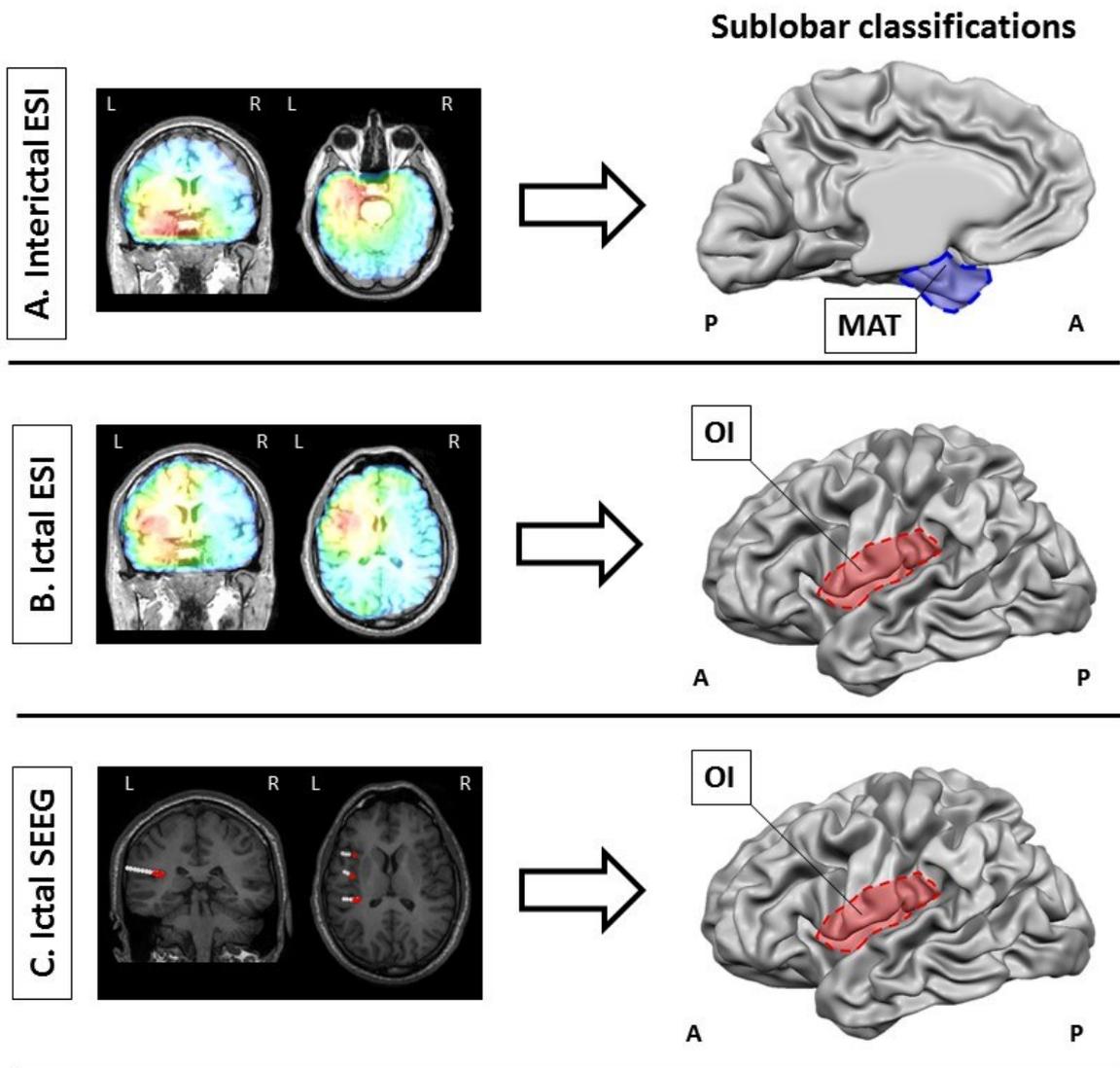


Figure 12 : Cas d'un patient qui présente une concordance parfaite entre l'imagerie de sources électriques critiques et les résultats obtenus en SEEG mais qui présente une discordance avec l'imagerie de sources intercritiques.

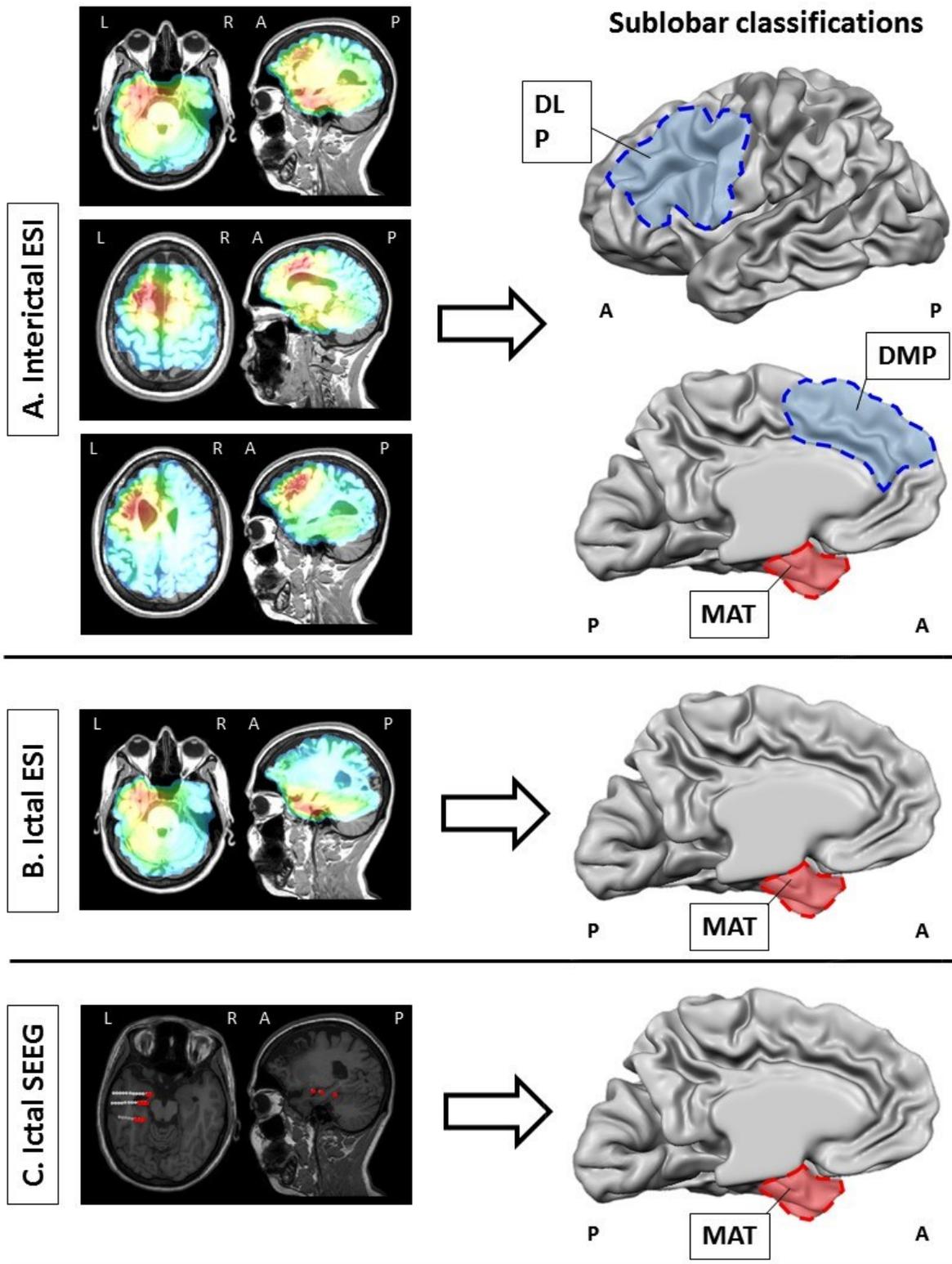


Figure 13 : Cas d'un patient qui présente une concordance parfaite entre l'imagerie de sources électriques critiques et les résultats obtenus en SEEG et qui présente une discordance partielle avec l'imagerie de sources intercritiques.

Au final, cette étude montre que l'analyse des localisations de sources critiques et intercritiques est complémentaire. Les localisations sont plus sensibles lorsqu'on analyse les décharges intercritiques et plus spécifiques lorsqu'on analyse celles critiques.

L'analyse des décharges doit se faire distinctement mais la synthèse conjointe des résultats apportera la meilleure sensibilité et spécificité.

Concernant les critères d'inclusion des patients pour les études de localisation de sources critiques, nous avons montré que ce sont les meilleurs candidats sont les patients qui présentent des décharges rythmiques rapides (>13Hz) ou des pointes critiques et ceux qui ont soit une lésion visible à l'IRM ou une malformation du développement cortical (MCD).

Que ce soit dans les études de localisation de sources intercritiques ou critiques, nous avons montré l'importance de réaliser des études de localisations de sources chez les patients présentant des lésions cérébrales (visibles ou non à l'IRM). Ces types d'épilepsie partielles pharmaco-résistantes sont considérés comme des maladies rares selon le Ministère de la Santé. L'unité d'épileptologie du CHRU de Nancy avec laquelle je travaille est devenu en 2017 un centre national de référence pour les maladies rares (CRM). Cette reconnaissance repose notamment sur les résultats présentés dans ce chapitre.

L'étude des relations entre les zones lésionnelle, irritative et épileptogène n'est pas récente. Ce sont surtout les études basées sur les enregistrements EEG intracérébraux qui ont permis de démontrer la complexité de l'organisation de ces zones (notamment en réseaux) (Chauvel et al., 2001). Dans ce chapitre, je démontre que la localisation non-invasive de sources électriques contribuent aussi à étudier et à appréhender cette complexité.

3.2.2 Localisation de sources à partir de signaux EEG intracérébraux

La SEEG, utilisée comme méthode de référence pour valider l'imagerie de sources électriques, est efficace à condition que l'implantation des électrodes intracérébrales ciblent parfaitement la zone épileptogène. Il peut arriver dans certaines situations, notamment lorsque les hypothèses électrocliniques de départ sont mal formulées, que les électrodes intracérébrales ne sont pas correctement positionnées. Étant donné l'analyse visuelle réalisée de façon en mode bipolaire, c'est-à-dire que l'amplitude de chaque contact est soustraite à l'amplitude du contact voisin sur une même électrode, une source même située à quelques centimètres de l'électrode SEEG ne peut être capté. Pour essayer de pallier ce genre d'échec d'implantation SEEG, nous avons décidé d'implémenter et de tester la méthode de localisation de sources sur les signaux SEEG en les utilisant cette fois en montage référentiel.

Cette implémentation pose trois problèmes majeurs :

- A. Les signaux SEEG sont référencés par rapport à une référence électrique non nulle (souvent un contact d'une électrode SEEG située dans la matière blanche ou une électrode de surface comme FpZ). A la différence des signaux EEG de surface qui repose sur l'utilisation de capteurs placés uniformément à la surface de la tête, les capteurs SEEG sont regroupés dans des zones d'intérêts et répartis de façon non uniforme. En EEG de surface, lorsque des localisations de sources sont effectués une référence moyenne dite de Wilson peut être calculée afin d'avoir une référence proche de 0 et ainsi pouvoir réaliser une localisation de source fiable. Avec l'EEG intracérébral, une référence moyenne ne peut pas être calculée car les capteurs ne sont pas équirépartis sur toute la surface de la tête.

La moyenne des signaux ne peut pas être considérée comme nulle à un instant donné. En clinique, les signaux sont interprétés de façon bipolaire ce qui élimine ce biais.

- B. Les sources et les capteurs étant situés dans le milieu cérébral, quel modèle optimal de milieu de propagation faut-il choisir ? La logique voudrait qu'un modèle de milieu homogène, infini et isotrope soit suffisant pour obtenir des localisations précises de source. Ceci n'a jamais été démontré et il existe beaucoup d'autres modèles qui mettraient d'être testés (sphérique, réalistes avec éléments frontières ou finis, ... etc.).
- C. Les capteurs SEEG ne sont pas disposés de façon homogène dans tout le cerveau ce qui induit un biais d'échantillonnage spatiale et donc un biais pour la localisation de sources cérébrales. Il a été montré en EEG de surface que la disposition homogène avec un grand nombre de capteurs est la configuration la plus optimale pour obtenir des localisations de sources précises (Michel et al., 2004).

Pour aborder le premier problème majeur concernant le référencement des signaux, j'ai travaillé, en collaboration avec l'université Leuven (Belgique), sur des méthodes de débruitage de signaux afin d'estimer puis extraire le potentiel issu de la référence à l'ensemble des données SEEG. L'objectif au final étant d'obtenir une référence « zéro ». Pour cela une méthode de séparation semi-aveugle de sources (sBSS : semi blind source separation method) a été développée (Madhu et al., 2013). Des signaux simulés (avec différents niveaux de bruits ajoutés sur la référence) et des signaux réels ont été utilisés pour comparer les résultats de notre méthode avec ceux issus d'une méthode « pure » de séparation (totalement) aveugle de sources (BSS : blind source separation ; plus précisément FastICA) et avec les données théoriques de départ où la matrice de mélange est connue (méthode A).

Voici les résultats obtenus sur des signaux simulés (Figure 13) :

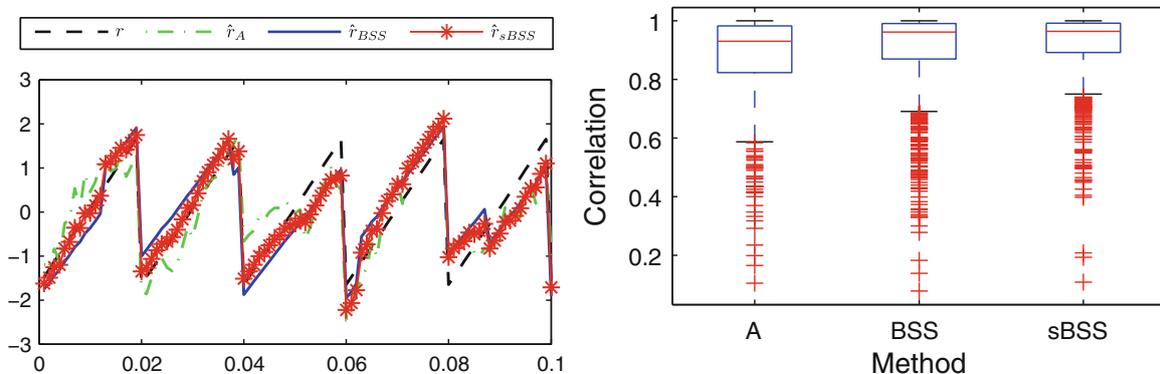
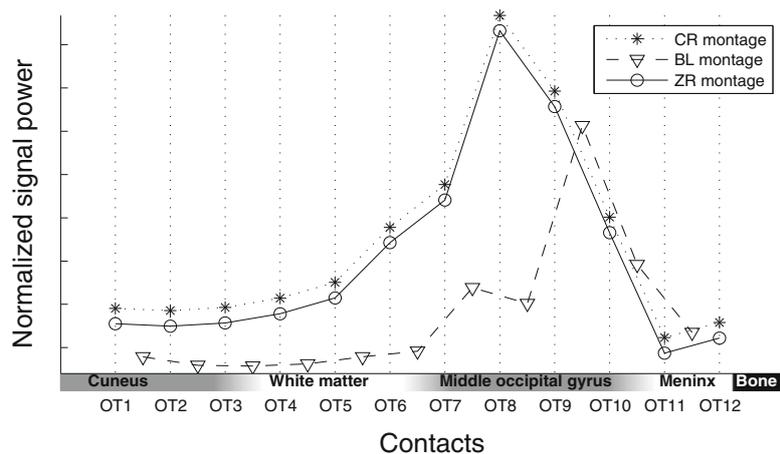
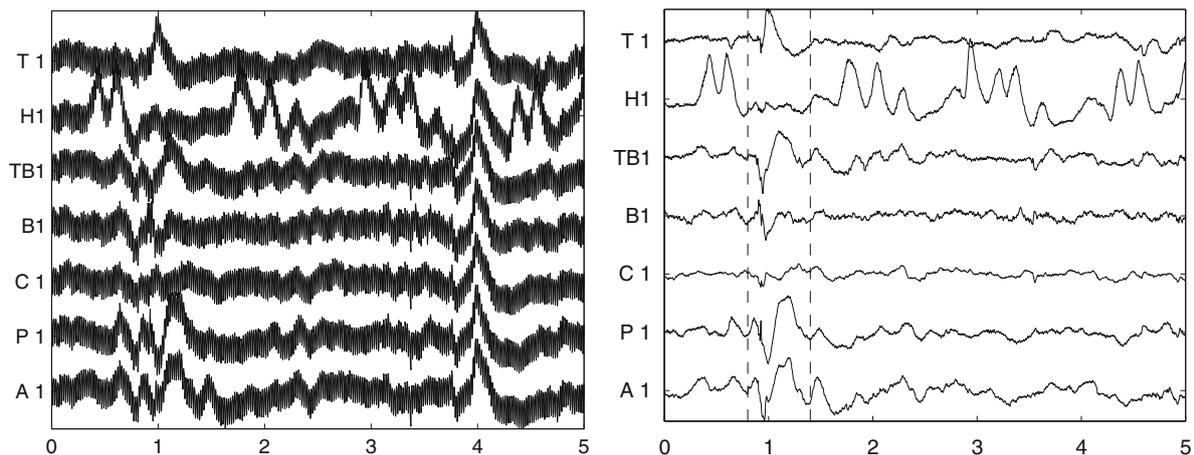


Figure 13 : (à gauche) Signal de référence original (r , ligne noire pointillée) et estimée en utilisant les différentes approches méthodologiques avec quand on connaît la matrice A , qu'on utilise BSS (ligne rouge) et sBSS (ligne bleue). (à droite) Les coefficients de corrélations sont de 0,83 avec la méthode A, 0,89 pour BSS et 0,91 pour notre méthode sBSS. (à droite) Après la réalisation de 1 000 simulations différentes, les résultats sont du même ordre avec 0,88 +/- 0,14 pour la méthode A, 0,90 +/- 0,14 pour BSS et 0,92 +/- 0,11 pour sBSS (Figure xx).

Visuellement, voici quelques exemples de reconstructions sur des données réelles :



Dans la figure ci-dessus est représentée la puissance normalisée du signal SEEG sur les différents contacts d'une électrode occipito-temporale (appelée OT) selon le montage d'acquisition (CR montage), le montage bipolaire clinique (BL montage) et notre montage re-référencé avec une référence nulle (ZR montage). On observe que la puissance est légèrement plus faible (débruitage) avec notre méthode mais elle suit parfaitement la même distribution spatiale sur les canaux (de OT1 à OT12).



Sur des données réelles enregistrées chez un patient, voici ci-dessus le signal d'acquisition en montage référentiel commun (à gauche) et le signal re-référencé (à droite). Outre le bruit environnemental (50Hz) qui a été supprimé dans le nouveau montage à droite, on peut constater que l'artefact de référence enregistré à la 4^{ème} seconde a été supprimé.

Les corrélations entre signaux sont extrêmement fortes entre tous les canaux dans le montage référentiel commun ($\rho > 0,8$), ce qui rend impossible la discrimination de biomarqueurs et donc l'interprétation clinique, alors qu'avec notre nouveau montage, les corrélations montrent des liens forts entre TB1 et A1 ($\rho = 0,84$), P1 et A1 ($\rho = 0,80$) ou TB1 et P1 ($\rho = 0,69$). Pour les autres canaux, la corrélation chute ensuite fortement ($\rho \leq 0,46$).

Par ce premier travail (Madhu et al., 2012), nous avons réussi à lever le premier verrou méthodologique qui consistait à avoir des signaux bruts SEEG non biaisés par la référence pour réaliser des localisations de sources optimales.

Dans un second temps, pour aborder les problèmes B (modèles biophysiques) et C (répartition des capteurs), nous avons implémenté et testé la méthode de localisation de sources sur les signaux SEEG en utilisant trois types de sources électriques différents :

- 1) l'exploitation de simulations numériques et de signaux SEEG simulés,
- 2) l'exploitation de stimulations électriques intracérébrales in-vivo réalisées en clinique chez des sujets épileptiques et qui présentent l'avantage d'être des sources déterministes puisque la localisation et l'intensité de celles-ci sont fixées par le médecin
- 3) l'exploitation de sources épileptiques enregistrées in-vivo chez un patient épileptique.

Nous avons étudié dans un premier temps l'influence 1) des modèles de milieux biophysiques de propagation des courants EEG (milieu homogène infini, à une sphère homogène et à éléments finis) et 2) du choix des électrodes intracérébrales c'est-à-dire l'utilisation de toutes les électrodes, uniquement celles ipsilatérales ou uniquement celles contralatérales à la position de sources électriques.

Nous avons montré que les modèles de milieux homogènes à une sphère donnaient les localisations de sources les plus précises (inférieur à 10mm).

Nous avons montré que si la latéralisation de sources recherchées était connue alors il était possible d'utiliser uniquement les électrodes intracérébrales ipsilatérales à ces sources avec une précision de 5mm. Pour les sources cérébrales non latéralisées, la précision décroît à 10mm et nécessitent l'utilisation de toutes les électrodes intracérébrales (ipsilatérales et contralatérales). Et enfin, nous avons montré chez un patient épileptique avec 10 électrodes SEEG implantées dans l'hémisphère cérébral droit et 4 dans le gauche, que les localisations de sources (issues du moyennage de 20 décharges épileptiques) étaient très précises (< 5mm) par comparaison avec le lieu précis où les décharges épileptiques intercritiques avaient été enregistrés en SEEG et que la concordance anatomique de la localisation de sources (en l'occurrence une source située dans l'opercule central droit) était totalement concordante avec le type d'épilepsie de ce patient (Figure 14).

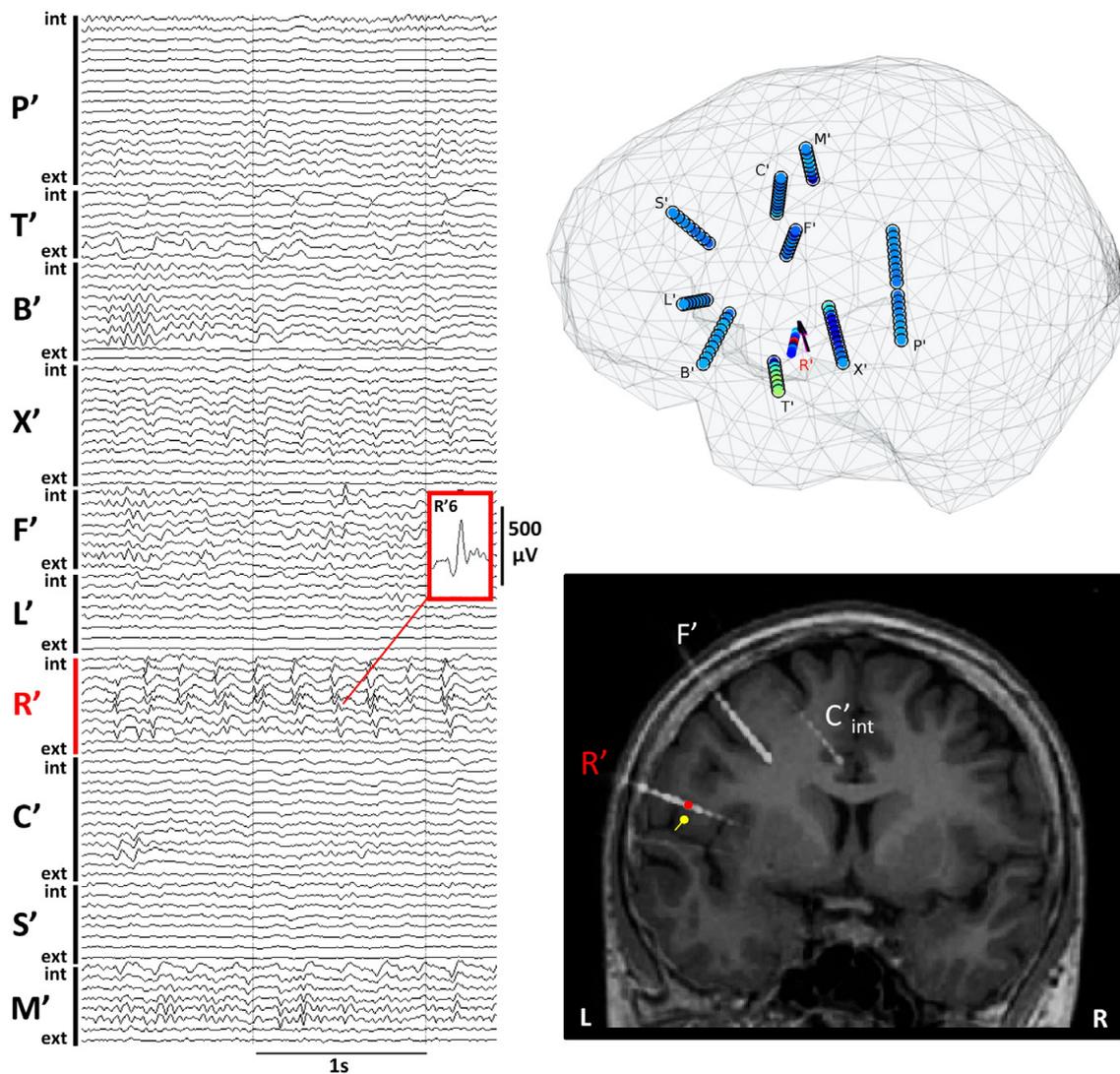


Figure 14 : Localisation de sources cérébrales réalisée sur des signaux SEEG.

Les décharges épileptiques sont enregistrées sur les contacts moyens de l'électrodes R' (opercule pariétale) et tous les signaux ont été moyennés ($n=20$ points identiques) pour la localisation de sources. Nous avons retiré volontairement l'électrode R' dans le processus de localisation de sources pour simuler un échec d'implantation SEEG. La localisation de sources obtenue (dipôle en jaune sur l'IRM) est très précise puisqu'elle se situe à 4,6 mm du contact SEEG qui a enregistré la source (en rouge sur l'IRM).

La fiabilité des localisations de sources (Goodness of fit) a été estimée à 72% en utilisant un modèle de milieu homogène infini et à 74% pour un milieu à une sphère. Dans les meilleures conditions de mise en œuvre de l'ISE intracérébrale (milieu homogène infini avec utilisation de toutes électrodes), la précision a été mesurée à 1,2 mm et la fiabilité (GOF) à 77% chez ce sujet épileptique.

Cette étude que j'ai co-encadré (Caune *et al.*, 2014) apporte une nouvelle voie d'exploration des enregistrements EEG intracérébraux. L'ISE intracérébral, qui utilise les signaux SEEG en montage monopolaire (champs lointains) avec une référence électrique nulle, ouvre donc une nouvelle voie d'exploration de la SEEG puisqu'elle peut permettre la localisation de sources cérébrales situées à distance des électrodes intracérébrales. A terme, cette méthode pourrait permettre d'éviter les échecs diagnostiques de la SEEG.

Enfin, dans un troisième temps et dans la continuité des travaux réalisés ci-dessus, j'ai participé aux développements et à la validation d'approches bayésiennes pour résoudre le problème inverse en SEEG c'est-à-dire localiser précisément les sources cérébrales à l'origine de signaux recueillis sur les capteurs intracérébraux SEEG. Les approches bayésiennes ont la particularité de pouvoir fournir des solutions distribuées spatialement au problème inverse. Nous avons donc implémenté un nouvel algorithme de localisation nommé Variational Bayes for Lead-Field re-estimation (VBLF). Nous avons expertisé en simulation les performances de ce nouvel algorithme avec d'autres bien connu comme SOFOMORE, Champagne, RAP-MUSIC, et SBL. Notre algorithme VBLF présente des meilleurs résultats notamment en termes de précision, de parcimonie et de corrélation temporelle et spatiale (voir tableau ci-dessous).

Performance values for the localization of three ICS dipoles (averaged over 12 windows of 250 ms each) for five different algorithms: SBL, VBLF, SOFOMORE, Champagne and RAP-MUSIC. Position errors ϵ_p are given in mm. Correlation coefficients ρ_t between the mean of the closest (<1 cm) significant source time-courses and the potential recorded on the electrode of stimulation next to the stimulated contacts. Correlation coefficients ρ_{LF} between the mean lead-field projections of the closest significant sources (re-estimated in the case of VBLF and SOFOMORE) and an estimation of the true projection of the dipole of stimulation based on the One Sphere Model.

	TB'2-TB'3			TB'4-TB'5			TB'8-TB'9		
	ϵ_p	ρ_t	ρ_{LF}	ϵ_p	ρ_t	ρ_{LF}	ϵ_p	ρ_t	ρ_{LF}
SBL	3.0 ± 0.2	0.98 ± 0.01	0.93 ± 0.01	5.0 ± 0.6	0.96 ± 0.01	0.97 ± 0.01	4.8 ± 0.3	0.95 ± 0.02	0.93 ± 0.02
VBLF	1.8 ± 0.9	0.97 ± 0.01	0.97 ± 0.01	3.0 ± 0.5	0.95 ± 0.04	0.99 ± 0.01	3.1 ± 0.7	0.96 ± 0.03	0.99 ± 0.02
SOFOMORE	1.3 ± 0.7	0.95 ± 0.02	0.97 ± 0.01	3.1 ± 0.7	0.97 ± 0.03	0.99 ± 0.01	2.3 ± 0.8	0.95 ± 0.02	0.99 ± 0.02
Champagne	4.8 ± 0.08	0.93 ± 0.04	0.92 ± 0.02	4.6 ± 1.2	0.97 ± 0.01	0.95 ± 0.03	5.4 ± 0.9	0.95 ± 0.03	0.90 ± 0.04
RAP-MUSIC	7.6 ± 1.9	0.97 ± 0.01	0.97 ± 0.00	5.9 ± 0.0	0.99 ± 0.00	0.97 ± 0.00	8.8 ± 0.27	0.98 ± 0.01	0.98 ± 0.00

Performances de localisation de sources des différents algorithmes en fonction de différentes localisations de sources (TB'2-3, interne ou 4-5, intermédiaire ou 8-9, superficielle).

Cet algorithme de localisation de sources basé sur la SEEG a été expertisé sur des signaux réels chez un patient. J'ai participé à la sélection des décharges épileptiques à analyser et à l'interprétation des résultats. De façon à expertiser la précision des différentes méthodes de localisation, nous avons utilisé un tracé SEEG avec des biomarqueurs dont la source cérébrale était très clairement identifiée sur une électrode SEEG. Nous avons retiré volontairement cette électrode SEEG puis nous avons essayé de localiser la source cérébrale d'intérêt en utilisant les autres électrodes SEEG présentes (n=8). Selon les algorithmes utilisés, les erreurs de localisation ont été comprises entre 6,2 et 9,8 mm ce qui est communément admis comme une très bonne précision pour la localisation des sources épileptiques (Figure 15). Les résultats de notre approche VBLF sont très intéressants car le dipôle dominant obtenu est d'amplitude 10 fois supérieure aux autres sources trouvées et 4 dipôles supplémentaires sont localisés par rapport aux autres algorithmes. Ceci montre que notre algorithme respecte bien la consigne de localiser des sources distribuées et d'intensité maximale (Le Cam et al. 2017).

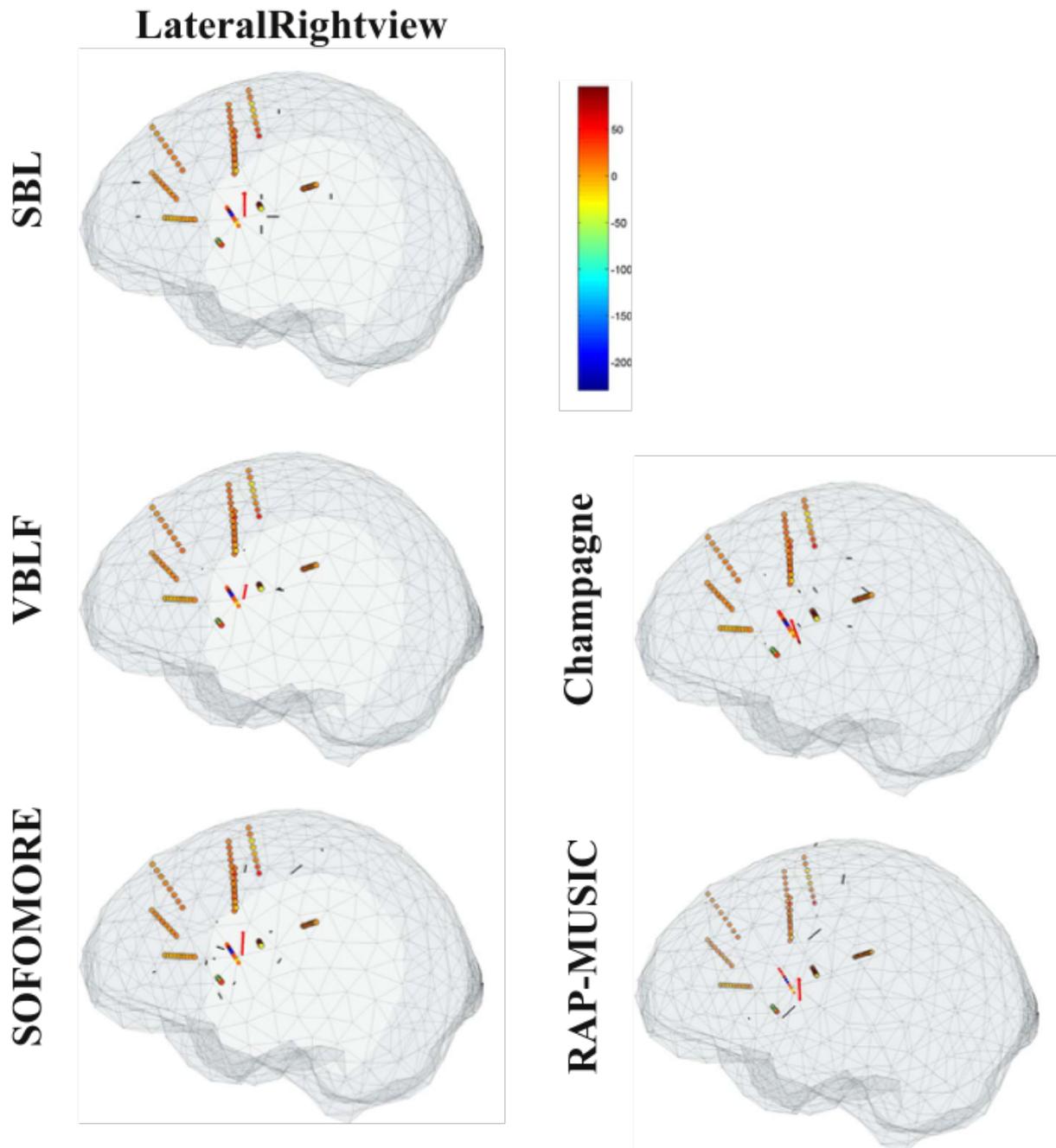


Figure 15 : Localisations de sources de décharges épileptiques moyennées (n=20) chez un patient. La cartographie d'amplitude des signaux SEEG mesurés est représentée par un code couleur sur chacune des électrodes SEEG (en microV). Les dipôles en rouge représentent les dipôles équivalents les plus intenses tandis que les flèches noires représentent les autres dipôles co-activés. (D'après Le Cam et al., 2017).

3.2.3 Modélisation biophysique

La localisation des sources électriques cérébrales (problème inverse) nécessite une connaissance précise des milieux de propagation des ondes électriques.

Dans le domaine de l'électrophysiologie cérébrale ces milieux sont nombreux et hétérogènes : peau, os, méninges, liquide céphalo-rachidien (LCR), substance grise et substance blanche. Ces milieux doivent être caractérisés à la fois sur un plan géométrique (dimensions 3D) et électriques (conductivités électriques, S/m).

Grâce à l'IRM et aux développements des méthodes de segmentation automatique (ou semi-automatique) d'images (Huang Y. et al., 2015), les contours des différents tissus constitutifs de la tête sont définis actuellement avec une très haute définition ce qui permet l'obtention rapide d'excellents modèles réalistes surfaciques (BEM, Boundary Element Model) ou volumiques (FEM, Finite Element Model) propre à chaque individu.

Dans le cadre d'une thèse que j'ai codirigée (Hamza Altakroury), nous avons étudié l'importance du choix des valeurs de conductivités électriques (étude de sensibilité) des tissus au sein de différents modèles biophysiques en utilisant des simulations numériques et des données réelles. L'utilisation de mes enregistrements EEG multi-échelle simultanés est ici particulièrement intéressante car elle permet d'étudier la propagation des courants électriques depuis la source (via les électrodes SEEG implantées) jusqu'au cuir chevelu (via les électrodes EEG collées sur le scalp) c'est-à-dire de la propagation des ondes dans l'ensemble des tissus constitutifs de la tête. Les études qui utilisent soit uniquement des enregistrements intracrâniens (SEEG ou Electrocorticographie) ou uniquement les enregistrements EEG de scalp sont par conséquent limitées.

Notre approche a consisté à estimer les conductivités électriques in-vivo en s'appuyant sur des algorithmes d'optimisation qui minimisent l'erreur entre les valeurs de conductivité réelles et celles simulées dans les modèles. Le choix d'un algorithme d'optimisation robuste pour réaliser cette estimation des conductivités est donc essentiel. La première étape de cette thèse a consisté à développer un modèle biophysique réaliste (Finite Element Model) de référence, conçu sur la base de l'IRM d'un patient dépourvu de lésions anatomiques (IRM négative). Ce modèle possède un raffinement géométrique très important (de 600 000 à plus de 1 700 000 éléments) et un grand nombre de compartiments à savoir peau, os, matière grise matière blanche et LCR. Nous avons appliqué à ce modèle des conductivités standard issues de la littérature à savoir respectivement 0,33, 0,008, 1,79, 0,33, 0,14 S/m. Puis, nous avons réalisé des simulations numériques en utilisant différentes positions de sources intracérébrales (profonde, intermédiaire et superficielle) et différentes configurations d'initialisation différentes (multi-start approach, n=3). Nous avons comparé trois méthodes différentes d'optimisation (Nelder-Mead simplex (NMS), Genetic algorithm (GA), Simulating Annealing (SA)) afin de savoir laquelle(s) retrouverai(en)t les conductivités de références standard fixées au départ. Afin de montrer l'intérêt des enregistrements EEG multi-échelles, nous avons volontairement utilisés dans notre étude soit les signaux de SEEG seule, soit l'EEG seule ou la combinaison des deux. L'estimation par RDM a été choisie pour étudier la fiabilité des résultats obtenus (Figure 16).

Quelques soient les scénarios réalisés, les performances (en termes de rapidité et RDM) de l'algorithme Nelder-Mead simplex (NMS) ont surpassé les performances des deux autres algorithmes. De plus, l'algorithme méthode NMS a donné des résultats robustes lorsque du

bruit a été ajouté aux signaux. Pour toutes ces raisons l'algorithme d'optimisation NMS a été considéré pour les études in-vivo.

L'estimation de la conductivité in-vivo dépend de la minimisation de l'erreur entre les potentiels du modèle direct et les potentiels réels en itérant plusieurs valeurs des conductivités dans le modèle direct. Afin d'avoir une estimation robuste des conductivités in-vivo, la fonction d'erreur doit être sensible aux variations des valeurs de conductivités assignées dans le modèle de tête direct. Par conséquent, il est essentiel d'effectuer une analyse pour mesurer la sensibilité de la fonction d'erreur en fonction des valeurs de conductivités avant d'effectuer une estimation réelle de la conductivité in-vivo.

Cette analyse de sensibilité a été effectuée en considérant deux fonctions d'erreurs différentes : l'erreur relative et le RDM (Relative Difference Measure ; Meijs et al., 1989). Différentes positions et orientations de stimulations intracérébrales ont été choisies dans le volume cérébral. Nous avons montré que la sensibilité aux conductivités était différente en fonction de la profondeur de la source mais aussi de l'orientation (deux sources avec la même profondeur peuvent donner des résultats de sensibilité différente si l'orientation de sources n'est pas identique). Nous avons aussi montré que la fonction d'erreur, en général, est plus sensible à la conductivité du scalp et de l'os crânien lorsqu'on considère uniquement les signaux EEG de surface. Enfin, lorsqu'on utilise un modèle biophysique à éléments finis (FEM) à 3 ou 5 compartiments, on observe aussi une modification des valeurs de sensibilité.

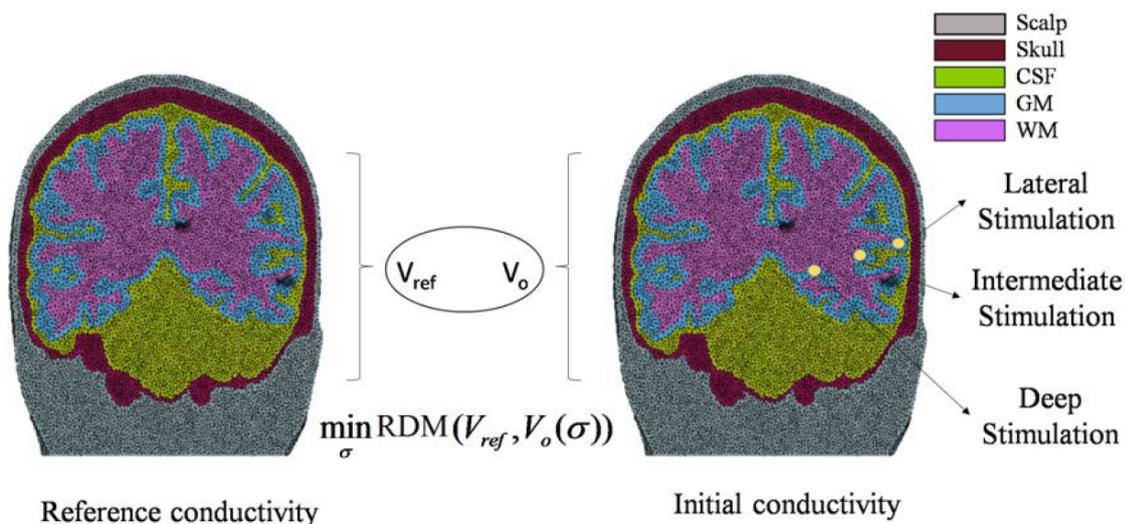


Figure 16 : Méthode utilisée pour comparer les trois méthodes d'optimisation. Trois positions de sources et différentes orientations de stimulation électriques ont été utilisées dans cette étude (points jaunes).

Notre étude a montré que l'estimation des conductivités in-vivo dépend de la position de la stimulation (source électrique cérébrale), du nombre de compartiments du modèle biophysique et du nombre d'électrodes de mesure.

En condition réelle, c'est-à-dire avec trois patients épileptiques pharmaco-résistants dont les valeurs de conductivités ne sont pas connues (absence de gold standard), nous avons choisi d'utiliser les écarts-types des estimations de conductivité afin d'avoir une estimation de la stabilité des résultats obtenus (Figure 17).

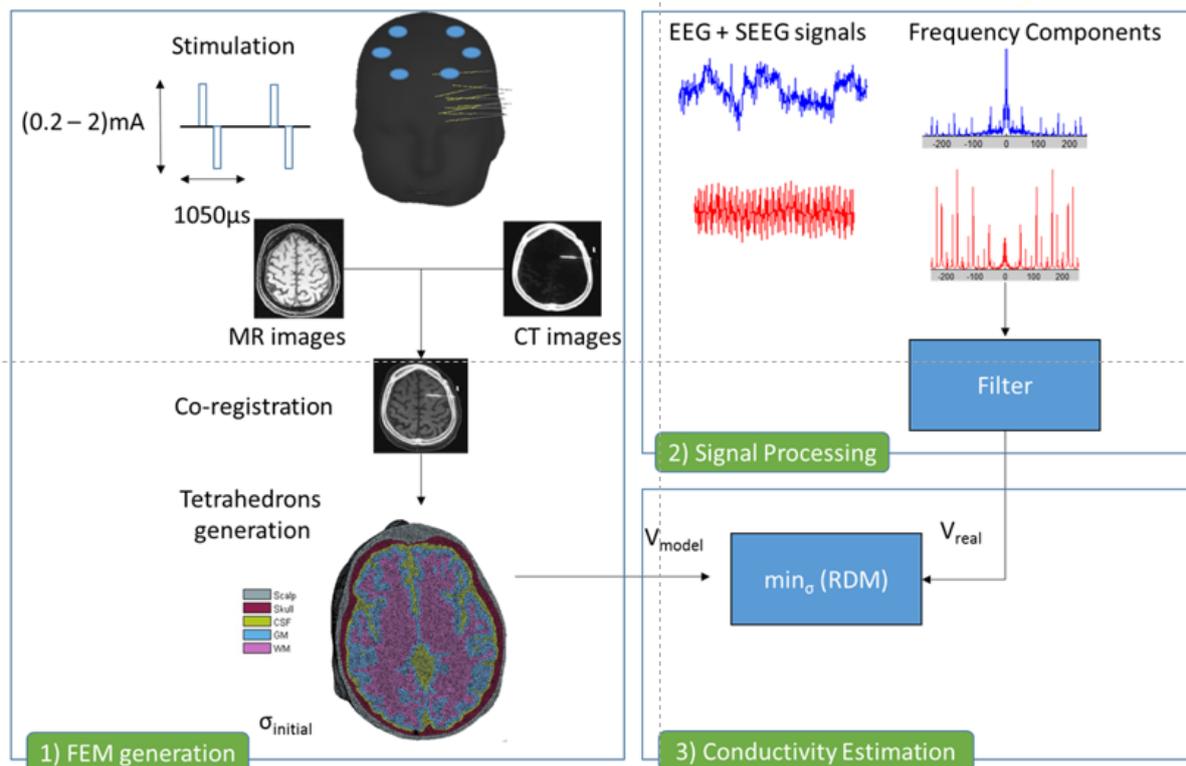


Figure 17 : Méthode en condition réelle pour obtenir une estimation des conductivités in-vivo.

Les résultats montrent que les écarts autour des valeurs standard de conductivités sont moins grands pour les conductivités des compartiments qui sont les plus proches de la stimulation électrique réalisée. Par exemple, les variations de conductivités de la boîte crânienne et du scalp sont beaucoup moins grandes et beaucoup plus proche des valeurs de la littérature lorsque la stimulation électrique est appliquée sur une partie latérale du cerveau. Ceci est confirmé lorsqu'on utilise les données EEG-SEEG simultanément. En dehors des variations fortes observées, nous pouvons déduire de nos travaux que : 1) la conductivité du crâne est plus faible et plus proche des valeurs de la littérature ($\sigma = 0,008 \text{ S/m}$; Gonçalves et al., 2003) lorsqu'on considère les données EEG-SEEG ou EEG seules que lorsqu'on considère la SEEG seule ; 2) L'écart-type des conductivités estimées est plus faible lorsque la stimulation est plus proche des compartiments pour lesquels on réalise l'estimation. Si on néglige les électrodes éloignées de la stimulation, les conductivités ne varient pas. Nous avons montré qu'on peut restreindre les analyses de conductivité dans une sphère de 50 mm de rayon autour de la stimulation. Une publication en cours de resoumission (Altakroury et al., in prep)

Pour tenter à nouveau d'estimer les conductivités in-vivo chez l'Homme, j'ai mis en œuvre une autre méthode de mesure à partir de stimulations électriques intracrânielles. Pour cela, j'ai bénéficié d'une collaboration forte et étroite avec le service de neurochirurgie du CHRU de Nancy (Pr. Sophie Colnat-Coulbois). Pour réaliser cette étude, j'ai à nouveau utilisé comme modèle les épilepsies partielles pharmaco-résistantes car elles permettent d'explorer au niveau intracrâniel des zones pathologiques mais aussi saines.

Au total, 15 patients ont été inclus. Un générateur radiofréquence (Radionics RFG-3C) a réalisé en direct la mesure d'impédance des tissus et un relevé systématique de l'impédance a été fait pour chaque stimulation. Au total ce sont 1 627 mesures qui ont été réalisées (sous contrôle médicale) via l'injection d'un courant alternatif à haute fréquence (50 kHz) entre des

contacts métalliques contigus issus de plusieurs électrodes SEEG. Ces stimulations réalisées à très faible intensité et en mode alternatif n'ont aucun impact sur les tissus biologiques. Chaque zone cérébrale stimulée a été classée anatomiquement par l'analyse visuelle d'un recalage IRM-scanner qui donne la position des contacts SEEG stimulés : matière grise (gray matter, GM), matière blanche (white matter, WM), matière grise pathologique c'est-à-dire épileptogène (epileptogenic zone, EZ). Les contacts situés aux interfaces entre deux matières ont été éliminés de cette étude.

Voici les conductivités et résistivités obtenues au travers 1421 mesures conservées : GM : $0,26 \pm 0,06$ S/m, $3,78 \pm 0,80$ Ω .m; WM : $0,19 \pm 0,03$ S/m, $5,24 \pm 0,81$ Ω .m; EZ : $0,29 \pm 0,07$ S/m, $3,45 \pm 0,82$ Ω .m (Figure 18).

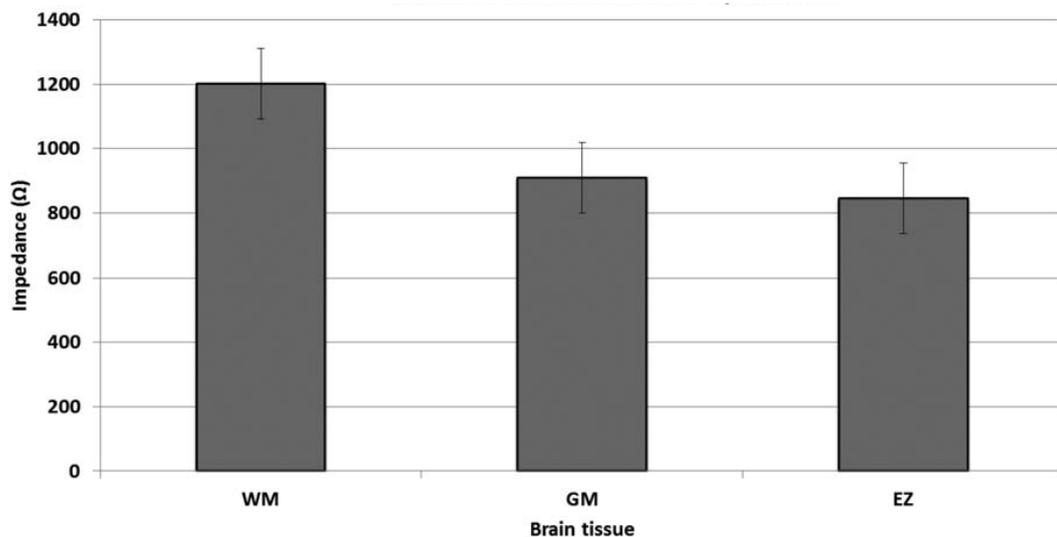


Figure 18 : Valeur des impédances moyennes (en Ohm) des tissus cérébraux dans une population de 15 adultes jeunes (âge : 28 ± 10 ans) en utilisant 1 421 mesures intracérébrales. WM, matière blanche ; GM, matière grise ; EZ, zone épileptogène

Statistiquement nous avons démontrés que les matières grise (grey matter : GM) et blanche (white matter : WM) avaient des impédances différentes ($p < 0,0001$, Mann-Whitney U test) et de façon très intéressante que la matière grise pathologique (epileptogenic zone : EZ) avait une impédance statistiquement plus faible de la matière grise saine ($p = 0,012$) même lorsque celle-ci est invisible à l'IRM (cas difficile pour le diagnostic clinique ; $p = 0,005$).

En collaboration avec les universités de Stanford (USA) et Ventpils (Lettonie) et avec l'aide de mes collègues en traitement du signal du CRAN, une phase de modélisation biophysique a été menée en complément de ces mesures directes de conductivités obtenues. En effet, la propagation volumique du courant injecté autour des couples de contacts stimulés peut influencer la mesure directe des conductivités obtenues. Dans un premier temps, nous avons défini par modélisation numérique (COMSOL multiphysics) la densité de courant autour des électrodes intracérébrales lors d'une stimulation électrique intracérébrale. Nous avons montré que plus de 75% de la densité de courant était contenue dans un volume cubique de 13 mm de côté (Figure 19). Ce volume a donc été utilisé comme référence pour recalculer les conductivités électriques au sein de ce volume.

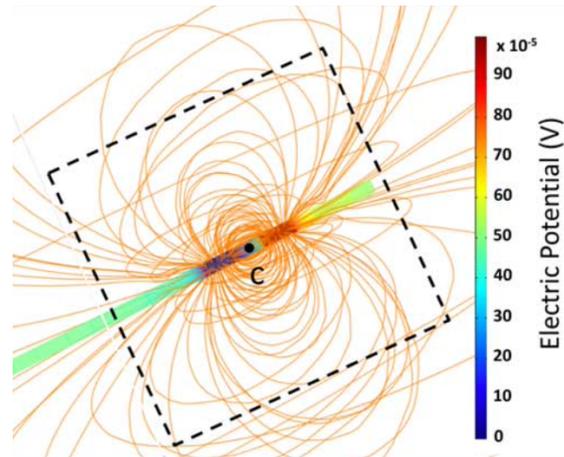


Figure 19 : La zone en pointillée (13mm de côté) contient plus 75% de la densité de courant appliqué via la stimulation électrique SEEG.

Dans un second temps nous avons défini chez tous les patients, par segmentation IRM automatique, le type de tissu (substance grise, blanche ou LCR) au sein de chaque voxel d'un cube de 13 mm de côté centré sur les stimulations électriques intracérébrales effectuées.

Ainsi, en faisant l'hypothèse suivante : $Z_{meas} = P_{GM} * Z_{GM} + P_{WM} * Z_{WM}$ où Z représente l'impédance (Ω) et P le pourcentage de tissus contenus dans un cube de 13mm de côté autour de la stimulation électrique intracérébrale.

Nous avons obtenu des conductivités sensiblement similaires à savoir : GM : 912 Ω ; 0,26 S/m et WM : 1365 Ω ; 0,17 S/m.

Il s'agit là de la 1^{ère} étude publiée chez l'Homme in-vivo avec un nombre aussi important de mesures, une étude statistique et de la modélisation numérique (Koessler et al., 2017). De façon inattendue, nous avons aussi démontré la possibilité d'utiliser en clinique la mesure d'impédance pour détecter un tissu pathologique, en l'occurrence la zone épileptogène, même lorsque celle-ci est invisible à l'IRM. Ce résultat présente un enjeu majeur pour le dépistage de la maladie et son traitement car il serait possible de diagnostiquer rapidement la présence d'une lésion épileptogène et en thérapie de réaliser des thermocoagulations définie 1) sur la base de la SEEG de façon classique mais aussi 2) sur la valeur d'impédance du tissu cérébral qui serait utilisée comme biomarqueurs du tissu pathologique.

Bullet points :

- La SEEG est une méthode efficace et précise pour valider les localisations de sources
- Les algorithmes MUSIC et de dipôles équivalents sont particulièrement performants (précision et fiabilité) pour réaliser des localisations de sources épileptiques
- Les patients présentant une épilepsie frontale ou une absence de lésion à l'IRM ou la présence d'une malformation corticale liée au développement sont les meilleurs candidats à une localisation précise de sources électriques intercritiques
- Les localisations de sources électriques critiques peuvent être précises en utilisant un filtre passe-bande et de courtes fenêtres temporelles d'analyse placées en début de crise
- Les meilleurs sensibilité (84%) et spécificité (50%) sont obtenues en combinant l'interprétation des localisations de sources intercritiques et critiques
- La localisation de sources épileptiques utilisant des signaux EEG intracérébraux (SEEG) est faisable (GOF>75%) et précise (<2mm)
- Sur la base de mesures intracérébrales chez l'Homme in-vivo, les conductivités électriques de la matière grise et blanche cérébrale sont respectivement de $0,26 \pm 0,06$ et $0,19 \pm 0,03$ S/m
- La conductivité électrique de la matière grise épileptique est statistiquement plus haute ($0,29 \pm 0,07$ S/m) que la matière grise saine.

3.3 Détection de sources électriques cérébrales : des sources cérébrales aux capteurs

Après avoir réalisé ces nombreuses études de localisation de sources électriques, une nouvelle question scientifique importante s'est dégagée. En effet, ces études ont montré à plusieurs reprises, et quel que soit les types d'épilepsie étudiés, la présence de localisations de sources profondes alors que, dans la communauté neuroscientifique, on nous enseigne que l'EEG de scalp ne peut pas capter ce type de sources en raison 1) de la grande distance qui les séparent des capteurs de surface et 2) du bruit de fond important généré par les structures plus latérales. J'ai donc entrepris de m'intéresser à la détection des sources cérébrales profondes en EEG de surface en utilisant des enregistrements EEG multi-échelles simultanés.

3.3.1 Détection de biomarqueurs épileptiques

Grâce à mes premiers enregistrements EEG multi-échelles réalisés, j'ai abordé une question scientifique importante à savoir l'étude de la contribution des sources électriques situées dans le lobe temporal interne à l'EEG de scalp. Comme mentionné en introduction, il est communément admis que les sources électriques cérébrales profondes ne contribuent pas à l'EEG de scalp en raison 1) de la distance importante qui sépare les capteurs de scalp de la (ou des) source(s) cérébrales et 2) de l'activité électrique importante des sources superficielles qui domine exclusivement celle des sources profondes. Les sources situées dans le lobe temporal interne pose une difficulté supplémentaire car elles sont enroulées sur elle-même ce qui constitue comme un champ électrique fermé (Jayakar et al., 1991 ; Ebersole et al., 2000). Sur un échantillon de sept patients souffrant d'épilepsie temporale interne, je me suis intéressé à la question de la contribution des sources électriques temporales internes à l'EEG de scalp par comparaison avec des sources temporales plus externes dites néocorticales. J'ai développé une méthode semi-automatique de traitement et de caractérisation (amplitude, durée, rapport signal sur bruit, statistique) des signaux EEG multi-échelles c'est-à-dire à la fois des signaux intracérébraux et de scalp. Cette méthode a nécessité une longue période en raison de la complexité 1) d'identification et de détection des sources cérébrales épileptiques qui fonctionnent en réseaux et 2) de la nature multidimensionnelle des signaux de scalp et intracérébraux dont les caractéristiques électriques diffèrent (amplitude, bruit de fond, artéfacts, fréquence, ...). Plus de 4 000 biomarqueurs EEG épileptiques intercritiques ont été détectés, marqués temporellement (t_0) puis caractérisés du point de vue spatio-temporel grâce aux signaux intracérébraux des EEG multi-échelles. Vingt et un réseaux de sources épileptiques ont été définis sur la base de cette analyse (193 biomarqueurs en moyenne par réseaux) dont 9 réseaux purement temporaux internes (1 949 biomarqueurs) qui ont défini par 1) une analyse statistique de la distribution spatiale des biomarqueurs à t_0 et 2) une analyse visuelle experte. Les signaux EEG de scalp synchrones aux signaux EEG intracérébraux ont alors été moyennés dans une fenêtre temporelle autour de t_0 (méthode inspirée par les potentiels évoqués cérébraux) (figure 20).

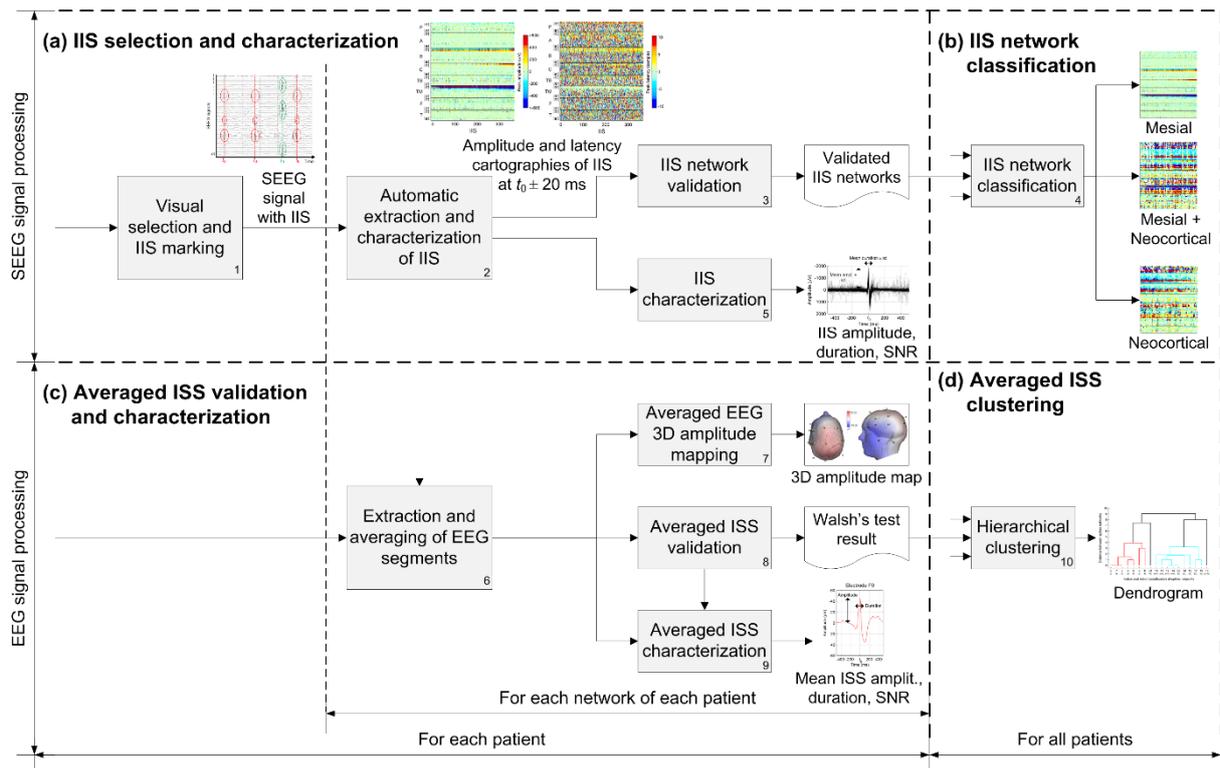
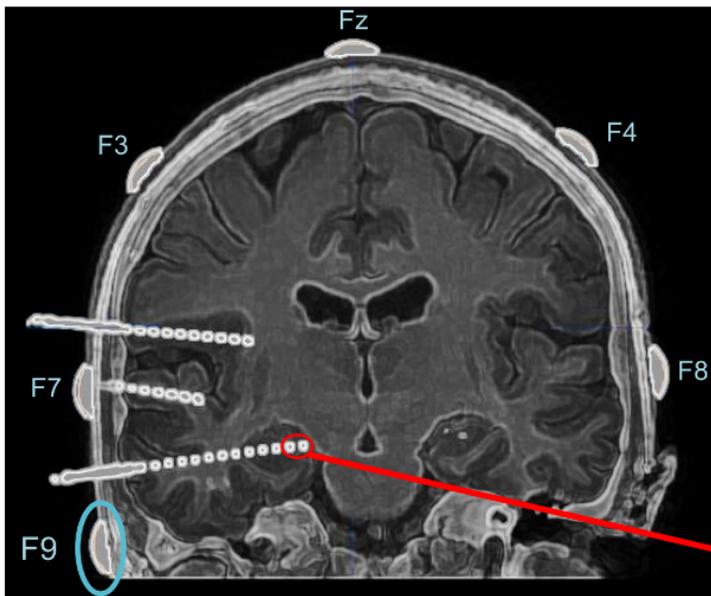


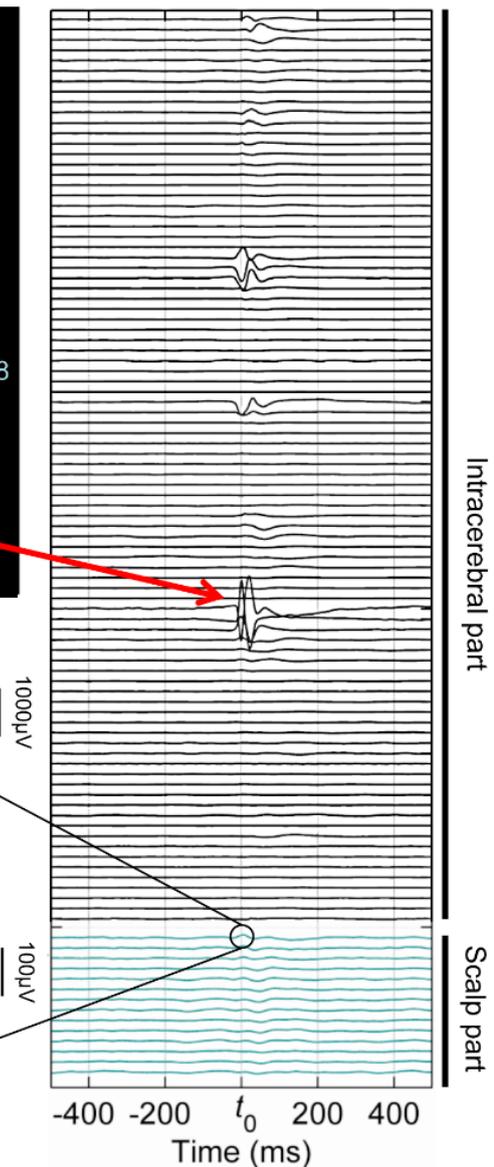
Figure 20 : Pipeline d'analyse des signaux EEG et SEEG simultanés.

Les résultats ont montré que les réseaux épileptiques dont les sources électriques sont purement temporelles internes contribuaient de façon statistiquement significative aux signaux EEG de scalp (Figure 21). Cette contribution présente 1) une amplitude moyenne très faible ($7\mu\text{V}$ sur la population) et 2) une projection électrique en surface du cuir chevelu différente de celles liées aux autres configurations de sources temporelles (néocorticales ou internes plus néocorticales). Nous avons montré, grâce à des cartographies d'amplitude 3D, que cette projection électrique présentait un pôle électrique négatif au niveau des électrodes de scalp temporelles basales antérieures (électrodes F8/9, FT10/9) pour tous les types de réseaux et un pôle électrique positif uniquement pour les réseaux temporeux néocorticaux et internes plus néocorticaux au niveau des électrodes de scalp centro-pariétales controlatérale (électrodes F3/4, C3/4, P3/4).

a Frontal view of scalp and depth electrodes



b Averaged multi-scale EEG



c Scalp EEG contribution of deep brain sources

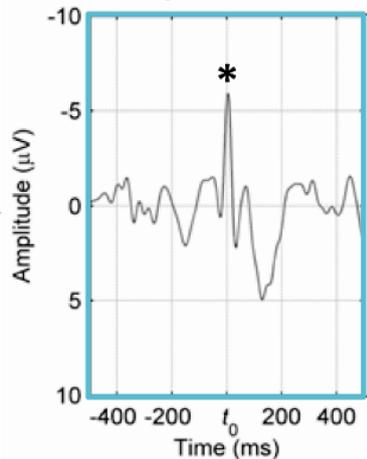


Figure 21 : Mise en évidence de la contribution statistiquement significative des sources électriques temporelles médiales (internes) à l'EEG de surface. Cette activité à l'EEG de scalp, bien qu'elle ne soit visible spontanément sans moyennage (RSB moyen : -2,1 dB), reste néanmoins détectable.

La fiabilité des contributions électriques trouvées en EEG scalp a été montrée quantitativement grâce à 1) des analyses statistiques de comparaison des amplitudes à t_0 par rapport aux amplitudes moyennes des bruits de fond EEG autour de t_0 (test d'outlier de Walsh) et 2) un test d'homogénéité topographique des projections électriques en surface pour chaque réseau épileptique (topographic consistency test). Enfin, Nous avons montré par une méthode automatique de classification hiérarchique ascendante que les projections électriques en surface du cuir chevelu pouvaient être distinguées entre les deux types de réseaux de sources à savoir les sources internes (médiales) et les sources externes (néocorticales).

Cette étude est la première à démontrer in-vivo chez l'Homme la contribution électrique des sources profondes par comparaison avec d'autres sources plus superficielles. La contribution électrique moyenne de sources temporelles internes ($7 \mu\text{V}$) étant inférieure au niveau d'amplitude moyen du bruit de fond de l'EEG ($10 - 50 \mu\text{V}$), la détection par analyse visuelle experte (méthode utilisée en routine clinique) de ces sources est impossible.

Cette étude a fait l'objet d'une publication dont je suis le premier auteur dans la revue internationale Brain Topography (Koessler et al., 2015).

Un second travail de détection de sources a été mené en collaboration avec l'Université de Freiburg en Allemagne. Un autre type d'enregistrements EEG multi-échelles a été développé avec cette équipe à savoir l'enregistrement synchrone de l'activité EEG à la surface du cuir chevelu (EEG de scalp) et à la surface du cortex cérébral (Electrocorticographie, ECoG). Cette dernière méthode, l'électrocorticographie, repose sur la pose de capteurs (sous forme de grilles ou de bandes) à la surface du cortex cérébral après avoir réalisé une ouverture de la boîte crânienne (craniotomie). Cette méthode multi-échelle EEG-ECoG est complémentaire à celle que je développe à Nancy (à savoir à la surface du cuir chevelu et à l'intérieur du cortex cérébral) puisqu'elle se situe à un niveau spatial intermédiaire (surface du cortex). De plus, elle offre des enregistrements électriques assez similaires à l'EEG de surface mais sans l'atténuation physique liée la résistivité de la boîte crânienne.

L'étude que nous avons menée par l'intermédiaire de cette méthode EEG-ECoG simultanée concerne la visibilité et la détectabilité en EEG de scalp des sources électriques cérébrales situées dans le lobe frontal. Ce choix des sources électriques frontales a été fait pour poursuivre les investigations que j'ai mené sur les sources électriques temporelles.

Nous avons déterminé quelles étaient les conditions requises en termes de localisation, d'amplitude et d'étendue des sources pour voir visuellement et/ou détecter des biomarqueurs EEG de scalp synchrones des sources intracérébrales activées.

Quatorze patients ont été inclus dans cette étude. Nous avons utilisé la méthodologie d'analyse des signaux EEG que j'ai développée à Nancy à savoir la détection, le marquage temporel (t_0), le moyennage et la caractérisation des signaux moyennés (ou non) de scalp. Vingt-neuf réseaux de sources intracérébrales ont été identifiés et classés sur la base des enregistrements ECoG. Les signaux de scalp moyennés ou non ont été analysés visuellement par plusieurs experts épileptologues à l'aveugle des signaux d'ECoG puis caractérisés par analyse du signal (amplitude, rapport signal sur bruit, statistique). Sur les 29 réseaux, 4 réseaux (14%) ont été visibles spontanément en EEG surface sans moyennage et 10 réseaux (35%) ont été détectables uniquement grâce au moyennage. Nous avons montré que les sources corticales détectables en EEG surface présentaient en moyenne une surface corticale d'activation de 6 cm^2 et que le ratio d'amplitude entre les signaux enregistrés en EEG de scalp et à la surface du cortex (ECoG) était supérieur à un facteur 8. Du point de vue de la localisation anatomique, nous avons montré que les sources électriques situées dans les régions frontales dorso-latérales mais aussi basales et internes pouvaient être détectées en EEG de scalp.

Cette étude constitue la première démonstration que toutes les sources frontales peuvent être détectables en EEG de surface mais aussi que les sources frontales proches de la convexité (dites latérales) peuvent être invisibles spontanément en EEG de surface. Ce travail a fait l'objet d'une publication dans une revue internationale (Ramantani et al., 2014).

En lien avec ses travaux et leurs portés scientifiques, j'ai participé à la rédaction d'un article de review (Ramantani et al., 2016) qui comprend une description des premières études de corrélation surface-profondeur (Abraham & Marsan, 1958) avec l'apparition de deux hypothèses dominantes (qui ont longtemps subsistées) sur la détection des sources électriques en EEG de surface : 1) La nécessité que les sources soient superficielles et 2) la nécessité que les sources soient étendues ($> 6\text{cm}^2$ voir jusqu'à 30cm^2 ; Cosandier et al., 2008). Dans cet article, nous avons ensuite détaillée les études plus récentes (dont les nôtres) pour montrer que ces hypothèses n'étaient pas tout à fait exactes puisque des sources focales et/ou profondes ont pu être détectées en EEG de surface (Koessler et al., 2015 ; Ramantani et al., 2014) voire être localisées par imagerie de sources électriques (Yamazaki et al., 2012 et 2013).

Ces travaux de détection de sources épileptiques ont fait l'objet d'une thèse (Georgia Ramantani) que j'ai codirigée et qui a été soutenue en 2018.

3.3.2 Détection de biomarqueurs dans le sommeil

Depuis les années 1930, les rythmes et biomarqueurs électrophysiologiques (normaux et pathologiques) en EEG de surface sont très bien documentés et décrits dans la Littérature. A l'inverse, il n'existe à l'heure actuelle aucun atlas électrophysiologique pour la SEEG. La reconnaissance des rythmes et biomarqueurs en SEEG s'apprend donc par expérience dans les centres médicaux de référence qui réalise ces enregistrements intracérébraux.

Dans cette étude, nous avons souhaité décrire les rythmes physiologiques du sommeil dans l'hippocampe. Cette structure cérébrale est d'intérêt car elle joue un rôle clé dans les processus mnésiques.

Six patients ont été enregistrés en EEG multi-échelle via l'utilisation simultanée d'électrodes EEG de surface et de profondeur. Les électrodes de surface ont permis de caractériser le niveau de vigilance du patient lors d'une nuit de sommeil et les électrodes intracérébrales ont permis d'enregistrer simultanément l'activité électrique notamment dans les structures temporales et en l'occurrence hippocampiques. Sur la base d'une analyse méthodologique similaire à mon article de 2015 (Koessler et al., 2015), une analyse quantitative des signaux SEEG a été réalisée afin d'extraire les rythmes intracérébraux de l'hippocampe durant quatre niveaux de vigilance : 1) veille, 2) sommeil léger (N2), 3) sommeil profond (N3) et 4) sommeil paradoxal (REM). L'objectif principal était de savoir si les rythmes électrophysiologiques en SEEG de l'hippocampe étaient différents entre les différents niveaux de vigilance.

Ce type d'étude électrophysiologique en SEEG est habituellement impossible chez les patients car ils ne sont pas équipés simultanément d'électrodes EEG de scalp. Or l'identification précises de tous les niveaux de vigilance nécessite un enregistrement EEG de scalp concomitant. Après avoir clairement identifié les niveaux de vigilance de chacun des patients sur l'EEG de surface, une analyse de traitement de signaux (analyse temps-fréquence) a été réalisée sur les tracés SEEG. Ce traitement des signaux SEEG a montré une grande hétérogénéité des rythmes hippocampiques pendant les différents stades de vigilance (éveil, N2, N3, sommeil paradoxal) (Figure 22).

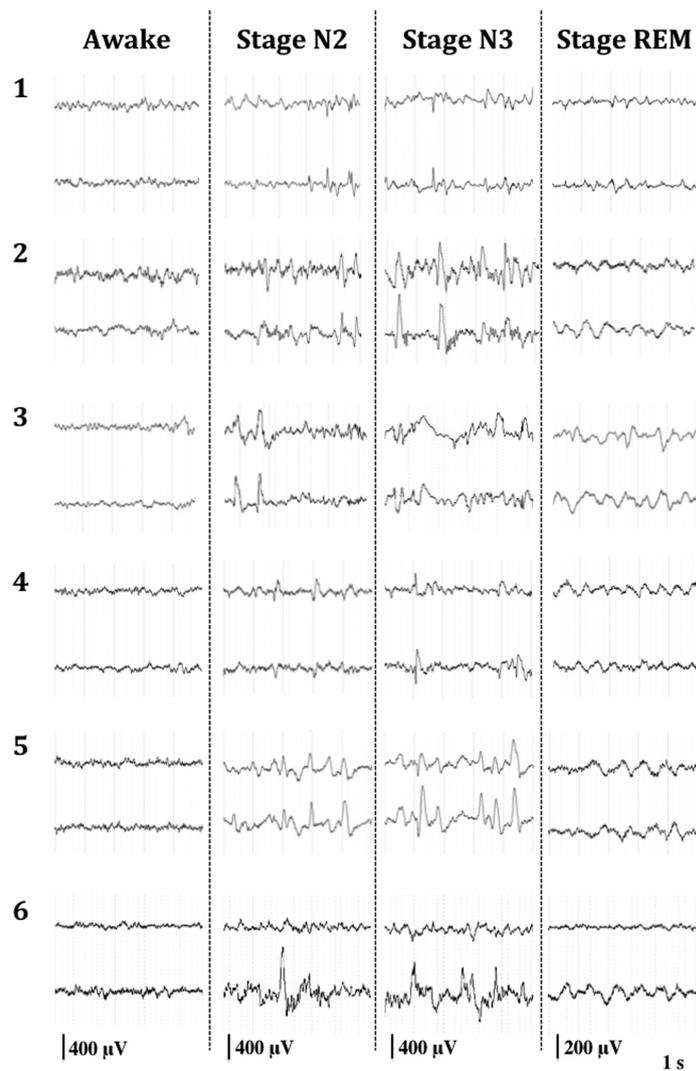


Figure 22 : Représentation des différentes activités de fond SEEG (montage bipolaire) pendant l'éveil et les différents stades de sommeil (N2 ; N3, REM) chez six patients (lignes 1 à 6) (d'après Carpentier et al., 2017).

Nous avons montré que, via un traitement des signaux dans l'espace fréquentiel, il est possible de détecter automatiquement ces changements de niveaux de vigilance. Des fuseaux de sommeil (11,5 à 16Hz) ont été identifiés en SEEG que ce soit dans le stade N2 ou le stade N3 de ces patients. La puissance de ces fuseaux de sommeil dans l'hippocampe diminue entre les premiers et seconds cycles de chaque stade de sommeil N2 (sommeil léger) et N3 (sommeil profond), ce qui pourrait laisser penser à un comportement homéostatique de l'hippocampe au fur à mesure des cycles de sommeil (comme un sablier en fonction du temps passé en sommeil). Ces résultats ont fait l'objet d'un article en revue internationale dont je suis co-auteur (Carpentier et al., 2017).

Ce travail de couplage EEG-SEEG dans le sommeil, et particulièrement dans le contexte de l'épilepsie, devrait permettre aux épiléptologues lors de leur interprétation visuelle de mieux distinguer les rythmes physiologiques des rythmes pathologiques. De plus, cette connaissance et cette caractérisation des rythmes SEEG de l'hippocampe pendant le sommeil devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes à l'origine du couplage sommeil-mémoire.

3.3.3 Détection de biomarqueurs cognitifs

Mes premiers travaux de recherche se sont portés sur la contribution de sources épileptiques à l'EEG de surface. En parallèle de ces investigations en épilepsie, il faut savoir que les patients épileptiques pharmaco-résistants sont aussi investigués en EEG-SEEG sur le plan de la cognition et plus particulièrement de la reconnaissance visuelle (deuxième axe prioritaire de recherche du projet scientifique Neurosciences du CRAN). Mes travaux méthodologiques en EEG-SEEG ont donc été aussi utilisés dans ce champ de recherche pour répondre à des questions de neurosciences cognitives.

Il est communément admis et démontré dans ce champ disciplinaire que lorsqu'un visage est présenté visuellement à un individu on peut observer, en réponse, l'activation d'un réseau cérébral très vaste dans la région temporo-occipitale (encore appelée voie visuelle ventrale). Ce large réseau a été identifié via des méthodes d'imagerie fonctionnelle (Tomographie par émission de positons puis IRM fonctionnelle) et a montré une forte activation des structures cérébrales suivantes : gyrus fusiforme (encore appelée « fusiform face area », FFA), gyrus occipital inférieur (encore appelée occipital face area, OFA) et sillon temporal supérieur (Calder & Young, 2005; Duchaine & Yovel, 2015; Grill-Spector, Weiner, Kay, & Gomez, 2017; Haxby, Hoffman, & Gobbini, 2000 for reviews; see, e.g., Gao, Gentile, & Rossion, 2018; Rossion, Hanseeuw, & Dricot, 2012; Zhen et al., 2015). Dans mon laboratoire, mon collègue Bruno Rossion (DR CNRS) possède une expertise internationale sur ces mécanismes reconnaissance visuelle (Bruno Rossion, DR CNRS).

Sur le versant électrophysiologique, lorsqu'un visage est présenté visuellement à un individu on peut mesurer, en EEG de surface, un potentiel EEG évoqué dont l'amplitude est maximale à 170ms (Bentin et al., 1996 ; Rossion & Jacques, 2011). Ce potentiel se distribue spatialement sur le scalp dans les régions temporo-occipitales avec une prédominance droite. Parmi les différentes structures cérébrales du réseau de la voie visuelle ventrale, une grande majorité d'auteurs associe ce potentiel N170 au gyrus fusiforme (review, Yovel et al., 2016). Ceci en raison notamment de l'hyperactivation de cette structure en IRM fonctionnelle lors de la présentation d'un visage.

Grâce à mes enregistrements simultanées EEG multi-échelle, nous avons tenté de déterminer précisément la (ou les) source(s) qui contribue(nt) au potentiel évoqué N170 enregistré sur en EEG de scalp. Pour cela, nous avons bénéficié d'une situation unique et rare. L'inclusion d'une patiente (KV) avec 1) des électrodes intracérébrales qui échantillonnaient une très grande partie de la voie visuelle ventrale (OFA et FFA notamment) et 2) un nombre important et une répartition étendue des électrodes EEG de surface dans les régions temporo-occipitales (sPO7/PO8, sPO6/7, sP9/P10, sO1/O2) (Figure 23).

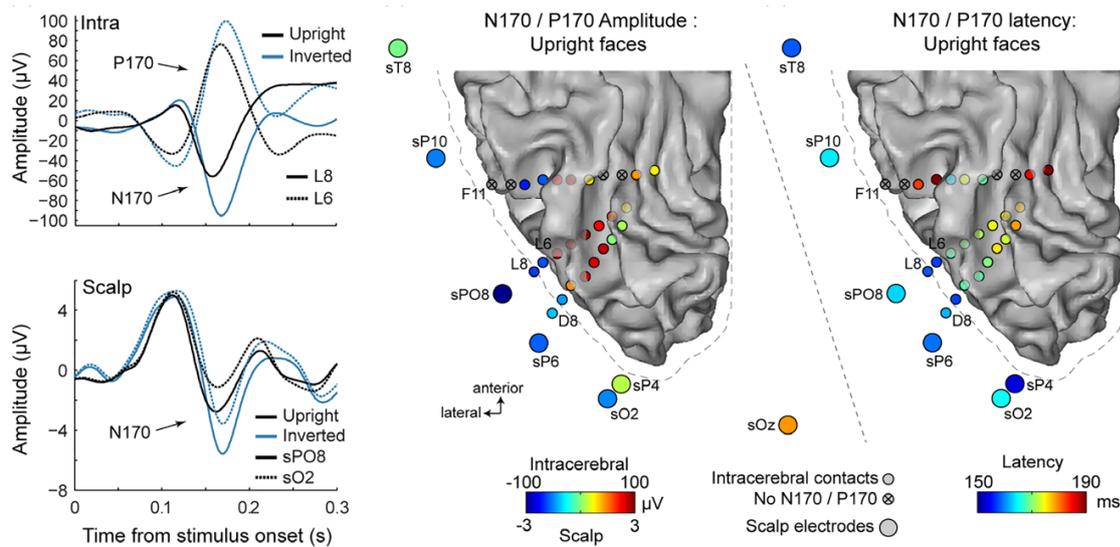


Figure 24 : Potentiels évoqués N170 enregistrés en EEG et SEEG (à gauche) et distribution spatiale de ces potentiels en amplitude et en latence sur une reconstruction réaliste anatomique (vue ventrale de la partie occipito-temporale).

Dans cette étude, nous montrons que les potentiels N170 enregistrés sur les contacts intracérébraux D7-D8 et L7-L8 (gyrus occipital inférieur, IOG) sont très corrélés en amplitude et en latence avec les potentiels évoqués N170 enregistrés en EEG de surface notamment sur les électrodes sPO8 et sO2, sP6 (Figure 25). De façon très intéressante et originale, les potentiels évoqués N170 enregistrés par les contacts intracérébraux situés dans le gyrus fusiforme (OTS/LFG) ne montrent aucune corrélation avec l'EEG de surface que ce soit en termes d'amplitude ou de latence (Figure 25).

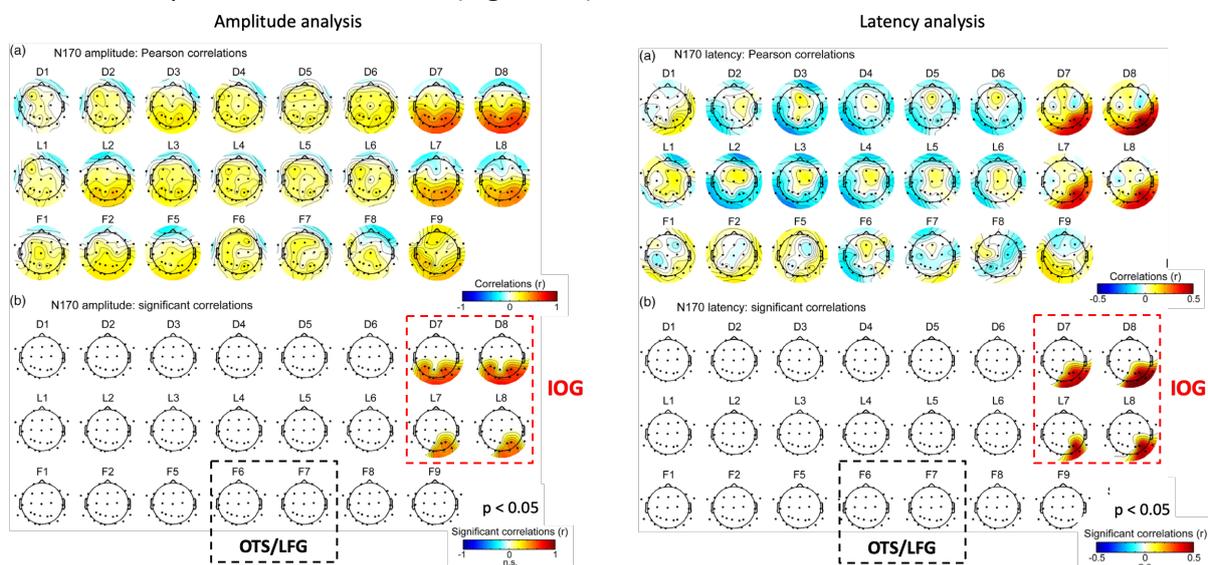


Figure 25 : Analyse des corrélations entre les réponses N170 observées sur le scalp et en intracérébral en amplitude (à gauche) et en latence (à droite). Les potentiels N170 ne sont pas corrélés au gyrus fusiforme (OTS/LFG ; encadré en pointillés noirs) mais corrélés au gyrus occipital inférieur (IOG ; encadré en pointillés rouges).

Cette étude est la première à démontrer formellement la contribution majeure du gyrus occipital inférieur aux potentiels évoqués N170 enregistrés sur le scalp. Le gyrus fusiforme qui est pourtant la zone prépondérante pour la reconnaissance des visages n'est pas impliqué dans ce potentiel EEG de surface. Notre hypothèse est que ce gyrus fusiforme, malgré sa grande proximité avec la surface du cuir chevelu, présente une orientation électrique dirigée vers le sommet de la tête et non vers la partie latérale où se trouvent les électrodes EEG les plus proches. La contribution en EEG de surface de ce gyrus fusiforme n'est pas directement identifiable car les électrodes EEG les plus proches se trouvent sur le sommet du crâne (vertex) où la distance à parcourir est très grande. Le signal électrique issu du gyrus fusiforme est donc très certainement éliminé avec la distance.

Ce travail de recherche que j'ai coordonné avec mon collègue Bruno Rossion a fait l'objet d'un article en revue internationale je suis le dernier auteur (Jacques et al., 2019).

Cette étude de cas montre l'intérêt et le potentiel très important de mes enregistrements simultanés EEG multi-échelles dans les neurosciences cognitives.

Dans une seconde étude, nous avons souhaité montrer l'intérêt d'utiliser la méthode de stimulations cognitives par présentation de stimuli visuels de manière périodique (appelée SPVR, Stimulations périodiques visuelles rapides) pour étudier les relations surface-profondeur (problème direct). Cette méthode est connue depuis longtemps sous le nom de steady-state visual evoked potentials ou SSVEP (Adrian et Matthews, 1934 ; Regan, 1966). Mon collègue Bruno Rossion l'a adaptée, développée et appliquée à l'étude de la vision de haut niveau (Rossion, 2014). Le principe de la SVPR est la suivante : la présentation de stimuli visuels à une fréquence fixe et rapide génère une réponse EEG périodique à la même fréquence dans les régions cérébrales impliquées dans la perception de ces stimuli. Ces réponses EEG peuvent être ensuite identifiées, non pas le domaine temporel, mais dans le domaine fréquentiel. Les avantages de cette méthode sont : (1) l'enregistrement de réponses avec un très haut rapport signal/bruit : les réponses d'intérêt sont concentrées sur une fréquence alors que le bruit est réparti dans tout le spectre fréquentiel ; (2) son objectivité : les réponses sont identifiées à la fréquence d'intérêt déterminée par l'expérimentateur et donc connue a priori ; (3) sa faible sensibilité aux artéfacts : les réponses d'intérêt sont concentrées sur une fréquence alors que les artéfacts sont répartis sur une bande fréquentielle plus large et ont peu de chance de se concentrer spécifiquement sur la fréquence d'intérêt ; et (4) l'enregistrement de réponses facilement quantifiables, notamment grâce à l'objectivité et au haut rapport signal/bruit des réponses obtenues : en pratique il s'agit de sommer l'amplitude mesurée dans le spectre fréquentiel sur la fréquence d'intérêt et ses harmoniques.

L'objectif de cette étude était d'appliquer, de façon innovante et originale, cette technique de SVPR lors d'enregistrements EEG multi-échelle simultanés afin de quantifier/comparer les réponses cérébrales obtenues. Deux questions ont été posées :

- 1) quelles sont les différences en termes d'amplitude et de rapport signal sur bruit entre les signaux enregistrés simultanément sur le scalp et dans le cerveau ?
- 2) est-ce que la méthode SVPR améliore significativement la précision de l'identification des sources cérébrales à l'origine des signaux observés sur l'EEG de scalp ?

La même patiente (KV) que dans notre étude précédente (Jacques et al., 2018) a été investiguée (Figure 24).

Dans cette nouvelle étude, nous avons présenté à la patiente un paradigme de SVPR comportant des séquences de visages similaires puis des visages différents, tous présentés à l'endroit et à 6 Hz (Rossion et Boremanse, 2011) (Figure 26 a et b).

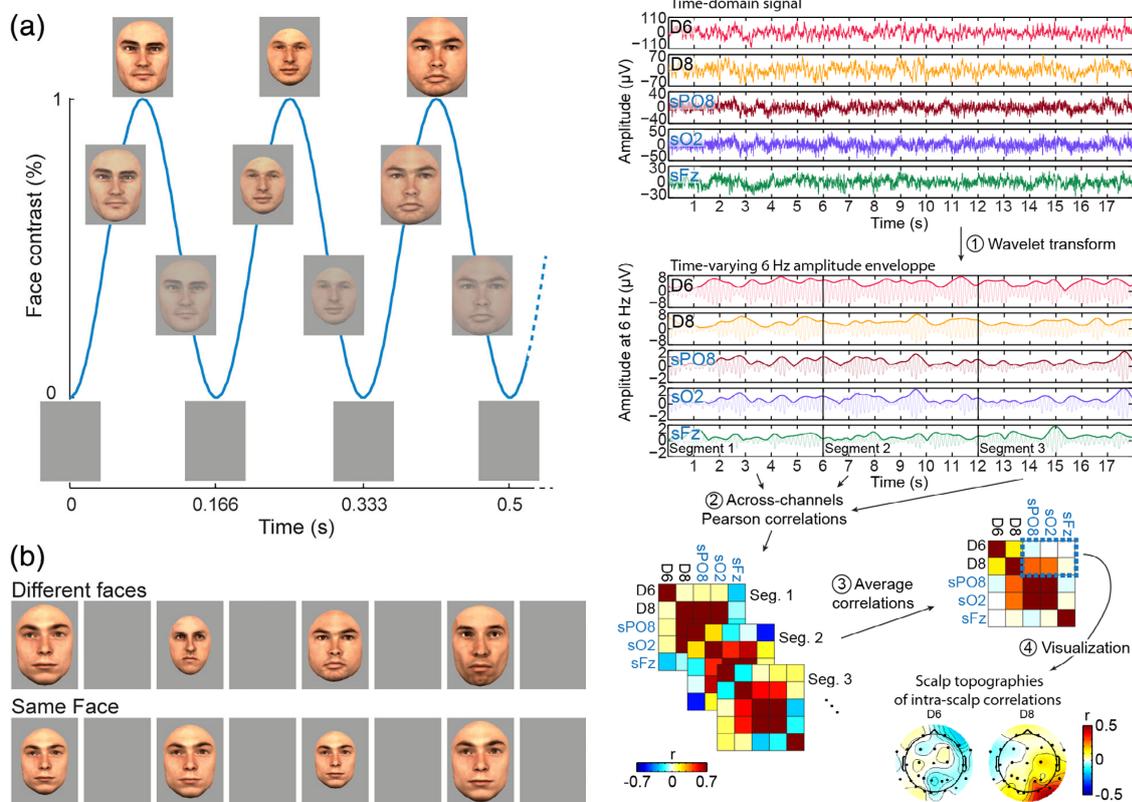


Figure 26 : Design des stimulations visuelles périodiques rapides (SPVR) (à gauche) et Pipeline d'analyse des signaux EEG et SEEG simultanés (à droite)

Pour répondre à nos questions scientifiques, nous avons développé une méthode de calcul de corrélations (Corrélation de Pearson) entre les signaux notamment pour caractériser les différences observées entre les réponses en EEG et SEEG (Figure 26). Nous avons montré tout d'abord que la patiente présentait, comme attendu, des réponses SVPR à 6Hz dans la région occipital droite ce qui est en parfaitement adéquation avec la littérature (Alonso-Prieto et al., 2013 ; Rossion et al., 2012 ; Rossion & Boremanse, 2011). L'analyse quantitative détaillée des signaux nous a permis de montrer qu'il existait un facteur 10 entre les amplitudes mesurées en intracérébrale et sur le scalp (exemple : amplitudes respectives en SEEG sur les contacts D8 et L8 de 6,30 et 5,20 μV contre 0,67 (sPO8) et 0,63 μV (sO2) en EEG de surface) (Figure 27). Le rapport signal sur bruit des réponses SVPR est lui beaucoup moins affecté avec un ratio de 2 à 3,5 (SNR SEEG pour D8 et L8. : 29 et 16,7 ; SNR EEG pour sPO8 et sO2 : 8,3 et 8,1).

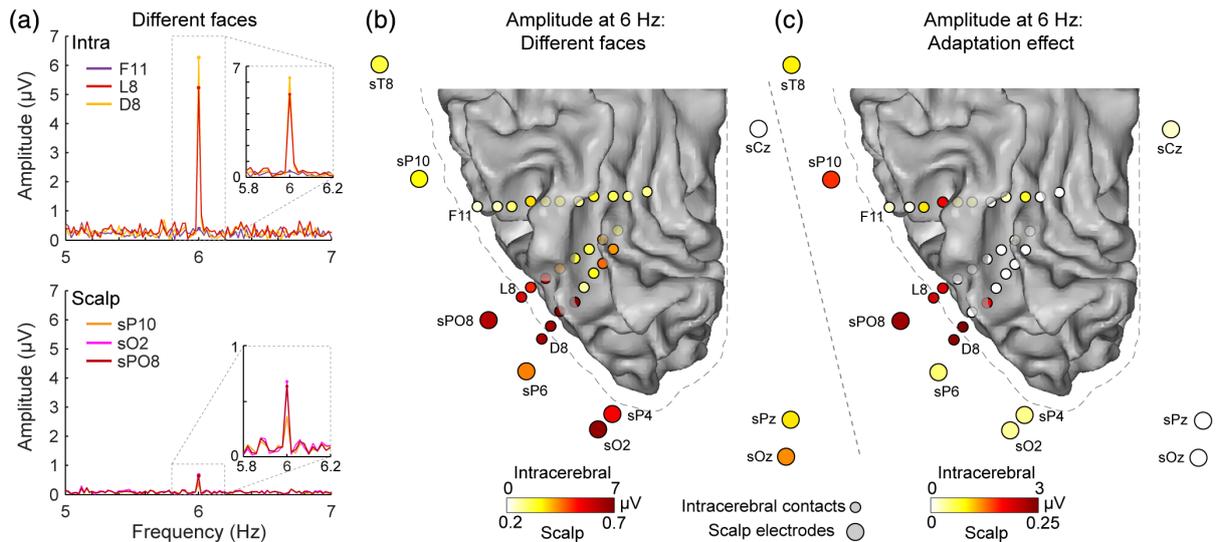


Figure 27 : Amplitude des réponses SVPR sur les enregistrements EEG-SEEG simultanés. Un facteur 10 a été mesuré entre ces deux types d'enregistrements.

Concernant les corrélations anatomiques entre les sources cérébrales et les capteurs EEG, nous avons identifié une très forte corrélation (en amplitude et phase) entre le gyrus occipital inférieur latéral et l'EEG de surface (sPO8, sO2, sP10, and sP4). Cette observation est en adéquation avec notre précédente étude basée sur la N170. En revanche, ces nouveaux résultats sont beaucoup plus focaux car, dans notre précédente étude (Jacques et al., 2019), onze électrodes présentaient des corrélations en amplitude contre quatre électrodes avec cette approche en SVPR. En plus de cette spécificité accrue, il est important de noter que ces études ont pu être réalisées avec seulement deux séquences de 50 secondes d'enregistrements. Ceci démontre clairement l'intérêt majeur d'utiliser l'approche par marquage de la fréquence (SVPR) dans l'étude de la propagation physique des signaux EEG et dans l'identification des corrélats anatomiques de l'EEG de surface.

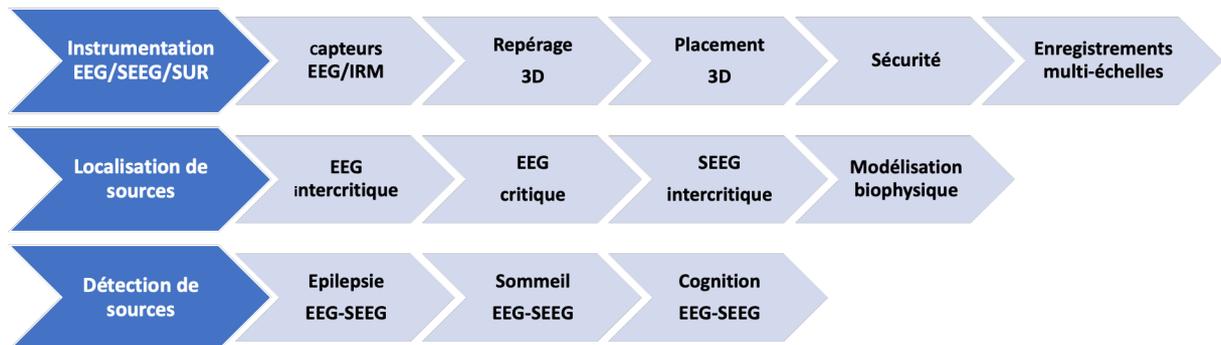
Cette étude a fait l'objet d'une publication dans une revue internationale et dans laquelle je suis dernier auteur (Jacques et al., 2020)

Bullet points :

- Les enregistrements EEG multi-échelles représentent une méthode de référence pour étudier les problèmes direct/inverse en EEG.
- Les sources électriques temporales internes ne sont pas visibles en EEG de surface mais elles sont détectables et contribuent significativement.
- Toutes les sources électriques frontales peuvent être détectées en EEG de surface mais certaines (même latérales) peuvent être invisibles en EEG de surface.
- Au niveau intracérébral, l'hippocampe présente des fuseaux (11,5 à 16 Hz) au moment des stades de sommeil lente léger (N2) et profond (N3) et un comportement homéostatique.
- La principale source électrique cérébrale qui contribue au potentiel évoqué N170 (reconnaissance visuelle) en EEG de surface est le gyrus occipital inférieur et non le gyrus fusiforme.
- La stimulation visuelle périodique est une méthode particulièrement adéquate pour étudier les relations entre EEG de surface et de profondeur.
- Entre les signaux EEG de profondeur et de surface, il existe un rapport d'amplitude de 10 et de signal à bruit de 2 à 3,5 pour une source superficielle.

3.4 Bilan des activités de recherche

De façon synthétique, je propose de résumer mes travaux de recherche par un schéma qui montre l'ensemble des travaux réalisés sur mes trois axes de recherche : l'instrumentation en EEG, la localisation de sources (« problème inverse ») et la détection de sources (« problème direct ») :



Les différents axes de mon projet de recherche (chapitre 8) s'appuieront notamment sur ces trois axes plus un nouvel axe qui concernera la stimulation de sources électriques cérébrales.

Chapitre 4 : Financement de la Recherche

4.1 Financements obtenus

- **2004 – 2007 Contrat CIFRE Laurent KOESSLER avec l'entreprise TEA**

Position : Principal Investigateur

Montant : 90 000 euros

Ce contrat CIFRE a été obtenu pour la réalisation de mon doctorat en 2004. Il a été obtenu en partenariat avec l'entreprise Technologie Ergonomie et Application (TEA) de Vandoeuvre les Nancy. Cette entreprise travaille sur le monitoring de paramètres physiologiques chez l'Homme et plus particulièrement chez l'Homme au travail. Mon sujet de doctorat sur le développement de nouveaux capteurs d'électroencéphalographie compatibles et repérables en imagerie par résonance magnétique a donc conduit à l'initiation de ce contrat. J'ai passé 50% de mon temps en laboratoire et 50% dans l'entreprise.

Bilan : 4 publications en revue internationale, 1 brevet d'invention, 1 Projet de Recherche sans bénéfice individuelle direct n°06.01.02 (Comité de Protection des personnes de Lorraine, 25/06/2006)

- **2007 – 2008 Bourse Post-Doctorat Laurent KOESSLER avec l'entreprise FMB**

Position : Principal Investigateur

Montant : 50 000 euros

Résumé : L'entreprise France Maintenance Biomédical était une entreprise liée à la vente, la réparation et la maintenance d'appareils biomédicaux notamment des matériels d'électroencéphalographie de marque Nicolet/Viasys. Elle a cessé son activité en 2016, après 16 ans d'existence. En lien avec mon parcours d'ingénieur biomédical et mes activités de recherche en post-doctorat dans le domaine de l'électroencéphalographie haute résolution (INSERM U1106, Marseille), j'ai collaboré avec cette entreprise en tant qu'expert sur les matériels d'électroencéphalographie (choix technologique, procédure de tests, maintenance, ...) et en tant que conseiller pour les réponses aux appels d'offres.

Bilan : 2 publications en revue internationale, 1 Projet de Recherche sans bénéfice individuelle direct n°08.27 (Comité de Protection des personnes Sud Méditerranée I, 09/07/2008)

- **2009-2013 - Protocole Hospitalier de Recherche Clinique National**

Position : Chef de projet

Montant : 340 000 euros

Résumé : Ce PHRC (n°17-05, 2009) avait pour objectif l'étude 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. Dans ce protocole national multicentrique, nous avons étudié de manière prospective l'apport diagnostique de l'imagerie de sources électriques (ISE) dans les épilepsies pharmaco-résistantes. Pour valider ces études d'imagerie, nous avons utilisé comme méthode de référence la stéréoelectroencéphalographie. Au total, j'ai inclus de façon prospective dans ce protocole 115 patients (Comité de Protection des personnes Est III, n°09.07.06) ce qui représente une des plus importantes cohortes de la littérature.

J'ai participé à l'acquisition des données et à la formation des personnels infirmiers (Nancy et Marseille) pour le placement des capteurs. J'ai assuré l'analyse des données des patients (sélection des biomarqueurs, modélisation des milieux de propagation et résolution de problème inverse) et la valorisation des résultats.

Partenaires : CHRU de Nancy, CHRU de Reims et l'AP des Hôpitaux de Marseille

Bilan : 3 publications en revue internationale

▪ **2011 – Fonds d'investissement plateforme de Université de Lorraine**

Position : Co-PI sur la partie région (avec Pr. Louis-Dorr)

Montant : Montant : 160 000 euros

Résumé : L'objectif de ce projet visait à s'équiper d'un dispositif instrumental permet de coupler de façon simultanée les enregistrements d'EEG de surface et de profondeur afin (1) d'étudier les liens biophysiques entre les sources cérébrales et les capteurs EEG et (2) de chercher de nouveaux biomarqueurs dans les enregistrements EEG de surface. Actuellement dans le monde, peu de centre dispose d'un tel dispositif. En effet, les systèmes d'enregistrements cliniques disposent généralement de 128 voies d'acquisition maximum ce qui limite fortement les mesures de relation simultanée. Grâce à ce fond d'investissement de l'Université de Lorraine, nous avons fait l'achat de l'appareil d'enregistrement EEG-SEEG à 256 canaux d'enregistrement et à 2 kHz de fréquence d'échantillonnage. A cette date, j'ai inclus près d'une centaine de patients. Ceci a permis de développer de façon importante et originale, mon programme de recherche en imagerie cérébrale multi-échelle.

Partenaire : CHRU de Nancy, unité d'épileptologie

Bilan : 5 publications en revue internationale

▪ **2012 - 2016 ANR Jeune Chercheur SEPICOT**

Position : Co-investigateur (PI : Dr. R. POSTOYAN)

Montant : 187 000 euros

Résumé : Ce projet visait à étudier les réseaux épileptiques à l'aide de l'automatique. Dans ce projet, j'ai réalisé le développement de méthodes d'imagerie de sources électriques à partir de signaux EEG intracérébraux, à la définition des paramètres anatomophysiologiques des réseaux intracérébraux et à l'interprétation et validation neuroscientifiques des résultats. Dans cette ANR, nous avons publié pour la première fois la localisation précise de sources épileptiques par imagerie de sources électriques basée sur des signaux EEG intracérébraux. Cette méthode est totalement originale car habituellement l'imagerie de sources électriques repose sur l'utilisation de données EEG de surface et la modélisation biophysique de l'ensemble des tissus constitutifs de la tête. Cette approche pourrait permettre d'optimiser les examens de SEEG.

Partenaire : Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy.

Bilan : 1 publication en revue internationale

▪ **2013 – en cours - Fondation pour la Recherche sur le Cerveau - Région Lorraine**

Position : Co-PI sur la partie région (avec Pr. L. MAILLARD) et chef de projet

Montant : 511 000 euros

Résumé : Ce fond a été obtenu pour étudier le fonctionnement cérébral à partir d'enregistrements intracérébraux de neurones individuels et de populations de neurones. Ce projet s'inscrit pour moi dans l'étude multi-échelle du fonctionnement cérébral. Via l'utilisation de stimulations visuelles périodiques rapides, les neurones sélectifs aux stimuli visuels appliqués synchronisent leurs décharges électriques à la fréquence de ces stimuli. Ainsi, par cette méthode déterministe, l'étude de relation entre les signaux unitaires et EEG est rendu possible de façon précise. A cette date, 20 patients ont été inclus (Comité de Protection des Personnes EST III n°16.02.01). Je réalise l'acquisition des données et je participe à l'analyse et l'interprétation des résultats. Nous avons obtenu 171 000 € de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (Appel d'Offres « Espoir en tête ») et 340 000 € du Conseil Régional de Lorraine (340 000 €).

Bilan : 1 publication en revue internationale en review

▪ **2014 – 2017 Contrat doctoral Hamza ALTAKROURY avec financement Erasmus Mundus, EPIC project, Cardiff**

Position : Co-Principal Investigateur (Pr. V. LOUIS-DORR)

Montant : 90 000 euros

Résumé : Ce fond a été obtenu pour le doctorat de M. Hamza ALTAKROURY que j'ai codirigé. Le travail a porté sur l'estimation chez l'Homme in-vivo des conductivités des tissus constitutifs de la tête grâce à des stimulations électriques intracérébrales couplées à des enregistrements EEG multi-échelles simultanés. Durant cette thèse, nous avons testé plusieurs méthodes d'optimisation (Nelder-Mead simplex, Genetic Algorithm, Simulating Annealing) afin d'estimer au plus près les valeurs de conductivités réelles des tissus biologiques. Nous avons ensuite analysé la sensibilité des valeurs de conductivité à différentes conditions telles que la position des stimulations électriques intracérébrales, la position et le nombre des capteurs EEG de mesure et le nombre de tissus modélisés (n=3 ou 5). Enfin, la méthodologie a été éprouvée avec des données réelles (9 patients) en utilisant un modèle de tête FEM isotrope et homogène à cinq compartiments.

Bilan : 1 publication en revue internationale

▪ **2014 & 2019 : Action incitative de mon unité CRAN UMR7039**

Position : Principal Investigateur

Montant : 4 000 euros

Résumé : Ce fond m'a permis de réaliser deux séjours d'une semaine dans deux laboratoires étrangers en vue d'établir des collaborations scientifiques pérennes.

En 2014, j'ai effectué un séjour d'une semaine dans le laboratoire d'Anthony NORCIA (PI) (Stanford vision and neuro-development lab) à l'Université de Stanford pour mettre en place des projets communs de validation expérimentale de modèles physiques de propagation des courants électrophysiologiques.

En 2019, j'ai effectué un séjour d'une semaine dans le laboratoire de Jacek DMOCHOWSKI (PI) au sein du département biomédical du City College de New-York pour mettre au point un protocole expérimentale de stimulations électriques transcrâniennes couplées à des enregistrements EEG intracérébraux.

Bilan : 2 publications en revue internationale ; 6 réponses à appel à projet ont été réalisés (NIH, ANR-NSF, ANR PRC et CNRS « Modélisation du vivant »)

▪ **Depuis 2014 : Semaine du Cerveau en Lorraine – Société de Neurosciences (15 k€/an)**

Position : Principal investigateur

Montant : 90 000 euros (soit 15 000 euros par an)

Résumé : Je suis l'initiateur et l'organisateur en Lorraine de La Semaine du Cerveau (manifestation nationale). Je suis investi dans la gestion du planning, la recherche de thèmes et de conférenciers et la valorisation des actions en termes de diffusion de la culture scientifique. A titre personnel, je participe aussi en tant que conférencier pour cette manifestation. En moyenne chaque année, ce sont plus 30 actions au programme, 15 villes visitées, 20 conférenciers et 20 laboratoires qui sont mobilisés.

Partenaires et co-financeurs : CNRS DR06, Université de Lorraine, Métropole du Grand Nancy, les clubs Rotary nancéiens, la Région Grand Est / FEDER (Fonds européen de développement régional)

Bilan : 3 000 participants, 10 articles de presse et 5 émissions tv / an

▪ **2016 - 2018 Contrat d'interface junior avec le CHRU de Nancy**

Position : Principal investigateur

Montant : 80 000 euros

Résumé : J'ai été recruté par le CHRU de Nancy en tant qu'expert en imagerie cérébrale multimodale. Ce contrat m'a permis de valoriser mes développements fondamentaux et méthodologiques au sein d'un service de soin (unité d'épileptologie, centre de référence pour les épilepsies rares) avec des applications directes dans la prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. J'ai notamment réalisé des analyses d'imagerie de sources électriques en amont des investigations SEEG afin de guider les épileptologues dans la définition de l'emplacement des électrodes intracérébrales puis, en fonction des concordances, d'intégrer le résultat de ces analyses dans les futurs schémas d'exérèse chirurgicale. Cette confrontation entre mes résultats de recherche et les données cliniques a été d'une grande richesse car cela m'a permis d'optimiser mes méthodes d'analyses et d'identifier de nouvelles questions scientifiques.

Bilan : 60 examens traités ; 4 publications en revue internationale

▪ **2018 - Contrat doctoral Samuel Louviot avec co-financement de la Région Grand Est**

Position : Co-Principal Investigateur

Montant : 90 000 euros

Résumé : Les objectifs de ce doctorat sont de valider in-vivo chez l'Homme l'efficacité de la stimulation électrique transcrânienne (SET) en utilisant comme méthode de validation la stéréoelectroencéphalographie. De façon tout à fait originale, nous réalisons chez des patients épileptiques pharmaco-résistants, des protocoles de SET concomitamment aux enregistrements SEEG. Grâce à cette simultanéité, nous pouvons estimer de façon directe la valeur des champs électriques dans le cerveau. Il existe encore actuellement dans la littérature un débat important sur l'efficacité de la SET car plusieurs études montrent soit un effet placebo (en clinique), soit l'absence de champs électriques suffisamment importants dans le

cerveau pour générer une neuromodulation. Cette thèse devrait pouvoir lever ces doutes avec des données réelles en condition in-vivo. Dans un second temps, cette thèse visera à cibler des structures cérébrales identifiées comme épileptiques par la SEEG, afin de voir dans quelle mesure la SET permet de neuromoduler cette activité pathologique. Des protocoles de stimulation placebo et réelle de 20 min sont réalisés chez des patients épileptiques. Nous quantifions ensuite la récurrence, l'amplitude moyenne et la distribution anatomiques des décharges épileptiques au travers des sessions.

Bilan : Obtention d'un fond DrEAM de Lorraine Université d'excellence (voir ci-dessous), 1 article en revue internationale soumis

- **2019 - Projet DrEAM, Lorraine Université d'Excellence (LUE)**

Position : Principal investigateur

Montant : 5 600 euros

Résumé : Ce fond a permis le séjour pendant 6 mois de Samuel Louviot au sein du City College of New York (CCNY). Ce séjour avait pour but de travailler sur l'intégration et la fusion des deux outils informatiques utilisés 1) pour la stimulation électrique transcrâniennes et 2) pour la stéréoelectroencephalographie. Ces deux outils sont 1) la plateforme informatique ROAST (Realistic vOlumetric-Approach to Simulate Transcranial electric stimulation) développée au CCNY (Y. Huang, A. Datta, M. Bikson, L. Parra) et 2) la plateforme informatique d'Imagerie Cerebral Multimodale (ICEM) développée dans mon laboratoire CRAN (L. Koessler, V. Louis-Dorr, R. Ranta, J. Hofmanis). En plus de l'intégration des pipelines classiques de ROAST dans ICEM, S. Louviot a adapté les algorithmes ROAST pour répondre aux contraintes cliniques imposées par les expérimentations faites à Nancy. De façon classique, ROAST fournit pour une cible cérébrale choisie un seul couple d'électrodes de stimulation à placer sur le cuir chevelu. Dans le cadre de nos expérimentations, les patients ont des électrodes implantées dans leur cerveau ce qui rend l'accès impossible à certaines parties du cuir chevelu impossible (asepsie à respecter notamment). Par conséquent, nous avons adapté ROAST pour qu'il fournisse plusieurs solutions de placement des électrodes de stimulation pour une même cible cérébrale choisie. Dans un second temps, Samuel Louviot a adapté la plateforme ROAST pour estimer les champs électriques intracérébraux selon les vecteurs portés par les trajectoires des électrodes intracérébrales SEEG et non, comme c'est le cas actuellement, selon les axes orthonormés (x, y, z) du repère IRM. De cette façon, nous avons maintenant une estimation plus précise du champ électrique sur chaque électrode SEEG placée dans le cerveau. Ceci afin de pouvoir comparer ces champs électriques simulés aux données expérimentales réalisées in-vivo.

Bilan : 2 actes de conférence internationale avec comité de lecture

- **2021 – AAP INS2I CNRS, Soutien aux plateformes**

Position : Co-Principal investigateur (Pr. Fabien Rech)

Montant : 50 000 euros (30 k€ CNRS + 20 k€ CHRU Nancy)

Résumé : L'objectif est de proposer une méthodologie de traitement et d'analyse de signaux électriques cérébraux et d'images obtenus au cours de protocoles de stimulations cérébrales électriques directes pendant les chirurgies éveillées chez l'Homme. Il s'agira de développer des méthodes de débruitage temps réel des artefacts de stimulation, d'analyse de la connectivité cérébrale effective et de la propagation volumique du signal de stimulation.

Une plateforme d'électrophysiologie dédiée devra ainsi être mise en œuvre. Elle permettra d'émettre et de recueillir les signaux électriques. Le signal électrophysiologique sera intégré au sein de vidéos peropératoires via le marquage de l'image afin d'effectuer une corrélation structure cérébrale/signal électrophysiologique/comportement. La plateforme permettra également à *posteriori* d'explorer le connectome (plan complet des connexions neuronales d'un cerveau) *via* la réalisation d'une cartographie cérébrale corticale et sous-corticale.

Montant total obtenu en tant que PI ou Co-PI : 1 839 600 euros

4.2 Financements refusés

- 2013 - ANR Technologie pour la Santé
Position: Principal Investigateur
Titre : Spatio-temporal analysis of epileptic brain sources using multi-scale EEG recordings
Partenaires : Entreprise DIXI Microtechnique ; CHRU Nancy, Service de Neurologie
Projet validé par le pôle de compétitivité des microtechniques de Besançon
- 2014 – ANR, Défi Santé/Bien Être, Jeunes Chercheurs
Position : Principal Investigateur
Titre : Étude spatio-temporelle des sources épileptiques grâce à des enregistrements EEG multi-échelles
Partenaire : CHRU de Nancy, Service de Neurologie
- 2015 - ANR, Défi Santé/Bien Être
Position : Co-Investigateur
Titre : Cartographie cérébrale humaine multimodale et multi-échelle par stimulation visuelle périodique rapide »
Partenaires : CHRU de Nancy, Service de Neurologie ; Université de Louvain, Belgique ; Laboratoire IADI, INSERM U947
- 2017 - ANR, Défi Santé/Bien Être, Jeunes Chercheurs
Position : Principal Investigateur
Titre : Compréhension du fonctionnement des réseaux cérébraux chez l'Homme à partir des potentiels électriques de surface et intracérébraux jusqu'à l'activité unitaire neuronale (PI)
Partenaires : CHRU de Nancy, Service de Neurologie ; Université de Louvain, Belgique ; Centre of System Neurosciences, University of Leicester, Royaume-Uni.
- 2017 - National Institute of Health, Brain Initiative RFA-MH-17-240 - Non-Invasive Neuromodulation - New Tools and Techniques for Spatiotemporal Precision.
Position: Co-Principal Investigateur
Titre : Closed-Loop Transcranial Electrical Stimulation
Partenaires : City College of New-York, Department of Biomedical Engineering, New-York, Etats-Unis ; Stanford University, Department of Psychology, Etats-Unis ; CHRU De Nancy, Service de Neurologie

- 2018 - ANR Recherche Translationnelle en Santé, Projet de Recherche Collaboratif
 Position : Principal Investigateur
 Titre : « Intracerebral validation of transcranial electrical stimulation in Human in-vivo » (Invi-tES)
 Partenaires : City College of New-York, Department of Biomedical Engineering, New-York, Etats-Unis ; CHRU De Nancy, Service de Neurologie

- 2019 - ANR-National Science Fondation, Collaborative Research in Computational NeuroScience (CRCNS),
 Position: Co-Principal Investigateur
 Titre : Computationally-guided transcranial electrical stimulation -- validating effects on neuronal firing in the human brain
 Partenaires : City College of New-York, Department of Biomedical Engineering, New-York, Etats-Unis ; CHRU De Nancy, Service de Neurologie

- 2019 - ERA-NET Neuron, Translational Biomarkers
 Position : Co-investigateur
 Titre : EEG connectivity as clinical biomarker for Epilepsy” (Partenaire).
 Partenaires : Université de Genève (PI) ; University Medicine Göttingen, Allemagne ; Ghent University, Belgique

- 2019 - AAP CNRS, Défi « Modélisation du Vivant »,
 Position : Co-Principal Investigateur
 Titre : RELIAbility of current flow modeling within the human head during Transcranial Electrical Stimulation: an in-vivo study”
 Partenaire : City College of New-York, Department of Biomedical Engineering, New-York, Etats-Unis ; CHRU De Nancy, Service de Neurologie

- 2019 - AAP CNRS INS2I, « Soutien au plateforme »
 Position : Co-Principal Investigateur
 Titre : Analyse des signaux électrophysiologiques cérébraux et corrélation avec des enregistrements vidéo cliniques obtenus lors de chirurgies cérébrales éveillées chez l’Homme »
 Partenaires : CHRU de Nancy, Service de Neurochirurgie et Service de Neurologie

- 2019 - ANR Projet de Recherche Collaboratif
 Position : Co-Investigateur
 Titre : The neural basis of Primate Face Recognition: a comparative multimodal approach
 Partenaires : Laboratoire CERCO, Toulouse ; CHRU de Nancy, Service de Neurologie

Au total, depuis 2013, ce sont **11 appels d’offres dont 8 appels en tant que principal investigateur ou co-principal investigateur qui ont été refusés.**

En 2020, j’ai déposé en tant que principal investigateur une réponse à l’appel ANR Générique et une réponse à l’appel NEUC (ANR-NSF). Les expertises sont en cours...

Chapitre 5 : Encadrement de projets de recherche

6.1 Stage d'initiation à la Recherche (SIR)

J'ai encadré deux stages d'initiation à la recherche depuis ma prise de fonction au sein du CNRS. Le premier étudiant que j'ai encadré (Sébastien HEYER ; 2016) en SIR a travaillé sur le thème de l'imagerie de sources électriques. Nous avons étudié l'impact du niveau de vigilance (veille versus sommeil) sur la localisation spatiale des décharges épileptiques intercritiques. En utilisant des modèles de sources dipolaires et distribuées, nous avons montré sur une petite cohorte de patients épileptiques pharmaco-résistants du lobe temporal (n=9) que les localisations de sources étaient plus distribuées spatialement (volume en mm³ qui augmente de 80%) lors du sommeil par rapport à la veille. Avec l'algorithme Rotating dipôle, le test de Wilcoxon a montré une différence significative (p = 0.004) entre la diffusion des pointes à la veille et au sommeil. La diffusion des pointes au sommeil est 250% plus importante que lors de la veille. Ce résultat confirme l'hypothèse clinique initiale et démontre que l'imagerie de sources électriques est une méthode adéquate pour faire une investigation non-invasive du fonctionnement électrique cérébral lors de différents états de vigilance. Un article est en cours de rédaction.

Un second stage SIR (Romain LABHARI) va débuter en 2021 sur l'analyse automatique (Janca et al., 2015) des décharges intercritiques enregistrées en SEEG. L'objectif de ce stage sera d'étudier, au travers de plusieurs tracés SEEG prélevés à intervalle de temps régulier au cours de la semaine d'hospitalisation des patients, la stabilité des décharges intercritiques en termes d'amplitude, de fréquence d'apparition et de distribution spatiale sur les électrodes SEEG. Dans le cadre d'un de mes projets de recherche visant à montrer l'impact de la stimulation électrique transcrânienne sur les décharges électriques intercritiques, il est impératif d'avoir des jeux de données SEEG réalisés avant la SET afin de connaître précisément l'organisation et le mode de fonctionnement de la ou des zones irritatives à l'origine de ces décharges. Pour chaque patient, ce travail d'analyse de signaux et de données servira de référentiel pour comparer les décharges intercritiques enregistrées avec et sans stimulations électriques transcrâniennes (voir section 8.2.1).

6.2 Masters 1 et Masters 2

Depuis 2012, j'ai encadré **17 Masters** (7 en Master 1 et 10 en Master 2).

Les sujets proposés peuvent se décomposer selon trois axes qui correspondent à mes axes de recherche à savoir :

- Instrumentation et capteurs en EEG et SEEG avec : Pierre RIFF, Thomas MANGIN, Jonathan GUEDES, Antoine CHALON et Benjamin LE GOLVAN
- Extraction et localisation de sources électriques avec : Irving REMY, Cyril BRZENCZEK, Sébastien HEYER, Chifaou ABDALLAH, Maria ZIDANI, Annabelle KLEIN, Frédéric PIETTE et Cécile POPKO, Gaël Kuhn
- Stimulation électrique transcrânienne avec : Samuel LOUVIOT, Marine CHIRIATTI, Yanis MENZER et Soufian GAROUI

6.3 Doctorats

A cette date, j'ai codirigé **trois contrats doctoraux**.

6.3.1 Doctorat de Mme Georgia Ramantani (2013-2018)

Plusieurs études de simulation in vitro et in vivo ont été réalisées au cours des dernières décennies afin de clarifier les interrelations des sources corticales avec leurs corrélats électrophysiologiques enregistrés en l'EEG de scalp et en SEEG. L'observabilité et la contribution de ces sources électriques cérébrales sur l'EEG de surface sont modulées par des paramètres indépendants que ce sont l'amplitude de la source, l'étendue de la source, ou encore la localisation et la géométrie de la source. L'enregistrement simultané et multi-échelle de l'EEG de scalp et intracrânien (avec des électrodes sous-durales ou profondes) durant l'exploration pré-chirurgicale des patients épileptiques offre une opportunité unique d'explorer cette question fondamentale. Alors que les études précédentes ont considéré essentiellement des sources néocorticales dans le contexte de l'épilepsie du lobe temporal, ce travail de thèse s'est intéressé à l'observabilité et la contribution de sources électriques frontales. Nous avons pu montrer : (1) que les sources épileptiques profondes enregistrées dans les régions frontales ne sont pas visibles par l'analyse visuelle de routine mais sont détectables après élimination du bruit de fond physiologique généré par les sources corticales de surface sus-jacentes ; (3) que l'amplitude des pointes enregistrées en surface est corrélée avec la surface d'activation corticale de la convexité et avec des ratios élevés d'amplitude pointes/activité de fond

Valorisation :

- Actes de conférence avec comité de lecture :

Looking inside the brain: what EEG can detect or see.

Koessler L, Cecchin T, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Jonas J, Vespignani H, Ramantani G, Maillard L

15th European Congress on Clinical Neurophysiology, ECCN 2015, Brno, Czech Republic
Clinical Neurophysiology, 127(3):e50

The dark side of the temporal lobe: mesial source contribution on simultaneous EEG-SEEG recordings.

Koessler L, Vignal JP, Cecchin T, Colnat-Coulbois S, Vespignani H, Ramantani G, Maillard L.
Clinical EEG and Neuroscience, 44(4):E1-E121, 2013

- Publications en revue internationale :

Intracranial Evaluation of the Epileptogenic Zone in Regional Infrasyllian Polymicrogyria

Ramantani G, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Isnard J, Catenoix H, Jonas J, Zentner J, Schulze-Bonhage A, Maillard LG.

Epilepsia 2013; 54(2):296-304.

Objective: To define the relationship between the epileptogenic zone and the polymicrogyric area using intracranial electroencephalography (EEG) recordings in patients with structural epilepsy associated with regional infrasylvian polymicrogyria (PMG).

Methods: We retrospectively reviewed the medical charts, scalp, and intracranial video-EEG recordings, neuroimaging findings, and neuropsychological evaluations of four patients with refractory temporal lobe epilepsy related to PMG who consequently underwent resective surgery.

Key findings: High-resolution magnetic resonance imaging (MRI) revealed temporal lobe PMG in all cases, accompanied by hippocampal malrotation and closed lip schizencephaly in 3/4 cases, respectively. In intracranial recordings, interictal spike activity was localized within the PMG in only 2/4 and within the amygdala, hippocampus, and entorhinal cortex in all cases. In the first patient, two epileptogenic networks coexisted: the prevailing network initially involved the mesial temporal structures with spread to the anterior PMG; the secondary network successively involved the anterior part of the PMG and later the mesial temporal structures. In the second patient, the epileptogenic network was limited to the mesial temporal structures, fully sparing the PMG. In the third patient, the epileptogenic network first involved the mesial temporal structures and later the PMG. Conversely, in the last case, part of the PMG harbored an epileptogenic network that propagated to the mesial temporal structures. Consistent with these findings a favorable outcome (Engel class I in three of four patients; Engel class II in one of four) at last follow-up was obtained by a resection involving parts of the PMG cortex in three of four and anteromesial temporal lobe structures in another three of four cases.

Significance: Infrasylvian PMG displays a heterogeneous epileptogenicity and is occasionally and partially involved in the epileptogenic zone that commonly includes the mesial temporal structures. Our results highlight the intricate interrelations between the MRI-detectable lesion and the epileptogenic zone as delineated by intracranial recordings. Seizure freedom can be accomplished as a result of a meticulous intracranial study guiding a tailored resection that may spare part of the PMG.

Simultaneous subdural and scalp EEG correlates of frontal lobe epileptic sources.

Ramantani G, Dümpelmann M, Koessler L, Brandt A, Cosandier-Rimélé D, Zentner J, Schulze-Bonhage A, Maillard LG.

Epilepsia 2014; 55(2):278-88. doi: 10.1111/epi.12512.

Objective: To assess the visibility and detectability in scalp electroencephalography (EEG) of cortical sources in frontal lobe epilepsy (FLE) as to their localization, and the extent and amplitude of activation.

Methods: We analyzed the simultaneous subdural and scalp interictal EEG recordings of 14 patients with refractory frontal lobe epilepsy (FLE) associated with focal cortical dysplasia. Subdural spike types were identified and averaged for source localization and detection of their scalp EEG correlates. Both raw and averaged scalp EEG segments were reviewed for spikes, blinded to subdural segments. We further analyzed the correlation of spike-to-background amplitude ratios in subdural and scalp EEG.

Key findings: We identified 36 spike types in subdural EEG, corresponding to 29 distinct sources. Four of 29 sources were visible by visual evaluation of scalp EEG and six additional sources were detectable after averaging: four in the medial frontal, two in the dorsolateral gyri, two in the depth of dorsolateral sulci, and two in the basal frontal region.

Cortical sources generating scalp-detectable spikes presented a median of 6cm² of activated cortical convexity surface and a subdural spike-to-background-amplitude ratio >8. These sources were associated with a higher number of activated subdural grid contacts and a higher subdural spike-to-background amplitude ratio than sources generating non-scalp-detectable spikes.

Significance: Not only dorsolateral but also basal and medial sources can be detectable in FLE. This is the first in vivo demonstration derived from simultaneous subdural and scalp EEG recordings of the complementary significance of extensive source activation and higher subdural spike-to-background amplitude ratio in the detection of cortical sources in FLE.

Catching the invisible: mesial temporal source contribution to simultaneous EEG and SEEG recordings.

Koessler L, Cecchin T, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Jonas J, Vespignani H, Ramantani G, Maillard LG.

Brain Topogr. 2015 Jan;28(1):5-20. doi: 10.1007/s10548-014-0417-z.

Objective: Mesial temporal sources are presumed to escape detection in scalp electroencephalographic recordings. This is attributed to the deep localization and infolded geometry of mesial temporal structures that leads to a cancellation of electrical potentials, and to the blurring effect of the superimposed neocortical background activity.

Methods: In this study, we analyzed simultaneous scalp and intracerebral electroencephalographic recordings to delineate the contribution of mesial temporal sources to scalp electroencephalogram. Interictal intracerebral spike networks were classified in three distinct categories: solely mesial, mesial as well as neocortical, and solely neocortical. The highest and earliest intracerebral spikes generated by the leader source of each network were marked and the corresponding simultaneous intracerebral and scalp electroencephalograms were averaged and then characterized both in terms of amplitude and spatial distribution.

Key findings: In seven drug-resistant epileptic patients, 21 interictal intracerebral networks were identified: nine mesial, five mesial plus neocortical and seven neocortical. Averaged scalp spikes arising respectively from mesial, mesial plus neocortical and neocortical networks had a 7.1 (n = 1,949), 36.1 (n = 628) and 10 (n = 1,471) μ V average amplitude. Their scalp electroencephalogram electrical field presented a negativity in the ipsilateral anterior and basal temporal electrodes in all networks and a significant positivity in the fronto-centro-parietal electrodes solely in the mesial plus neocortical and neocortical networks. Topographic consistency test proved the consistency of these different scalp electroencephalogram maps and hierarchical clustering clearly differentiated them.

Significance: In our study, we have thus shown for the first time that mesial temporal sources (1) cannot be spontaneously visible (mean signal-to-noise ratio -2.1 dB) on the scalp at the single trial level and (2) contribute to scalp electroencephalogram despite their curved geometry and deep localization.

Correlation of invasive EEG and scalp EEG.

Ramantani G, Maillard L, Koessler L.

Seizure. 2016; 41:196-200. doi: 10.1016/j.seizure.2016.05.018.

Summary: Ever since the implementation of invasive EEG recordings in the clinical setting, it has been perceived that a considerable proportion of epileptic discharges present at a cortical level are missed by routine scalp EEG recordings.

Several in vitro, in vivo, and simulation studies have been performed in the past decades aiming to clarify the interrelations of cortical sources with their scalp and invasive EEG correlates. The amplitude ratio of cortical potentials to their scalp EEG correlates, the extent of the cortical area involved in the discharge, as well as the localization of the cortical source and its geometry have been each independently linked to the recording of the cortical discharge with scalp electrodes. The need to elucidate these interrelations has been particularly imperative in the field of epilepsy surgery with its rapidly growing EEG-based localization technologies. Simultaneous multiscale EEG recordings with scalp, subdural and/or depth electrodes, applied in presurgical epilepsy workup, offer an excellent opportunity to shed some light to this fundamental issue. Whereas past studies have considered predominantly neocortical sources in the context of temporal lobe epilepsy, current investigations have included deep sources, as in mesial temporal epilepsy, as well as extratemporal sources. Novel computational tools may serve to provide surrogates for the shortcomings of EEG recording methodology and facilitate further developments in modern electrophysiology.

6.3.2 Doctorat de M. Hamza ALTAKROURY (2014 - 2017)

Grâce aux progrès en neurosciences computationnelles et à des techniques d'imagerie (comme l'IRM et la CT) de plus en plus pointues, il est possible de générer des modèles biophysiques de tête humaine qui représentent avec une grande précision la géométrie des tissus biologiques. Cependant, il existe une incertitude sur les valeurs de conductivité électrique de ces tissus et sur la méthode de référence à utiliser pour les estimer. Dans la littérature, les valeurs standard de conductivités chez l'Homme proviennent principalement d'expériences in-vitro ou d'enregistrements réalisés sur la surface du scalp. Dans ce travail, nous avons effectué une estimation de la conductivité in-vivo à partir de données EEG multi-échelle et de stimulations électriques intracrâniennes (SEI). Des modèles biophysiques (Finite Element Model, FEM) à cinq compartiments ont été générés en utilisant des images IRM et Scanner des CT SCAN. L'originalité de ce travail réside dans l'évaluation de la performance de l'estimation des conductivités in-vivo par des mesures EEG et / ou SEEG en fonction de différents paramètres spatiaux et de la localisation des SEI. Ce travail de doctorat s'est développé selon trois parties: (i) l'estimation de différentes méthodes d'optimisation sous contraintes pour optimiser les paramètres du modèle direct de tête, (ii) l'analyse de la sensibilité des valeurs de conductivité selon différentes conditions expérimentales (position de SEI, position et nombre de mesures intracrâniennes et nombre de compartiments du modèle biophysique) et (iii) l'estimation in-vivo chez trois patients des conductivités électriques réelles.

Valorisation :

- **Actes de conférence avec comité de lecture :**

Optimizing realistic volume propagation model using human In-vivo intracerebral electrical stimulations and recordings.

Altakroury H, Koessler L, Hofmanis J, Louis-Dorr V.

International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging, BaCi, Utrecht, NL. 2015

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01245244>

In-vivo measurements of human brain tissues conductivities using focal electrical stimulations in intracerebral multi-contacts electrodes.

Koessler, L., Colnat-Coulbois, S., Cecchin, T., Altakroury, H., Hofmanis, J., & Maillard, L. International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging, BaCi, Utrech, Netherlands. 2015
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01245760>

In vivo estimation of head conductivities frequency response with IES and SEEG-EEG.

Altakroury H., Koessler, L., Hofmanis, J., & Louis-Dorr V.
Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2016 ; 46(2): 77-79.

Résolution de problèmes direct et inverse à partir de mesures SEEG et de la stimulation électrique intracérébrale.

Louis-Dorr, V., Altakroury, H., Hofmanis, J., Caune, V., Ranta R., Le Cam, S., Vignal, P., Coulbois, S., Maillard, L. & Koessler, L.
Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology; 2016 : 46(2): 88.

Evaluation of Performance for human in-vivo conductivity estimation from EEG and SEEG recorded in simultaneous with intracerebral electrical stimulation.

Altakroury, H., Ranta R., Hofmanis, J., Coulbois, S., Maillard, L. Louis-Dorr, V., & Koessler, L.
In progress

- Publications en revue internationale :

Evaluation of Performance for human in-vivo conductivity estimation from EEG and SEEG recorded in simultaneous with intracerebral electrical stimulation.

Altakroury H, Ranta R, Hofmanis J, Colnat Coulbois S, Maillard L, Koessler L*, Louis Dorr V*. Resubmission in progress

Objective: Accurate conductivities assignment in human head models is an essential factor for performing precise electroencephalographic (EEG) source localization and targeting of transcranial electrical stimulation (TES). Unfortunately, the literature reports diverging values for the conductivities of tissues in the human head. The current study analyzes first the performance of in-vivo conductivity estimation for different configurations concerning the localization of the electrical source and measurement.

Methods: We estimated the head tissue electrical conductivities for three epileptic patients using scalp EEG, intracerebral stereotactic EEG (SEEG) and intracerebral electrical stimulations. The estimates of the conductivities were based on finite-element models of the human head with five tissue compartments of homogeneous and isotropic conductivities.

Key findings: we shown that in-vivo conductivity estimation can lead to different estimated conductivities for the same patient when considering different stimulation positions, different measurement positions or different measurement modalities (SEEG or EEG).

Significance: this work provides methodological guidelines to in-vivo conductivity estimation and explains the variability among the conductivity values which have been reported in previous studies.

6.3.3. Doctorat de M. Samuel LOUVIOT (2019 - en cours)

Les déséquilibres d'excitabilités électriques neuronales sont très souvent à la source de pathologies (maladie de parkinson, épilepsie, maladies psychiatriques et mentales, ...) et de troubles cognitifs (mémoire, langage, motricité, émotions, ...). La stimulation électrique cérébrale, qui consiste à envoyer de faibles courants électriques au niveau du cortex, permet d'exciter ou d'inhiber les populations de neurones (Reato et al., 2013 ; Rahman et al., 2017). La stimulation permet ainsi de déréguler certains processus électriques pathologiques ou bien à l'opposé de restaurer un fonctionnement électrique nécessaire au bon fonctionnement de processus cognitifs physiologiques. Il s'agit là d'un processus appelé la neuromodulation. L'application la plus connue et remarquable concerne la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson (Benabid, Nature Med., 2014). De façon moins invasive, la stimulation électrique peut aussi être réalisée depuis la surface du cuir chevelu. Cette méthode dite transcrânienne a montré des résultats très intéressants dans de nombreux domaines d'application (Chrysikou et al., 2017 ; Antal et al., 2017) et cela malgré une diffusion électrique très large du courant dans le cerveau. Cette large diffusion est liée essentiellement à des difficultés méthodologiques à savoir : 1. le faible nombre d'électrodes de stimulation (n=2 ; une anode et une cathode) ; 2. la calibration incertaine des modèles biophysiques (les conductivités des tissus in-vivo chez l'Homme sont méconnues) ; 3. le choix des paramètres de stimulation (position des capteurs et intensité de stimulations) reposant sur des simulations numériques.

Les objectifs de ce projet doctoral seront d'étudier et de valider les effets de la stimulation électrique transcrânienne chez l'Homme in-vivo grâce à des enregistrements SEEG simultanés. Nous souhaitons appliquer cette méthodologie originale (rarement développée dans la littérature ; Opitz et al., 2016) chez des patients épileptiques pharmaco-résistants. Plusieurs verrous scientifiques restent à lever pour vérifier l'hypothèse suivante : la stimulation électrique transcrânienne permet-elle de moduler efficacement l'activité des réseaux neuronaux quand le champ électrique appliqué est suffisamment intense (> 0.1 V/m) sur la cible anatomique choisie ?

Le premier verrou consiste à valider in-vivo chez l'Homme la possibilité de générer un champ électrique intracérébrale suffisamment fort (même dans les structures cérébrales profondes) par l'application d'une stimulation électrique transcrânienne.

Le second verrou consiste à caractériser la neuromodulation liée à la stimulation électrique en utilisant des biomarqueurs électrophysiologiques bien connus.

Deux études seront menées sur ce second verrou à savoir :

1) Est-il possible de neuromoduler l'amplitude et/ou la fréquence des décharges épileptiques liées à l'hyperexcitabilité neuronale ? Ceci dans le but de développer une nouvelle méthode thérapeutique de traitement des épilepsies.

2) Est-il possible de neuromoduler les réponses neuronales évoquées par la stimulation visuelle rapide dans le cadre d'expériences cognitives perceptivo-mnésiques ? Nous focaliserons notre attention sur la région temporo-occipitale (voie visuelle ventrale).

L'originalité et la force de ce projet reposent :

- 1) sur l'utilisation simultanée de stimulations électriques transcrâniennes et de la stéréoelectroencéphalographie. Très peu de centres au niveau international dispose d'une telle méthode de stimulation-enregistrement simultanée,

- 2) sur le modèle d'étude investigué, à savoir l'Homme in-vivo, puisque les épilepsies focales pharmaco-résistantes représentent une des rares pathologies où l'enregistrement SEEG peut être réalisée.

Les résultats attendus sont la caractérisation des effets électrophysiologiques de la stimulation tDCS. En d'autres termes, il s'agira de valider, in-vivo chez l'Homme, le critère intense de cette stimulation non invasive. Pour cela des analyses de champs électriques seront réalisées afin de quantifier la stimulation électrique au niveau de la cible anatomique mais aussi des régions cérébrales environnantes. D'autre part, nous souhaitons montrer que la stimulation tDCS (surtout cathodique) inhibe le comportement des neurones épileptiques. Une baisse d'amplitude et de fréquence d'apparition des décharges épileptiques devrait être observée en utilisant une stimulation hyperpolarisante (cathodique). Une comparaison quantitative des décharges épileptiques avant, pendant et après stimulation tDCS sera menée pour essayer de démontrer statiquement ce phénomène. Enfin, nous souhaitons montrer une neuromodulation des réseaux cérébraux cognitifs en utilisant les réponses cérébrales à la stimulation visuelle périodique rapide comme biomarqueurs fonctionnels. L'amplitude et la distribution anatomique topographique des biomarqueurs seront aussi analysées et comparées avant, pendant et après la stimulation tDCS.

Valorisation :

- **Actes de conférence avec comité de lecture :**

Medial and Lateral Temporal Lobe Neuromodulation In Epilepsy: A Simultaneous tDCS-SEEG investigation. ,

Louviot S, Dmochowski J, Jonas J, Maillard LG, Colnat-Coulbois S, Tyvaert L, Koessler L. Brain Stimul., vol. 12, New York: Elsevier Ltd; 2019, p. e11–2. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.038>.

A human in-vivo evaluation of roast using simultaneous intracerebral electrical stimulations and scalp eeg.

Louviot S, Dmochowski J, Jonas J, Maillard L, Colnat-Coulbois S, Tyvaert L, Koessler L. Brain Stimul 2019; 12:e24. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.075>.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) modify the interictal epileptiform activity in deep cerebral structures observed on SEEG (stereoencephalographie).

Louviot S, Dmochowski J, Maillard LG, Tyvaert L, Koessler L. Neurophysiol Clin 2019; 49:191. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.05.029>.

Interictal discharges neuromodulation using transcranial electrical stimulation: a simultaneous tDCS-SEEG study in human in vivo.

Louviot S, Dmochowski J, Tyvaert L, Colnat-Coulbois S, Maillard L, Koessler L. Clin Neurophysiol 2019; 130:e36–7. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.363>.

- **Publication en revue internationale :**

Frequency and Montage Influence in Transcranial Electrical Stimulations: an intracerebral electric field investigation in human in-vivo.

Louviot S, Tyvaert L, Colnat-Coulbois S, Maillard L, Dmochowski J*, Koessler L*.
Brain stimulation 2020 (submitted)

6.3.4 Jury de thèse et de concours

2011 - Membre du jury de la Thèse de Laurent ENGELS intitulé : « Acquisition en temps réel, identification et mise en correspondance de données 3D : application à la magnétoencéphalographie », Université Libre de Bruxelles, Laboratoire de l'Image : Synthèse et Analyse (LISA)

2019 – Membre du jury de recrutement au concours d'Ingénieur de Recherche biologiste / Analyste de données (BAP A) à l'INSERM.
Participation en tant que représentant de structure.

Chapitre 6 : Production Scientifique

Brevet d'invention :

- [A] **Koessler L.**, Maillard L., Braun M., Vespignani H., « Capteur de signaux électrophysiologiques compatible et repérable en IRM », déposant : CHU de Nancy, Université de Lorraine, Société TEA (Vandoeuvre-lès-Nancy).
Brevet n° 0652056, 23/01/09, Int. Cl : A61B 5/055, A61B5/0478 61 B 5/55, A 61 B5/0478, Date de dépôt : 8 Juin 2006.

35 Articles publiés dans des revues internationales :

7 articles en premier auteur, 10 articles en second auteur, 7 articles en dernier auteur

1 640 citations, h-index : 23 (source : google scholar).

- I. Rikir E, Maillard LG, Abdallah C, Gavaret M, Bartolomei F, Vignal JP, Colnat-Coulbois S, **Koessler L.** Respective Contribution of Ictal and Inter-ictal Electrical Source Imaging to Epileptogenic Zone Localization. *Brain Topogr.* 2020; 33(3):384-402.
- II. Jacques C, Jonas J, Maillard L, Colnat-Coulbois S, Rossion B*, **Koessler L***. Fast periodic visual stimulation to highlight the relationship between human intracerebral recordings and scalp electroencephalography. *Hum Brain Mapp.* 2020;41(9):2373-2388.
- III. Salido-Ruiz RA, Ranta R, Korats G, Le Cam S, **Koessler L**, Louis-Dorr V. A unified weighted minimum norm solution for the reference inverse problem in EEG. *Comput Biol Med.* 2019; 115:103510.
- IV. Jacques C, Jonas J, Maillard L, Colnat-Coulbois S, **Koessler L***, Rossion B* (equally contributed). The inferior occipital gyrus is a major cortical source of the face-evoked N170: Evidence from simultaneous scalp and intracerebral human recordings. *Hum Brain Mapp.* 2019; 40(5):1403-1418.
- V. Salado AL, **Koessler L**, De Mijolla G, Schmitt E, Vignal JP, Civit T, Tyvaert L, Jonas J, Maillard LG, Colnat-Coulbois S. sEEG is a Safe Procedure for a Comprehensive Anatomic Exploration of the Insula: A Retrospective Study of 108 Procedures Representing 254 Transopercular Insular Electrodes. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2018; 14(1):1-8.
- VI. Krieg J, **Koessler L**, Jonas J, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Bénar CG, Maillard LG. Discrimination of a medial functional module within the temporal lobe using an effective connectivity model: A CCEP study. *Neuroimage.* 2017; 161:219-231.
- VII. Seeck M, **Koessler L**, Bast T, Leijten F, Michel C, Baumgartner C, He B, Beniczky S. The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol.* 2017 Oct;128(10):2070-2077.

- VIII. Carpentier N, Cecchin T, **Koessler L**, Louis-Dorr V, Jonas J, Vignal JP, Carpentier M, Szurhaj W, Bourgin P, Maillard L. Stereo-electroencephalography identifies N2 sleep and spindles in human hippocampus. *Clin Neurophysiol.* 2017; 128(9):1696-1706.
- IX. Dmochowski JP, **Koessler L**, Norcia AM, Bikson M, Parra LC. Optimal use of EEG recordings to target active brain areas with transcranial electrical stimulation. *Neuroimage.* 2017; 157:69-80.
- X. Abdallah C, Maillard LG, Rikir E, Jonas J, Thiriaux A, Gavaret M, Bartolomei F, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, **Koessler L**. Localizing value of electrical source imaging: Frontal lobe, malformations of cortical development and negative MRI related epilepsies are the best candidates. *Neuroimage Clin.* 2017; 16:319-329.
- XI. Cam SL, Ranta R, Caune V, Korats G, **Koessler L**, Maillard L, Louis-Dorr V. SEEG dipole source localization based on an empirical Bayesian approach taking into account forward model uncertainties. *Neuroimage.* 2017; 153:1-15.
- XII. Rikir E, **Koessler L**, Ramantani G, Maillard LG. Added value and limitations of electrical source localization. *Epilepsia.* 2017; 58(1):174-175
- XIII. **Koessler L**, Colnat-Coulbois S, Cecchin T, Hofmanis J, Dmochowski JP, Norcia AM, Maillard LG. In-vivo measurements of human brain tissue conductivity using focal electrical current injection through intracerebral multicontact electrodes. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38(2):974-986
- XIV. Ramantani G, Maillard L, **Koessler L**. Correlation of invasive EEG and scalp EEG. *Seizure.* 2016; 41:196-200.
- XV. **Koessler L**, Cecchin T, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Jonas J, Vespignani H, Ramantani G, Maillard LG. Catching the Invisible: Mesial Temporal Source Contribution to Simultaneous EEG and SEEG Recordings. *Brain Topogr.* 2015; 28(1):5-20.
- XVI. Carpentier N, Jonas J, Schaff JL, **Koessler L**, Maillard L, Vespignani H. The feasibility of home polysomnographic recordings prescribed for sleep-related neurological disorders: a prospective observational study. *Neurophysiol Clin.* 2014; 44(3):251-5.
- XVII. Jonas J, Rossion B, Krieg J, **Koessler L**, Colnat-Coulbois S, Vespignani H, Jacques C, Vignal JP, Brissart H, Maillard L. Intracerebral electrical stimulation of a face-selective area in the right inferior occipital cortex impairs individual face discrimination. *Neuroimage.* 2014; 99:487-97.
- XVIII. Caune V, Ranta R, Le Cam S, Hofmanis J, Maillard L, Louis-Dorr V*, **Koessler L***. Evaluating dipolar source localization feasibility from intracerebral SEEG recordings. *Neuroimage.* 2014; 98C:118-133. (*: equally contributed)

- XIX. Jonas J, Frismand S, Vignal JP, Colnat-Coulbois S, **Koessler L**, Vespignani H, Rossion B, Maillard L. Right hemispheric dominance of visual phenomena evoked by intracerebral stimulation of the human visual cortex. *Hum Brain Mapp.* 2014; 35(7):3360-71.
- XX. Rikir E, **Koessler L**, Gavaret M, Bartolomei F, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Vespignani H, Ramantani G, Maillard LG. Electrical source imaging in cortical malformation-related epilepsy: A prospective EEG-SEEG concordance study. *Epilepsia.* 2014; 55(6):918-32.
- XXI. Ramantani G, Dümpelmann M, **Koessler L**, Brandt A, Cosandier-Rimélé D, Zentner J, Schulze-Bonhage A, Maillard LG. Simultaneous subdural and scalp EEG correlates of frontal lobe epileptic sources. *Epilepsia.* 2014; 55(2):278-88.
- XXII. Ramantani G, **Koessler L**, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Isnard J, Catenoix H, Jonas J, Zentner J, Schulze-Bonhage A, Maillard LG. Intracranial evaluation of the epileptogenic zone in regional infrasyllian polymicrogyria. *Epilepsia.* 2013; 54(2):296-304.
- XXIII. Madhu N, Ranta R, Maillard L, **Koessler L**. A unified treatment of the reference estimation problem in depth EEG recordings. *Med Biol Eng Comput.* 2012; 50(10):1003-15.
- XXIV. Jonas J, Descoins M*, **Koessler L***, Colnat-Coulbois S, Sauvé M, Guye M, Vignal JP, Vespignani H, Rossion B, Maillard L. Focal electrical intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia. *Neuroscience.* 2012; 11; 222:281-8. (*: equally contributed)
- XXV. **Koessler L.**, Cecchin T., Benhadid A., Caspary O., Vespignani H., Maillard L. "EEG-MRI co-registration and electrodes labeling using a 3D laser scanner". *Annals of biomedical engineering*, vol. 39(3):983-95, 2011.
- XXVI. Maillard L., Barbeau E., Baumann C., **Koessler L.**, Bénar C., Chauvel P. and Liégeois-Chauvel C., "From Perception to Recognition Memory: Time Course and Lateralization of Neural Substrates of Word and Abstract Picture Processing". *Journal of Cognitive Neurosciences*. doi:10.1162/jocn.2010.21434, 2010.
- XXVII. **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*, vol. 51(2), pp. 642-53, 2010.
- XXVIII. 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*. vol. 81(7):710-5, 2010.
- XXIX. Cecchin T., Ranta R., **Koessler L.**, Caspari O., Vespignani H., Maillard L., "Epileptic seizures lateralization in scalp EEG using Hjorth parameters", *Clin. Neurophysiol.* vol. 121(3), pp. 290-300, 2010.

- XXX. Maillard L., **Koessler L.**, Colnat-Coulbois S., Vignal JP., Louis-Dorr V., Marie PY., Vespignani H., "Combined SEEG and source localisation study of temporal lobe schizencephaly and polymicrogyria.", *Clin Neurophysiol.*, vol. 120(9), pp 1628-36, 2009.
- XXXI. **Koessler L.**, Maillard L., Benhadid A., Vignal JP., Felblinger J., Vespignani H., Braun M., "Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10-10 system", *Neuroimage*, vol. 46, pp 64-72, 2009.
- XXXII. 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 single photon emission computed tomography is enhanced when using 3D-OSEM iterative reconstruction.", *Nucl. Med.*, vol. 30(11):846-53, 2009.
- XXXIII. **Koessler L.**, Benhadid A., Maillard L., Vignal JP., Vespignani H., Braun M., "Automatic localization of new scalp-recorded EEG sensors in MRI volume", *Neuroimage*, vol. 41(3), pp 914-923, 2008.
- XXXIV. Mathias J., **Koessler L.**, Brissart H., Foscolo S., Schmitt E., Bracard S., Braun M., Kremer S., "Giant cystic widening of Virchow Robin spaces: an anatomo-functional study", *American Journal of Neuroradiology*, vol. 28(8), pp 1523-5, 2007.
- XXXV. **Koessler L.**, Maillard L., Benhadid A., Vignal JP., Braun M., Vespignani H., "Spatial localization of EEG electrodes", *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, vol. 37, pp 97-102, 2007.

30 Articles publiés dans les actes de conférences internationales avec comité de lecture

- I. **Koessler L.**, Jacques C, Jonas J, Maillard L, Colnat-Coulbois S, Rossion B. The cortical sources of face selective N170: a simultaneous multi-scale EEG study. 7th European Congress of Clinical Neurophysiology
- II. **Koessler L.**, Abdallah C, Rikir E, Jonas J, Thiriaux A, Gavaret M, Bartolomei F, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Maillard LG. Localizing value of interictal electrical source imaging: who are the best candidates? 7th European Congress of Clinical Neurophysiology
- III. **Koessler L.**, Louviot S, Dmochowski J, Tyvaert L, Colnat-Coulbois S, Maillard L. Interictal discharges neuromodulation using transcranial electrical stimulation: a simultaneous tDCS-SEEG study in human in-vivo. 7th European Congress of Clinical Neurophysiology
- IV. **Koessler L.**, Colnat-Coulbois S, Cecchin T, Hofmanis J, Dmochowski JP, Norcia AM, Maillard LG. In-vivo measurements of brain tissue impedance for detecting the epileptogenic zone. 23rd annual meeting of Human Brain Mapping, 2017

- V. **Koessler L**, Krieg J, Jonas J, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Bénar CG, Maillard LG. Cortico-cortical evoked potentials based effective connectivity study within the human temporal lobe. 23rd annual meeting of Human Brain Mapping, 2017
- VI. Dmochowski JP, **Koessler L**, Norcia AM, Bikson M, Parra LC. Using EEG recordings to target active brain areas with transcranial electrical stimulation. 23rd annual meeting of Human Brain Mapping, 2017
- VII. **Koessler L**, Cecchin T, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Jonas J, Vespignani H, Ramantani G, Maillard LG. Looking inside the brain: what EEG can detect or see. European Congress on Clinical neurophysiology, Brno, 2015. **Conférencier invité.**
- VIII. **Koessler L**, Colnat-Coulbois S, Cecchin T, Altakroury H, Hofmanis J, Maillard L. In-vivo measurements of human brain tissues conductivities using focal electrical stimulations in intracerebral multi-contacts electrodes. International Conference on 21th annual meeting of Human Brain Mapping, 2015.
- IX. **Koessler L**, Colnat-Coulbois S, Cecchin T, Altakroury H, Hofmanis J, Maillard L. In-vivo measurements of human brain tissues conductivities using focal electrical stimulations in intracerebral multi-contacts electrodes. International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging. *Clin EEG Neurosci.* 2015.
- X. Altakroury H, **Koessler L**, Hofmanis J, Louis-Dorr V. Optimizing realistic volume propagation model using human in-vivo intracerebral electrical stimulations and recordings. International Conference on Basic and Clinical Multimodal Imaging. *Clin EEG Neurosci.* 2015.
- XI. Le Cam S, Caune V, Ranta R, Maillard L, **Koessler L**, Louis-Dorr V. Influence of the stereo-EEG sensors setup and of the averaging on the dipole localization problem. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2014; 2014:1147-50.
- XII. **Koessler L.**, Cecchin T., Vignal JP., Colnat-Coulbois S., Vespignani H., Ramantani G., Maillard L. The dark side of the temporal lobe: Mesial source contribution on simultaneous EEG-SEEG recordings. *Clin EEG Neurosci.* 2013 Dec 24. **Conférencier invité**
- XIII. Kuhn G, Piette F, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Vespignani H, Maillard L, **Koessler L.** Accuracy and reliability of ESI using simultaneous EEG-SEEG and electrical cortical stimulations. 19th annual meeting of Human Brain Mapping (HBM), 2013.
- XIV. **Koessler L**, Rikir E, Gavaret M, Vignal JP, Vespignani H, Maillard L. Electrical source imaging: an aid to localize the epileptogenic zone in the cortical malformations. 19th annual meeting of Human Brain Mapping (HBM), 2013.

- XV. **Koessler L.**, Cecchin T., Colnat-Coulbois S., Vignal JP., Vespignani H., Maillard L. Observability of mesial versus lateral sources on surface EEG using simultaneous EEG-SEEG recordings. 19th annual meeting of Human Brain Mapping (HBM), 2013.
- XVI. Jonas J, Rossion B, Krieg J, **Koessler L**, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Descoins M, Jacques C, Vespignani H, Maillard L. Neural coding of individual faces in the human right inferior occipital cortex: direct evidence from intracerebral recordings and stimulations. Visual Sciences Society Meeting, 2013.
- XVII. Jonas J, Maillard L, **Koessler L**, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Rossion B. Functional relevance of intracerebral steady-state VEPs using face stimuli. Horizons in clinical neurophysiology: a European Chapter of the IFCN conference, 2013.
- XVIII. **Koessler L.**, Benar C., Maillard L., Badier JM., Vignal JP., Bartolomei F., Chauvel P., Gavaret M. Source localization of ictal epileptic activity investigated by HR-EEG and validated by SEEG. European conference on Clinical Neuroimaging, 2012.
- XIX. Jonas J, **Koessler L**, Descoins M, Colnat-Coulbois S, Sauvée M, Guye M, Vignal JP, Vespignani H, Rossion B, Maillard L. Focal intracerebral stimulation of a face-sensitive cortical area causes transient specific impairment in face recognition. Visual Sciences Society Meeting, 2012.
- XX. Jonas J, Rossion B, **Koessler L**, Descoins M, Vignal JP, Colnat-Coulbois S, Maillard L. Role and time-course of the right occipital face area: Evidence from intracerebral stimulations and recordings. Visual Sciences Society Meeting, 2012.
- XXI. Hofmanis J, Louis-Dorr V, Cecchin T, Caspary O, **Koessler L**. Propagation of electrical field in the brain using electrical intra-cerebral stimulations. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011; 2011:3888-91.
- XXII. Person C., **Koessler L.**, Louis-Dorr V., Wolf D., Maillard L., Marie PY. "Analysis of the Relationship between Interictal Electrical Source Imaging and PET Hypometabolism", *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pp 3723-3726, 2010.
- XXIII. **Koessler L.**, Salido-Ruiz R., Ranta R., Louis-Dorr V., Gavaret M., Maillard L. "Influence of Source Separation and Montage on Ictal Source Localization". *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pp. 2898-2901, 2010.
- XXIV. **Koessler L.**, Cecchin T., Ternisien E., Maillard L. "3D Handheld Laser Scanner Based Approach for Automatic Identification and Localization of EEG Sensors". *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, pp 3707-3710, 2010.
- XXV. **Koessler L.**, Maillard L., Benhadid A., Vignal JP., Felblinger J., Vespignani H., Braun M., "Automatic localization and labeling of EEG sensors (ALLES) in MRI volume", 13th

European Congress of Clinical Neurophysiology (ECCN), Clinical Neurophysiology, vol. 119(1), p 10, 2008.

- XXVI. **Koessler L.**, Maillard L., Benhadid A., Vignal JP., Felblinger J., Vespignani H., Braun M., "Three-dimensional probabilistic neuroanatomical correlation via the international 10-10 system", *13th European Congress of Clinical Neurophysiology (ECCN), Clinical Neurophysiology*, vol. 119(1), p 113, 2008.
- XXVII. Bénar CG, Trébuchon A, Cosandier-Rimele D., M. Gavaret, **Koessler L.**, Badier JM., Chauvel P., "Spatial ICA for MEEG source localisation of transient and oscillatory epileptic discharges", *16th International conference on biomagnetism (BIOMAG)*, Sapporo (Japon), p 2-2.19, 2008.
- XXVIII. Maillard L., **Koessler L.**, Benhadid A., Vignal JP., Braun M., Vespignani H., "Study of relationship between lesional and irritative zones with high resolution EEG in medically intractable posterior partial epilepsies", *7th European Congress on Epileptology (ECE) congress, Epilepsia*, vol.47(3), p 109, 2006.
- XXIX. **Koessler L.**, Vuissoz PA, Benhadid A., Maillard L., Vignal JP., Vespignani H., Braun M., "Precise EEG sensors localization with 3D MRI for epilepsy studies", *23rd European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB) congress*, p 431, 2006.
- XXX. **Koessler L.**, Benhadid A., Maillard L., Vignal JP., Vespignani H., Braun M., "Comparison of MRI and electromagnetic digitization for EEG sensors localization", *12th annual meeting of Human Brain Mapping (HBM), Neuroimage*, vol. 31(1), p 111, 2006.

23 Articles publiés dans les actes de conférences nationales avec comité de lecture

- I. Louviot S, Dmochowski J, Tyvaert L, Colnat-Coulbois S, Maillard L, **Koessler L.** Impact de la stimulation électrique transcrânienne sur les grapho- éléments paroxystiques épileptiques: Etude en Stéréo-EEG. 4^{èmes} Journées de neurophysiologie clinique 2019
- II. **Koessler L.**, Jacques C, Jonas J, Maillard L, Colnat-Coulbois S, Rossion B. The cortical sources of face selective n170: a simultaneous multi-scale eeg study. 4^{èmes} Journées de neurophysiologie clinique 2019
- III. **Koessler L.**, Cecchin T., Vignal JP., Colnat-Coulbois S., Ramantani G., Maillard L. Relation surface-profondeur en EEG. 20^{èmes} journées françaises contre l'Épilepsie 2017. **Conférencier invité**
- IV. **Koessler L.**, Krieg J, Jonas J, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Bénar CG, Maillard LG. Potentiels évoqués cortico-corticaux. 20^{èmes} journées françaises contre l'Épilepsie 2017. **Conférencier invité**

- V. **Koessler L**, Abdallah C, Maillard LG, Rikir E, Jonas J, Thiriaux A, Gavaret M, Bartolomei F, Colnat-Coulbois S, Vignal JP. EEG Haute Résolution : aspects fondamentaux et pratiques. Ecole pratique Bancaud Talairach 2017. **Conférencier invité.**
- VI. Salado AL, **Koessler L**, De Mijolla G, Schmitt E, Vignal JP, Civit T, Tyvaert L, Jonas J, Maillard LG, Colnat-Coulbois S. sEEG is a Safe Procedure for a Comprehensive Anatomic Exploration of the Insula. Congrès National de la Société Française de Neurochirurgie 2017
- VII. **Koessler L**, Colnat-Coulbois S, Cecchin T, Altakroury H, Hofmanis J, Maillard L. Mesure in-vivo chez l'Homme des conductivités électriques cérébrales. Journée de la Recherche Hospitalo-Universitaire Nancy, 2016
- VIII. Aroisae A., **Koessler L**, Vignal JP., Tyvaert L, Maillard L. Etude des relations surface-profondeur dans les crises épileptiques du lobe insulaire. Journée de Neurophysiologie clinique, 2016.
- IX. **Koessler L** and Jonas J. Etude des réseaux cérébraux chez l'Homme en cognition et en épileptologie. Journée de la Recherche Hospitalo-Universitaire de Nancy, 2015
- X. Abdallah C., Rikir E., **Koessler L**, Vignal JP., Colnat-Coulbois S., Vespignani H., Maillard L. Valeur diagnostique de l'imagerie de source électrique dans les épilepsies focales lésionnelles réfractaires : une nouvelle étude prospective de concordance EEG-SEEG. Journées des Nouveautés de la Recherche Clinique, 16 Janvier 2015.
- XI. **Koessler L.**, Cecchin T., Colnat-Coulbois S., Vignal JP., Jonas J., Vespignani H., Ramantani G., Maillard LG. Observer la face « cachée » du lobe temporal par enregistrements simultanés EEG-SEEG, 17ème journée française de l'épilepsie, 12-15 Nov. 2014.
- XII. **Koessler L.**, Cecchin T., Vignal JP., Colnat-Coulbois S., Vespignani H., Ramantani G., Maillard L. Contribution des sources électriques temporales méiales à l'EEG de scalp : étude par enregistrements EEG simultanés multi-échelles EEG-SEEG. Congrès annuel de la Société de Neurophysiologie Clinique de Langue Française, 2014.
- XIII. **Koessler L.**, Cecchin T., Vignal JP., Colnat-Coulbois S., Vespignani H., Ramantani G., Maillard L. Observer la face cachée du lobe temporal par enregistrement EEG-SEEG simultanés. Conférence plénière, Journée Française contre l'Epilepsie, 2014.
- XIV. **Koessler L.**, Cecchin T., Vignal JP., Colnat-Coulbois S., Vespignani H., Ramantani G., Maillard L. Des sources EEG aux capteurs EEG. Journée de Traitement du Signal et d'Images en Neurosciences, 2014.

- XV. **Koessler L.**, Galbrun E., Hofmanis J., Person C., Louis-Dorr V., Maillard L. Plateforme logicielle ICEM (Imagerie Cérébrale Multimodale) : application à la chirurgie des épilepsies. 4^{ème} réunion annuelle de l'ITMO Technologies pour la santé, 8-9 octobre 2012.
- XVI. Salido-Ruiz S., Ranta R., **Koessler L.**, Louis-Dorr V., Maillard L. "Intracerebral Stimulation: Role of the supplementary motor area (SMA)", 5^{ème} conférence plénière française de Neurosciences Computationnelles, "Neurocomp'10", 2010.
- XVII. Person C., **Koessler L.**, Louis-Dorr V., Wolf D., Maillard L., Marie PY. "Etude de la normalisation spatiale en imagerie cérébrale de Tomographie par Emission de Positons". 6^{ème} Conférence Internationale Francophone d'Automatique, 2-4 juin 2010.
- XVIII. **Koessler L.**, Benar C., Maillard L., Badier JM., Vignal JP., Bartolomei F., Chauvel P., Gavaret M. "Imagerie de sources électriques des crises validées par stéréoelectroencéphalographie". Journées Française contre l'Épilepsie, *Epilepsies*, vol. 22(1), pp 44-45, 2010.
- XIX. Ben Mahmoud S., Safa El Khawaja M., Poussier S., Maillard L., Laurens MH., **Koessler L.**, Naoui S., Vespignani H., Karcher G., Marie PY., "Comparaison entre OSEM-3D et rétroprojection filtrée pour les images traitées par SISCOM dans l'épilepsie temporale", *Médecine Nucléaire*, vol. 32, p 291-99, 2008.
- XX. **Koessler L.**, Maillard L., Benhadid A., Vignal JP., Braun M., Vespignani H., "Repérage et labellisation automatiques des capteurs EEG en IRM", *Journées nationales de la Société de Neurophysiologie Clinique de la Langue Française (SNCLF)*, 2007.
- XXI. Maillard L., **Koessler L.**, Vignal JP., Thiriaux A., Braun M., Vespignani H., "Étude des relations spatiales entre la zone irritative et la zone lésionnelle en EEG Haute Résolution : Application dans les épilepsies partielles postérieures", 9^{ème} Journées Françaises de l'Épilepsie (JFE), *Epilepsies*, p 30, 2006.
- XXII. **Koessler L.**, Benhadid A., Maillard L., Vignal JP., Vespignani H., Braun M., "Etude comparative du repérage spatial des capteurs EEG avec la numérisation électromagnétique et l'IRM", Journée Claude Huriet de Recherche Clinique, D25, 2006.
- XXIII. **Koessler L.**, Maillard L., Benhadid A., Vignal JP., Braun M., Vespignani H., "Repérage tridimensionnel des électrodes EEG grâce à l'Imagerie par Résonance Magnétique : Application à l'EEG HR", Journées nationales de la Société de Neurophysiologie Clinique de la Langue Française (SNCLF), 2005

Chapitre 8 : Perspectives et Projets de Recherche

Les nouveaux projets de recherche que je souhaite développer peuvent se répartir en deux catégories :

La première concerne la poursuite de mes axes de recherche actuels.

L'axe initial de la localisation de sources (problème inverse) va prendre pour moi un développement différent. En effet, grâce aux travaux réalisés, la localisation de sources est à présent totalement intégrée à la routine clinique de l'unité d'épileptologie du CHRU de Nancy. Tous les patients inclus dans un bilan pré-chirurgical bénéficient d'un enregistrement EEG HR longue durée. Les études vont donc se poursuivre mais dans un questionnement plus clinique que fondamental ou méthodologique.

Dans cette catégorie de poursuite des travaux actuels, je propose surtout l'ajout de nouveaux axes sur la détection de sources en EEG multi-échelles avec des questions scientifiques nouvelles basées sur l'obtention de données rares (EEG multi-échelles), des méthodes robustes et efficaces (stimulation visuelle périodique, traitement de signaux, ...) et l'étude de réseaux cérébraux d'intérêts en neurosciences cliniques et cognitives (voie visuelle ventrale).

La seconde catégorie concerne le développement de nouveaux axes de recherche en lien avec la stimulation électrique de sources cérébrales. Ces nouveaux axes sont issus d'une rencontre et de nombreuses discussions avec un collègue du City College de New-York (Jacek Dmochowski) qui a développé, en 2016, une méthode originale de stimulation électrique transcrânienne basée sur l'EEG et la résolution de problèmes direct et inverse. Nous avons publié ensemble un premier article théorique sur ce sujet en 2017 (Dmochowski et al. 2017). Je souhaite à présent développer des projets sur la stimulation électrique cérébrale validée par la SEEG en commençant avec une méthodologie classique (deux électrodes) pour aller vers l'utilisation de la réciprocité.

Mes objectifs méthodologiques seront d'essayer de montrer la diffusion des courants de stimulation dans les tissus et d'étudier les paramètres (montage, intensité, durée, ...) permettant de focaliser et intensifier les champs électriques sur les cibles anatomiques tout en évitant les effets indésirables.

Ces objectifs scientifiques seront d'essayer de montrer et caractériser une neuromodulation des réseaux cérébraux par l'application de la stimulation électrique.

Ces nouveaux objectifs en lien avec la stimulation électrique cérébrale s'inscrivent dans un champ disciplinaire lié à l'ingénierie et aux technologies pour la santé.

Dans ce chapitre 8, j'utiliserai un ordre chronologique pour présenter mes projets : perspectives à court terme, moyen terme et long terme. Au sein d'une période, il y aura donc quelques fois l'existence de deux (ou plusieurs) projets issus d'axes différents car je souhaite migrer progressivement de mes projets actuels et vers les nouveaux. Malgré cette présentation chronologique, ma démarche scientifique sur un plan organisationnel et méthodologique reste organisée.

En conclusion à ce chapitre 8, je proposerai un schéma qui permettra de mettre l'ensemble de projets en perspective de mes actions déjà menées et de montrer le cheminement de ma pensée.

Pour plus de détails, contacter : laurent.koessler@univ-lorraine.fr

Références

- Abdallah C, Maillard LG, Rikir E, Jonas J, Thiriaux A, Gavaret M, Bartolomei F, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Koessler L. Localizing value of electrical source imaging: Frontal lobe, malformations of cortical development and negative MRI related epilepsies are the best candidates. *Neuroimage Clin.* 2017; 16:319-329.
- Abraham K, Ajmone-Marsan CA. Patterns of cortical discharges and their relation to routine scalp electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958 10:447–461.
- Adrian, E., & Matthews, B. (1934). The Berger rhythm: Potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*, 57, 355–385.
- Alonso-Prieto, E., Van Belle, G., Liu-Shuang, J., Norcia, A. M., & Rossion, B. (2013). The 6 Hz fundamental stimulation frequency rate for individual face discrimination in the right occipitotemporal cortex. *Neuropsychologia*, 51, 2863–2875.
- Antal A, Varga ET, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Oscillatory brain activity and transcranial direct current stimulation in humans. *Neuroreport.* 2004 ;15(8):1307-10.
- Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R, Ngodklang S, Tiamkao S, Tassaneeyakul W, Auvichayapat P. Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain Stimul.* 2013 ;6(4):696-700.
- Auvichayapat N, Sinsupan K, Tunkamnerdthai O, Auvichayapat P. Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment of Childhood Pharmacoresistant Lennox-Gastaut Syndrome: A Pilot Study. *Front Neurol.* 2016 ;7:66.
- Barbeau EJ, Taylor MJ, Regis J, Marquis P, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C. Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cereb Cortex.* 2008 ;18(5):997-1009.
- Bancaud J, Angelergues R, Bernouilli C, Bonis A, Bordas-Ferrer M, Bresson M, Buser P, Covelto L, Morel P, Szikla G, Takeda A, Talairach J. Functional stereotaxic exploration (SEEG) of epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1970 ;28(1):85-6.
- Barbieri M, Negrini M, Nitsche MA, Rivolta D. Anodal-tDCS over the human right occipital cortex enhances the perception and memory of both faces and objects. *Neuropsychologia.* 2016 29;81:238-244.
- Bartolomei F, Nica A, Valenti-Hirsch MP, Adam C, Denuelle M. Interpretation of SEEG recordings. *Neurophysiol Clin.* 2018;48(1):53-57.
- Bentin, S., McCarthy, G., Perez, E., Puce, A., & Allison, T. (1996). Electro-physiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8, 551–565.
- Blume W, Young B, Lemieux J (1984). EEG morphology of partial epileptic seizures. *EEG Clin Neurophysiol* 57: 295–302.

Boissonnat, J.-D., Teillaud, M., 1986. A hierarchical representation of objects: the Delaunay tree. Proc. 2nd Annu. ACM Sympos. Comput. Geom. pp. 260–268.

Calder, A. J., & Young, A. W. (2005). Understanding the recognition of facial identity and facial expression. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 641–651.

Cancelli A, Cottone C, Tecchio F, Truong DQ, Dmochowski J, Bikson M. A simple method for EEG guided transcranial electrical stimulation without models. *J Neural Eng.* 2016 ;13(3):036022.

Carpentier N, Jonas J, Schaff JL, Koessler L, Maillard L, Vespignani H. The feasibility of home polysomnographic recordings prescribed for sleep-related neurological disorders: a prospective observational study. *Neurophysiol Clin.* 2014; 44(3):251-5

Caune V, Ranta R, Le Cam S, Hofmanis J, Maillard L, Koessler L, Louis-Dorr V. Evaluating dipolar source localization feasibility from intracerebral SEEG recordings. *Neuroimage.* 2014; 98:118-33.

Civile C, Cooke A, Liu X, McLaren R, Elchlepp H, Lavric A, Milton F, McLaren IPL. The effect of tDCS on recognition depends on stimulus generalization: Neuro-stimulation can predictably enhance or reduce the face inversion effect. *J Exp Psychol Anim Learn Cogn.* 2020 ;46(1):83-98.

Cosandier-Rimelé D, Merlet I, Badier JM, Chauvel P, Wendling F. The neuronal sources of EEG: modeling of simultaneous scalp and intracerebral recordings in epilepsy. *NeuroImage* 2008 ;42:135–46

Dmochowski JP, Datta A, Bikson M, Su Y, Parra LC. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *J Neural Eng.* 2011 ;8(4):046011.

Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimul.* 2009;2(4):201–207, 207.e1.

De Almeida AN, Olivier A, Quesney F, Dubeau F, Savard G, Andermann F. Efficacy of and morbidity associated with stereoelectroencephalography using computerized tomography-or magnetic resonance imaging-guided electrode implantation. *J Neurosurg.* 2006 ;104(4):483-7.

Decramer T, Premereur E, Uytterhoeven M, Van Paesschen W, van Loon J, Janssen P, Theys T. Single-cell selectivity and functional architecture of human lateral occipital complex. *PLoS Biol.* 2019 ;17(9):e3000280.

Diehl B, LaPresto E, Najm I, Raja S, Rona S, Babb T, Ying Z, Bingaman W, Lüders HO, Ruggieri P. Neocortical temporal FDG-PET hypometabolism correlates with temporal lobe atrophy in hippocampal sclerosis associated with microscopic cortical dysplasia. *Epilepsia.* 2003 ;44(4):559-64.

Dmochowski JP, Datta A, Bikson M, Su Y, Parra LC. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *J Neural Eng.* 2011 ;8(4):046011.

Duchaine, B., & Yovel, G. (2015). A revised neural framework for face processing. *Annual Review of Vision Science*, 1, 393–416.

Dylgjeri S, Taussig D, Chipaux M, Lebas A, Fohlen M, Bulteau C, Ternier J, Ferrand-Sorbets S, Delalande O, Isnard J, Dorfmüller G. Insular and insulo-opercular epilepsy in childhood: an SEEG study. *Seizure.* 2014 ;23(4):300-8.

Ebersole JS. Sublobar localization of temporal neocortical epileptogenic foci by source modeling. *Adv Neurol* 2000; 84: 353-63.

Eggermont JJ, Smith GM. Synchrony between single-unit activity and local field potentials in relation to periodicity coding in primary auditory cortex. *J Neurophysiol.* 1995 ;73(1):227-45.

Ernst, P., Sias, I., Binhai, Z., 1996. Fast randomized point location without preprocessing in two- and three-dimensional Delaunay triangulations. *Proc. 12th Annu. ACM Sympos. Comput. Geom.*, pp. 274–283.

Fernández-Corazza M, Turovets S, Luu P, Anderson E, Tucker D. Transcranial Electrical Neuromodulation Based on the Reciprocity Principle. *Front Psychiatry.* 2016 ;7:87.

Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2006 ;47(2):335-42.

Gao, X., Gentile, F., & Rossion, B. (2018). Fast periodic stimulation (FPS): A highly effective approach in fMRI brain mapping. *Brain Structure & Function*, 223, 2433–2454.

Gastaut H et al. (1953). Electrographic studies in man and in animal in so-called psychomotor epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 88 (5): 310–354.

Gardner RJ, Hughes SW, Jones MW. Differential spike timing and phase dynamics of reticular thalamic and prefrontal cortical neuronal populations during sleep spindles. *J Neurosci.* 2013 ;33(47):18469-80.

Gastaut,H. Etude électrographique chez l'homme et chez l'animal des décharges épileptiques dites psychomotrices. *Rev.neurol.*,1953, 88: 310-354

Gavaret M, Guedj E, Koessler L, Trébuchon-Da Fonseca A, Aubert S, Mundler O, Chauvel P, Bartolomei F. Reading epilepsy from the dominant temporo-occipital region. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 ;81(7):710-5.

Gonçalves SI, de Munck JC, Verbunt JP, Bijma F, Heethaar RM, Lopes da Silva F. In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and realistic models for the head. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2003 ;50(6):754-67.

Gonçalves S, de Munck JC, Verbunt JP, Heethaar RM, da Silva FH. In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and the combined analysis of SEF/SEP data. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2003 ;50(9):1124-8.

Grill-Spector, K., Weiner, K. S., Kay, K., & Gomez, J. (2017). The functional neuroanatomy of human face perception. *Annual Review of Vision Science*, 3, 167–196.

Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Ostrowsky K, Mauguiere F, Sindou M. Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. *StereoElectroEncephaloGraphy. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. Stereotact Funct Neurosurg.* 2001 ;77(1-4):29-32.

Guénot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguière F, Sindou M. SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia.* 2004 ;45(11):1368-74.

Guénot M, Isnard J, Catenoix H, Mauguière F, Sindou M. SEEG-guided RF-thermocoagulation of epileptic foci: a therapeutic alternative for drug-resistant non-operable partial epilepsies. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2011 ;36:61-78.

Haacke EM, Petropoulos LS, Nilges EW, Wu DH. Extraction of conductivity and permittivity using magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol.* 1991 ;36:723.

Hagen S, Jacques C, Maillard L, Colnat-Coulbois S, Rossion B, Jonas J. Spatially Dissociated Intracerebral Maps for Face- and House-Selective Activity in the Human Ventral Occipito-Temporal Cortex. *Cereb Cortex.* 2020 ;30(7):4026-4043.

Haxby, J. V., Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 223–233.

Huang Y, Parra LC. Fully automated whole-head segmentation with improved smoothness and continuity, with theory reviewed. *PLoS One.* 2015 ;10(5):e0125477.

Huang, Y., Datta, A., Bikson, M., Parra, L.C., Realistic vOlumetric-Approach to Simulate Transcranial Electric Stimulation -- ROAST -- a fully automated open-source pipeline, *Journal of Neural Engineering*, Vol. 16, No. 5, 2019.

Ille N, Berg P, Scherg M. Artifact correction of the ongoing EEG using spatial filters based on artifact and brain signal topographies. *J Clin Neurophysiol.* 2002 ;19(2):113-24.

Isnard J, Guénot M, Sindou M, Mauguière F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia.* 2004 ;45(9):1079-90.

Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin.* 2018 ;48(1):5-13.

Itier, R. J., & Taylor, M. J. (2004). N170 or N1? Spatiotemporal differences between object and face processing using ERPs. *Cerebral Cortex*, 14, 132–142.

Jacques, C., & Rossion, B. (2007). Early electrophysiological responses to multiple face orientations correlate with individual discrimination performance in humans. *NeuroImage*, 36, 863–876.

Jacques C, Jonas J, Maillard L, Colnat-Coulbois S, Koessler L*, Rossion B*. The inferior occipital gyrus is a major cortical source of the face-evoked N170: Evidence from simultaneous scalp and intracerebral human recordings. *Hum Brain Mapp*. 2019 ;40(5):1403-1418.

Jacques C, Jonas J, Maillard L, Colnat-Coulbois S, Rossion B*, Koessler L*. Fast periodic visual stimulation to highlight the relationship between human intracerebral recordings and scalp electroencephalography. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(9):2373-2388.

Jan WH Meijis, Onno W Weier, Maria J Peters, Ardiaan Van Oosterom. On the numerical accuracy of the boundary element method (EEG application). *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 36(10):1038–1049, 1989.

Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Tomasek M, Worrell GA, Stead M, Wagenaar J, Jefferys JG, Krsek P, Komarek V, Jiruska P, Marusic P. Detection of interictal epileptiform discharges using signal envelope distribution modelling: application to epileptic and non-epileptic intracranial recordings. *Brain Topogr*. 2015 ;28(1):172-83.

Jayakar P, Duchowny M, Resnick TJ, Alvarez LA. Localization of seizure foci: pitfalls and caveats. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 414-31.

Kaiboriboon K, Lüders HO, Hamaneh M, Turnbull J, Lhatoo SD. EEG source imaging in epilepsy-practicalities and pitfalls. *Nat Rev Neurol*. 2012 ;8(9):498-507.

Kaido T, Otsuki T, Nakama H, Kaneko Y, Kubota Y, Sugai K, Saito O. Complex behavioral automatism arising from insular cortex. *Epilepsy Behav*. 2006 ;8(1):315-9.

Klass, D.W. Electroencephalographic manifestations of complex partial seizures. In: J.K. Penry and D.D. Daly (Eds.), *Advances in Neurology*. Vol. 11. *Complex Partial Seizures and Their Treatment*. Raven Press, New York, 1975: 113-140.

Koessler L., Maillard L., Braun M., Vespignani H., « Capteur de signaux électrophysiologiques compatible et repérable en IRM », déposant : CHU de Nancy, Université de Lorraine, Société TEA (Vandœuvre-lès-Nancy). Brevet n° 0652056, 23/01/09, Int. Cl : A61B 5/055, A61B5/0478 61 B 5/55, A 61 B5/0478, Date de dépôt : 8 Juin 2006.

Koessler L, Maillard L, Benhadid A, Vignal JP, Braun M, Vespignani H. Spatial localization of EEG electrodes. *Neurophysiol Clin*. 2007 ;37(2):97-102.

Koessler L., Benhadid A., Maillard L., Vignal JP., Vespignani H., Braun M., "Automatic localization of new scalp-recorded EEG sensors in MRI volume", *Neuroimage*, vol. 41(3), pp 914-923, 2008.

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

Koessler L., Cecchin T., Benhadid A., Caspary O., Vespignani H., Maillard L. "EEG-MRI co-registration and electrodes labeling using a 3D laser scanner". *Annals of biomedical engineering*, vol. 39(3):983-95, 2011.

Koessler L, Cecchin T, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Jonas J, Vespignani H, Ramantani G, Maillard LG. Catching the Invisible: Mesial Temporal Source Contribution to Simultaneous EEG and SEEG Recordings. *Brain Topogr.* 2015 ; 28(1):5-20.

Koessler L, Colnat-Coulbois S, Cecchin T, Hofmanis J, Dmochowski JP, Norcia AM, Maillard LG. In-vivo measurements of human brain tissue conductivity using focal electrical current injection through intracerebral multicontact electrodes. *Hum Brain Mapp.* 2017; 38(2):974-986

Krieg J, Koessler L, Jonas J, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Bénar CG, Maillard LG. Discrimination of a medial functional module within the temporal lobe using an effective connectivity model: A CCEP study. *Neuroimage.* 2017 ; 161:219-231.

Lafontaine MP, Théoret H, Gosselin F, Lippé S. Transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex modulates repetition suppression to unfamiliar faces: an ERP study. *PLoS One.* 2013 ;8(12):e81721.

Lagarde S, Bartolomei F. Focal epilepsies and focal disorders. *Handb Clin Neurol.* 2019 ;161:17-43.

Lahat D, Adali T, Jutten C. Multimodal data fusion : An overview of methods, challenges, and prospects. *Proceedings of the IEEE*, 103(9):1449–1477, 2015.

Lai Y, van Drongelen W, Ding L, Hecox KE, Towle VL, Frim DM, He B. Estimation of in vivo human brain-to-skull conductivity ratio from simultaneous extra- and intra-cranial electrical potential recordings. *Clin Neurophysiol.* 2005 ;116(2):456-65.

Landré E, Chipaux M, Maillard L, Szurhaj W, Trébuchon A. Electrophysiological technical procedures. *Neurophysiol Clin.* 2018 ;48(1):47-52.

Lantz G., Michel C.M., Seeck M., Blanke O., Landis T., Rosén I., 1999. Frequency domain EEG source localization of ictal epileptiform activity in patients with partial complex epilepsy of temporal lobe origin. *Clin. Neurophysiol.* 110, 176–184.

Lavallée MM, Gandini D, Rouleau I, Vallet GT, Joannette M, Kergoat MJ, Busigny T, Rossion B, Joubert S. A Qualitative Impairment in Face Perception in Alzheimer's Disease: Evidence from a Reduced Face Inversion Effect. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(4):1225-36.

Cam SL, Ranta R, Caune V, Korats G, Koessler L, Maillard L, Louis-Dorr V. SEEG dipole source localization based on an empirical Bayesian approach taking into account forward model uncertainties. *Neuroimage.* 2017 ;153:1-15.

Le Van Quyen M, Staba R, Bragin A, Dickson C, Valderrama M, Fried I, Engel J. Large-scale microelectrode recordings of high-frequency gamma oscillations in human cortex during sleep. *J Neurosci.* 2010 ;30(23):7770-82.

Li YO, Adalı T, Wang W, Calhoun VD. Joint Blind Source Separation by Multi-set Canonical Correlation Analysis. *IEEE Trans Signal Process.* 2009 ;57(10):3918-3929.

Lochy A, Van Belle G, Rossion B. A robust index of lexical representation in the left occipito-temporal cortex as evidenced by EEG responses to fast periodic visual stimulation. *Neuropsychologia.* 2015 ;66:18-31.

Maillard L., Koessler L., Colnat-Coulbois S., Vignal JP., Louis-Dorr V., Marie PY., Vespignani H., "Combined SEEG and source localisation study of temporal lobe schizencephaly and polymicrogyria.", *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120(9), pp 1628-36, 2009.

Maillard L, Barbeau EJ, Baumann C, Koessler L, Bénar C, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C. From perception to recognition memory: time course and lateralization of neural substrates of word and abstract picture processing. *J Cogn Neurosci.* 2011 ;23(4):782-800.

Mathon B, Clemenceau S, Hasboun D, Habert MO, Belaid H, Nguyen-Michel VH, Lambrecq V, Navarro V, Dupont S, Baulac M, Cornu P, Adam C. Safety profile of intracranial electrode implantation for video-EEG recordings in drug-resistant focal epilepsy. *J Neurol.* 2015 ;262(12):2699-712.

Medina Villalon S, Paz R, Roehri N, Lagarde S, Pizzo F, Colombet B, Bartolomei F, Carron R, Bénar CG. EpiTools, A software suite for presurgical brain mapping in epilepsy: Intracerebral EEG. *J Neurosci Methods.* 2018 ;303:7-15.

Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, Grave de Peralta R. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol.* 2004 ;115(10):2195-222.

Michel E, Hernandez D, Lee SY. Electrical conductivity and permittivity maps of brain tissues derived from water content based on T1 -weighted acquisition. *Magn Reson Med.* 2017 ;77(3):1094-1103.

Madhu N, Ranta R, Maillard L, Koessler L. A unified treatment of the reference estimation problem in depth EEG recordings. *Med Biol Eng Comput.* 2012 ;50(10):1003-15.

- Mosher, J.C., Baillet, S., Leahy, R.M., 1999. EEG source localization and imaging using multiple signal classification approaches. *J. Clin. Neurophysiol.* 16, 225–238.
- Murthy VN, Fetz EE. Synchronization of neurons during local field potential oscillations in sensorimotor cortex of awake monkeys. *J Neurophysiol.* 1996 ;76(6):3968-82.
- Nir Y, Fisch L, Mukamel R, Gelbard-Sagiv H, Arieli A, Fried I, Malach R. Coupling between Neuronal Firing Rate, Gamma LFP, and BOLD fMRI Is Related to Interneuronal Correlations. *Curr Biol* 17: 1275–1285, 2007.
- Nuwer MR, Comi G, Emerson R, Fuglsang-Frederiksen A, Guérit JM, Hinrichs H, Ikeda A, Luccas FJ, Rappelsburger P. IFCN standards for digital recording of clinical EEG. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 ;106(3):259-61.
- Oh TI, Jeong WC, McEwan A, Park HM, Kim HJ, Kwon OI, Woo EJ. Feasibility of magnetic resonance electrical impedance tomography (MREIT) conductivity imaging to evaluate brain abscess lesion: in vivo canine model. *J Magn Reson Imaging.* 2013 ;38(1):189-97.
- Okamoto, M., Dan, I., 2005. Automated cortical projection of head-surface locations for transcranial functional brain mapping. *NeuroImage* 26, 18–28.
- Okun M, Naim A, Lampl I. The subthreshold relation between cortical local field potential and neuronal firing unveiled by intracellular recordings in awake rats. *J Neurosci.* 2010 ;30(12):4440-8.
- Oostenveld, R., Praamstra, P., 2001. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin. Neurophysiol.* 112, 713–719.
- Opitz A, Falchier A, Yan CG, Yeagle EM, Linn GS, Megevand P, Thielscher A, Deborah A R, Milham MP, Mehta AD, Schroeder CE. Spatiotemporal structure of intracranial electric fields induced by transcranial electric stimulation in humans and nonhuman primates. *Sci Rep.* 2016 ;6:31236.
- Pacia SV, Ebersole JS. Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci. *Epilepsia.* 1997 ;38(6):642-54.
- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D., 1994. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int. J. Psychophysiol.* 18, 49–65.
- Pascual-Marqui, R.D., 2002. Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Method findings. Exp. Clin. Pharmacol.* 24D, 5–12.
- Pelliccia V, Mai R, Francione S, Gozzo F, Sartori I, Nobili L, Lo Russo G, Pizzanelli C, Tassi L. Ictal EEG modifications in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 2013 ;15(4):392-9.

Pisoni A, Sperandeo PR, Romero Lauro LJ, Papagno C. The Role of the Left and Right Anterior Temporal Poles in People Naming and Recognition. *Neuroscience*. 2020 ;440:175-185.

Pizzo F, Roehri N, Medina Villalon S, Trébuchon A, Chen S, Lagarde S, Carron R, Gavaret M, Giusiano B, McGonigal A, Bartolomei F, Badier JM, Bénar CG. Deep brain activities can be detected with magnetoencephalography. *Nat Commun*. 2019 ;10(1):971.

Quiroga RQ. Concept cells: the building blocks of declarative memory functions. *Nat Rev Neurosci*. 2012 ;13(8):587-97.

Ramantani G, Dümpelmann M, Koessler L, Brandt A, Cosandier-Rimélé D, Zentner J, Schulze-Bonhage A, Maillard LG. Simultaneous subdural and scalp EEG correlates of frontal lobe epileptic sources. *Epilepsia*. 2014 ; 55(2):278-88.

Ramantani G, Maillard L, Koessler L. Correlation of invasive EEG and scalp EEG. *Seizure*. 2016; 41:196-200.

Ray S, Crone NE, Niebur E, Franaszczuk PJ, Hsiao SS. Neural Correlates of High-Gamma Oscillations (60-200 Hz) in Macaque Local Field Potentials and Their Potential Implications in Electrocorticography. *J Neurosci* 28: 11526–11536, 2008.

Ray S, Maunsell JHR. Different Origins of Gamma Rhythm and High-Gamma Activity in Macaque Visual Cortex. *PLoS Biol* 9: e1000610, 2011.

Reinhart RM, Xiao W, McClenahan LJ, Woodman GF. Electrical Stimulation of Visual Cortex Can Immediately Improve Spatial Vision. *Curr Biol*. 2016 ;26(14):1867-72.

Regan, D. (1966). Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 20, 238–248.

Rikir E, Koessler L, Gavaret M, Bartolomei F, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Vespignani H, Ramantani G, Maillard LG. Electrical source imaging in cortical malformation-related epilepsy: a prospective EEG-SEEG concordance study. *Epilepsia*. 2014 ;55(6):918-32.

Rikir E, Maillard LG, Abdallah C, Gavaret M, Bartolomei F, Vignal JP, Colnat-Coulbois S, Koessler L. Respective Contribution of Ictal and Inter-ictal Electrical Source Imaging to Epileptogenic Zone Localization. *Brain Topogr*. 2020 ;33(3):384-402.

Rodu J, Klein N, Brincat et al. Detecting multivariate cross-correlation between brain regions *J Neurophysiol*. 2018; 120(4):1962-1972.

Rossion, B., Delvenne, J. F., Debatisse, D., et al. (1999). Spatio-temporal localization of the face inversion effect: An event-related potentials study. *Biological Psychology*, 50, 173–189.

Rossion, B., Gauthier, I., Tarr, M. J., Despland, P., Bruyer, R., Linotte, S., & Crommelinck, M. (2000). The N170 occipito-temporal component is delayed and enhanced to inverted faces but not to inverted objects: An electrophysiological account of face-specific processes in the human brain. *Neuroreport*, 11, 69–74.

Rossion, B., & Jacques, C. (2011). The N170: Understanding the time-course of face perception in the human brain. In E. S. Kappenman & S. J. Luck (Eds.), *The Oxford handbook of ERP components* (pp. 115–142). New York, NY: Oxford University Press.

Rossion, B., & Boremanse, A. (2011). Robust sensitivity to facial identity in the right human occipito-temporal cortex as revealed by steady-state visual-evoked potentials. *Journal of Vision*, 11, 11.

Rossion, B., Hanseeuw, B., & Dricot, L. (2012). Defining face perception areas in the human brain: A large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain and Cognition*, 79, 138–157.

Rossion, B. (2014). Understanding face perception by means of human electrophysiology. *Trends in Cognitive Sciences*, 18, 310–318.

Rossion B, Taubert J. What can we learn about human individual face recognition from experimental studies in monkeys? *Vision Res.* 2019 ;157:142-158.

Rossion B. Biomarkers of Face Perception in Autism Spectrum Disorder: Time to Shift to Fast Periodic Visual Stimulation with Electroencephalography? *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2020 ;5(3):258-260.

Rush, S. and Driscoll, D.A. (1969) EEG electrode sensitivity-An application of reciprocity. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 16, 15-22.

Salehi S, A Dehaqani MR, Noudoost B, Esteky H. Distinct mechanisms of face representation by enhance and suppressive neurons of the inferior temporal cortex. *J Neurophysiol.* 2020 ;124(4):1216-1228.

San-Juan D, Espinoza López DA, Vázquez Gregorio R, Trenado C, Fernández-González Aragón M, Morales-Quezada L, Hernandez Ruiz A, Hernandez-González F, Alcaraz-Guzmán A, Ansel DJ, Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis. *Brain Stimul.* 2017 ;10(1):28-35.

Scherg, M., 1990. Fundamentals of dipole source potential analysis. In: Grandori, F., Hoke, M., Romani, G.L. (Eds.), *Auditory Evoked Electric and Magnetic Fields*. Karger, Basel, pp. 40–69.

Seeck M, Koessler L, Bast T, Leijten F, Michel C, Baumgartner C, He B, Beniczky S. The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol.* 2017 ;128(10):2070-2077.

Seo JK, Woo EJ. Electrical tissue property imaging at low frequency using MREIT. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2014 ;61:1390–9.

Soullié P, Missoffe A, Ambarki K, Felblinger J, Odille F. MR electrical properties imaging using a generalized image-based method. *Magn Reson Med*. 2020. doi: 10.1002/mrm.28458.

Surowiec AJ, Stuchly SS, Barr JB, Swarup A. Dielectric properties of breast carcinoma and the surrounding tissues. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1988 ;35(4):257-63.

Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A, et al. The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016 ;149:27-32.

Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society Ser B (Methodol)*. 1996:267–288.

Voigt T, Katscher U, Doessel O. Quantitative conductivity and permittivity imaging of the human brain using electric properties tomography. *Magn Reson Med*. 2011 ;66(2):456-66.

Volfart A, Jonas J, Maillard L, Colnat-Coulbois S, Rossion B. Neurophysiological evidence for crossmodal (face-name) person-identity representation in the human left ventral temporal cortex. *PLoS Biol*. 2020 ;18(4):e3000659.

Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004 ;45(6):695-714.

Willis ML, Costantino AI, Nitsche MA, Palermo R, Rivolta D. Anodal tDCS and High-Frequency tRNS Targeting the Occipitotemporal Cortex Do Not Always Enhance Face Perception. *Front Neurosci*. 2019 ;13:78.

Witham CL, Wang M, Baker SN. Cells in somatosensory areas show synchrony with beta oscillations in monkey motor cortex. *Eur J Neurosci*. 2007 ;26(9):2677-86.

Yang LZ, Zhang W, Shi B, Yang Z, et al.. Electrical stimulation over bilateral occipito-temporal regions reduces N170 in the right hemisphere and the composite face effect. *PLoS One*. 2014 ;9(12):e115772.

Yovel, G. (2016). Neural and cognitive face-selective markers: An integrative review. *Neuropsychologia*, 83, 5–13.

Zhang X, Liu J, He B. Magnetic Resonance Based Electrical Properties Tomography: A Review. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2014; 7: 87–96.

Zhen, Z., Yang, Z., Huang, L., Kong, X., Wang, X., Dang, X., ... Liu, J. (2015). Quantifying interindividual variability and asymmetry of face-selective regions: A probabilistic functional atlas. *NeuroImage*, 113, 13–25.