



Thèse

2022

Public access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

L'imagerie de source électrique dans l'épilepsie de l'enfant atteint de dysplasie corticale focale

Wanders, Aurélie

How to cite

WANDERS, Aurélie. L'imagerie de source électrique dans l'épilepsie de l'enfant atteint de dysplasie corticale focale. Doctoral Thesis, 2022. doi: [10.13097/archive-ouverte/unige:161858](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:161858)

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:161858>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:161858](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:161858)

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Last deposit update in Archive ouverte UNIGE on 04.04.2025 15:23



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de médecine clinique
Département de la femme, de l'enfant et
de l'adolescent
Service : Neurologie pédiatrique

Thèse préparée sous la direction du Dr Christian Korff, en co-direction avec la Prof Margitta
Seeck

L'imagerie de source électrique dans l'épilepsie de l'enfant atteint de dysplasie corticale focale

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Aurélie WANDERS
de
Honau (LU)

Thèse n°11117

Genève
2022

A. Introduction (français) :

1. Résumé	4
2. Introduction	4
3. Physiopathologie de l'épilepsie	5
4. Prévention de l'épilepsie	6
5. Classification	7
6. Traitement médicamenteux de l'épilepsie	8
7. Epilepsie pharmaco-résistante	9
8. Traitements non-médicamenteux de l'épilepsie	10
9. Dysplasie corticale	11

B. Thèse (anglais):

1. Introduction	17
2. Materials and methods	18
3. Results	21
4. Discussion	26
5. Conclusions	28

C. Remerciements.....29**D. Bibliographie29**

Introduction (français)

Résumé :

La dysplasie corticale est une anomalie du développement cérébral à l'origine d'une épilepsie sévère et d'atteintes cognitives. Les traitements médicamenteux anti-épileptiques ne s'avèrent pas efficaces dans cette pathologie et le seul traitement curatif de l'épilepsie est la chirurgie. Chez l'enfant, la dysplasie corticale représente la cause la plus fréquente d'épilepsie pharmaco-résistante.

Cependant, pour que l'intervention chirurgicale soit un succès, il est nécessaire de localiser la lésion cérébrale le plus précisément possible. Cela peut s'avérer difficile car la dysplasie corticale est parfois discrète, voire invisible, sur une IRM cérébrale. Pour cela, différentes techniques d'imageries morphologiques et métaboliques, ainsi que des électroencéphalogrammes sont utilisées lors de l'évaluation pré-chirurgicale. L'imagerie de source électrique (ESI) est également utilisée dans les centres spécialisés depuis une vingtaine d'années chez l'adulte, mais encore très peu chez l'enfant. L'ESI est pourtant particulièrement intéressante chez l'enfant car elle est non invasive et ne nécessite pas de sédation.

Ce travail s'intéresse à comparer l'ESI aux autres techniques d'imagerie habituellement utilisées dans le bilan pré-chirurgical chez l'enfant atteint de dysplasie corticale.

Introduction :

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique fréquente, touchant des personnes de tout âge et des deux sexes. Elle se manifeste cependant le plus souvent durant l'enfance ou après l'âge de 65 ans. Elle est caractérisée par des crises convulsives récurrentes, dont les manifestations sont très variables d'une personne à l'autre. Cette maladie a des conséquences non négligeables sur le plan psychologique, social et cognitif et augmente significativement le risque de mort prématurée.

Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 50 millions de personnes dans le monde entier seraient atteints d'épilepsie (1), soit une prévalence d'environ 1%, dont 80% dans les pays en voie de développement.

Dans les pays à bas revenus économiques, l'incidence de l'épilepsie est plus importante que dans les pays riches et l'accès aux traitements n'est pas garanti.

Physiopathologie de l'épilepsie :

Une crise épileptique est définie par une activité anormale transitoire des cellules nerveuses dans le cerveau (2). Des décharges électriques paroxystiques et répétitives se produisent dans le cortex cérébral et interfèrent avec les différentes fonctions du cerveau. Cette activité anormale paroxystique est intermittente et le plus souvent auto-limitée, ne durant que quelques secondes à minutes. La perturbation de l'activité neuronale peut se traduire par des symptômes divers tels qu'une perte de conscience avec chute, des mouvements convulsifs d'un ou plusieurs membres, des absences ou des comportements stéréotypés.

L'épilepsie est une maladie qui prédispose à faire des convulsions à répétition.

Le diagnostic d'épilepsie peut être posé avec certitude si le patient présente l'un des 3 critères suivants (2):

- 1) Au moins deux crises convulsives non provoquées, c'est-à-dire non expliquées par un facteur causal immédiat (par exemple flash lumineux), espacées de plus de 24 heures.
- 2) Une crise convulsive unique, non provoquée, et une probabilité de récurrence de crise au cours des dix années suivantes similaire au taux de récurrence général ($\geq 60\%$) observé après 2 crises non provoquées. C'est le cas en présence d'une lésion cérébrale liée à un accident vasculaire cérébral, à un traumatisme crânien ou à une infection du système nerveux central.
- 3) Diagnostic d'un syndrome épileptique spécifique.

Les causes de l'épilepsie sont multiples. Elles sont catégorisées en cause génétique, structurelle, métabolique, immune, infectieuse et idiopathique.

Les enfants atteints d'épilepsie, surtout les nourrissons, diffèrent de la population adulte en termes de manifestations cliniques, d'étiologie des crises et de réponse au traitement anti-épileptique. Le cerveau d'un jeune enfant est plus enclin à développer des crises d'épilepsie mais les crises ont plus de chance de disparaître avec la croissance. Il existe de nombreux syndromes épileptiques touchant les enfants à différents âges, de gravité et de pronostic variable.

Prévention de l'épilepsie :

Certaines causes d'épilepsie sont modifiables grâce à des mesures de prévention, notamment les facteurs de risque périnataux, les infections du système nerveux central, les accidents vasculaires cérébraux et les traumatismes crâniens.

Les facteurs de risque périnataux en lien avec l'épilepsie comprennent l'âge gestationnel au moment de l'accouchement, le poids de naissance, l'état de santé maternel, tel que l'état nutritionnel, la pré-éclampsie, et la mauvaise qualité des soins au moment de l'accouchement (risque d'infection et de souffrance périnatale).

Les infections du système nerveux central comprennent les méningites bactériennes, les encéphalites virales et parasitaire. Ces infections représentent 5% des épilepsies dans les pays à revenus économiques moyens et bas (1).

Les lésions cérébrales causées par les traumatismes crâniens modérés à sévères peuvent être à l'origine de convulsions et représentent 4-5% des épilepsies dans le monde (1). Des mesures de prévention peuvent être mises en place pour diminuer les accidents de la voie publique et la violence.

Finalement, les accidents vasculaires cérébraux, qu'ils soient de nature hémorragique ou ischémique, sont à l'origine de 12% des épilepsies dans les pays développés (1). Ils sont potentiellement évitables grâce à des mesures de prévention basées sur l'hygiène de vie.

Classification :

La classification la plus récente des différents types de crises épileptiques a été publiée en 2017 par l'International League Against Epilepsy (ILAE) (3). Elle divise les crises épileptiques en 4 groupes, basés sur la clinique et les données de l'électroencéphalogramme (EEG), et plusieurs sous-groupes qui sont optionnels. On distingue les crises focales, généralisées, inconnues et non-classifiées. La classification se complexifie en ajoutant la notion de perte de conscience, et le caractère moteur ou non-moteur de la crise pour chaque catégorie (Figure 1).

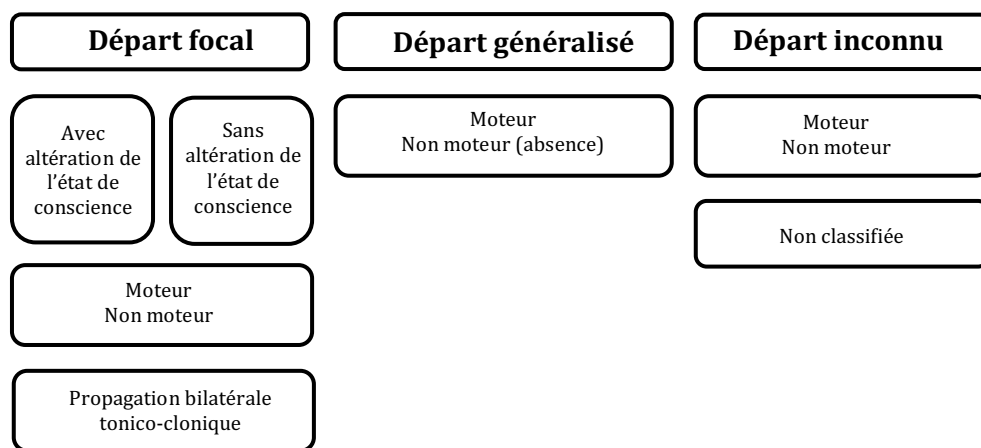


Figure 1 : Classification simplifiée des différents types de crises épileptiques proposée par l'International League Against Epilepsy (3).

Une crise focale est limitée à un hémisphère cérébral. Par conséquent, les symptômes ne touchent qu'une partie du corps (le visage, un membre, un hémicorps, etc). Elle peut être associée ou non à une perte de contact, c'est à dire une incapacité à répondre normalement à des stimuli externes.

Une crise généralisée implique une activité neuronale anormale qui s'étend aux deux hémisphères cérébraux. On distingue deux sous-types de crises généralisées : les crises motrices et les crises non-motrices, appelées aussi absences. Les absences se manifestent par une perte de conscience sans perte du tonus corporel. Les crises généralisées motrices se manifestent par une altération brusque de l'état de conscience associée à des

mouvements bilatéraux qui peuvent être de différentes natures (toniques, cloniques, myocloniques, etc).

Une crise à départ inconnu implique que le caractère focal ou généralisé du début de la crise ne peut pas être déterminé. Les spasmes épileptiques peuvent en être un exemple. Il s'agit de crises le plus souvent présentes dans la petite enfance, caractérisées par une flexion ou une extension soudaine et brève, qui touche les muscles proximaux du tronc et des membres.

Traitement médicamenteux de l'épilepsie :

Lors de la première crise d'épilepsie, on peut décider d'instaurer ou non un traitement médicamenteux. La décision de traiter va dépendre du type de crise, du tableau neurologique et des résultats de l'électroencéphalogramme, qui permettent parfois de préciser le risque de récurrence des crises. Ce risque est faible s'il y a un facteur prédisposant, comme par exemple un traumatisme crânien ou un état fébrile chez un enfant autrement en bonne santé avec un examen neurologique normal en dehors de la crise. Par contre, le risque de récurrence devient plus élevé en présence d'un examen neurologique anormal ou d'éléments irritatifs visibles sur le tracé EEG. En général, on attend la survenue d'une deuxième convulsion (voire plus) avant d'entreprendre un traitement.

Le traitement consiste à administrer initialement un seul médicament anti-convulsivant à faible dose afin d'éviter les effets secondaires et les interactions médicamenteuses. Le type de médicaments va être choisi en fonction du type d'épilepsie diagnostiqué. En cas d'épilepsie réfractaire au traitement, il convient de s'assurer de la bonne adhésion du patient au traitement. Si le traitement ne s'avère pas efficace, le dosage est progressivement augmenté jusqu'au maximum toléré, toujours en surveillant les possibles effets secondaires qui pourraient survenir. Si le premier médicament anti-convulsivant administré à la dose maximale est inefficace, on change de molécule ou on y ajoute un second médicament.

Certains patients auront besoin de leur traitement durant toute leur vie, et d'autres pourront arrêter leurs médicaments après quelques années sans crises. La décision de sevrer un patient de son traitement anti-convulsivant dépend du type d'épilepsie dont il

souffre, de l'évolution habituelle de celle-ci et du risque de récurrence de crises. En règle générale, un sevrage graduel du traitement est envisagé après 2 ans sans crises.

Il existe de nombreuses molécules pharmacologiques utilisées dans le traitement de l'épilepsie. Pour ne citer que les principales, on peut nommer l'acide valproïque et le lévétiracetam pour le traitement des crises généralisées, la carbamazépine pour les crises focales ou encore l'éthosuximide pour le traitement spécifique des absences.

Il existe également des traitements non médicamenteux de l'épilepsie, tels que la chirurgie, le régime céto-gène ou encore la stimulation du nerf vague. Ceux-ci seront abordés dans un prochain chapitre.

Epilepsie pharmaco-résistante :

Certaines épilepsies, le plus souvent focales, sont réfractaires au traitement médicamenteux. Une épilepsie est définie comme pharmaco-résistante en cas d'incapacité à obtenir une absence prolongée de crises avec deux traitements médicamenteux (en monothérapie ou en combinaison) appropriés et adéquats (4). Environ 30% des personnes souffrant d'une épilepsie sont pharmaco-résistantes.

Un traitement approprié signifie qu'il existe la preuve scientifique de son efficacité pour un type d'épilepsie donné. Un traitement adéquat signifie que le médicament prescrit a été utilisé au bon dosage et pour une durée de traitement suffisamment longue. Il faut également s'assurer de la compliance du patient à son traitement. Une absence prolongée de crises est définie comme un intervalle de temps sans crise trois fois plus long qu'avant l'introduction du traitement.

Il arrive parfois que le patient doive interrompre son traitement en raison des effets secondaires, avant d'avoir pu atteindre une dose efficace. Dans ce cas-là, on ne considère pas que l'épilepsie de ce patient est résistante au traitement en question.

Traitement non-médicamenteux de l'épilepsie :

En cas d'épilepsie pharmaco-résistante, plusieurs autres options thérapeutiques peuvent être envisagées.

Le régime cétogène fait partie des mesures thérapeutiques proposées en seconde intention. Il a été utilisé depuis les années 1920 pour le traitement de l'épilepsie. Il s'agit d'un régime riche en lipides et pauvre en glucides, qui imite l'état métabolique observé lors d'un jeûne. L'organisme est privé de sucre et va donc puiser son énergie dans les matières grasses, par le biais des corps cétoniques issus de la décomposition des graisses. Ces molécules possèdent des propriétés anti-convulsivantes et modifient le métabolisme de certains neurotransmetteurs, entre autres hypothèses avancées. Ce régime nécessite un suivi médical et diététique rapproché, ainsi qu'un dosage régulier des corps cétoniques et de la glycémie. Il peut provoquer des effets secondaires tels que des vomissements, de la constipation ou des diarrhées. Il semble être plus efficace chez l'enfant que chez l'adulte (5). Chez l'enfant, on observe une résolution complète des crises dans 15% des cas et une diminution de plus de 50% du nombre de crises chez un tiers des patients (6).

La stimulation du nerf vague peut également être envisagée en cas d'inefficacité des médicaments anti-épileptiques. Il s'agit d'un dispositif qui envoie de faibles impulsions électriques en direction du cerveau par l'intermédiaire du nerf vague, ce qui va permettre de diminuer les crises épileptiques. Un stimulateur est implanté sous la peau sous la clavicule et est relié par des électrodes au nerf vague sur son trajet cervical. Le nerf vague innervant divers organes internes, sa stimulation peut générer des effets secondaires tels qu'une modification de la voix, une toux, une dyspnée, ou encore des troubles de la déglutition (7).

Finalement, la dernière option thérapeutique est la chirurgie. Elle s'adresse aux patients souffrant d'une épilepsie focale pharmaco-résistante, dont les causes les plus fréquentes sont la sclérose de l'hippocampe, les anomalies du développement cérébral (dont la dysplasie corticale focale qui sera discutée plus loin), les séquelles d'accident vasculaire cérébral ou post-traumatique, les malformations vasculaires et les tumeurs de bas grade (8).

Avant l'intervention, un bilan pré-chirurgical est réalisé dans un centre spécialisé afin de localiser la zone épileptogène, qui sera ensuite réséquée. Les détails de l'évaluation préchirurgicale sont abordés dans le chapitre suivant.

Le traitement chirurgical de l'épilepsie peut permettre, selon les cas, une disparition complète des crises. Chez l'enfant, une amélioration des capacités cognitives peut aussi être observée suite à la chirurgie et à la diminution des crises. Des études ont montré l'importance d'intervenir le plus tôt possible en cas d'épilepsie pharmaco-résistante chez l'enfant en raison d'une plus grande plasticité cérébrale (9).

La technique chirurgicale et l'étendue de la résection dépendent du type de lésion épileptique et de sa taille. La résection peut être centrée uniquement sur la lésion (lésionectomie) ou être plus large (résection lobaire, multilobaire ou hémisphérique).

Le traitement chirurgical n'est pas sans risque. Une intervention neurochirurgicale comporte toujours un risque de complications directement liées à l'opération, telles que des infections, une hémorragie ou une ischémie. De plus, la résection d'une partie du cerveau implique l'apparition d'un potentiel déficit neurologique post-opératoire, dont la nature dépendra de la zone réséquée.

Dysplasie corticale :

La dysplasie corticale focale (FCD) est une malformation cérébrale épileptogène qui se caractérise par une désorganisation de l'architecture du cortex cérébral. Elle représente 20-40% des patients opérés pour une épilepsie dans les séries pédiatriques (10-13).

Cette anomalie a été décrite pour la première fois en 1971 par Taylor (14), qui a étudié l'histologie du cerveau de 10 patients opérés pour une épilepsie réfractaire. A l'époque, Taylor avait rapporté des troubles de l'organisation des couches du cortex ainsi que la présence de neurones et cellules gliales anormales. Par la suite, les connaissances de cette maladie se sont enrichies et le nombre de diagnostics a augmenté grâce à l'amélioration des techniques de neuroimagerie.

A l'heure actuelle, on sait que la dysplasie corticale est caractérisée par des neurones anormaux géants et des cellules gliales ballonnées (en anglais : balloon cells) qui sont présents dans le cortex et la substance blanche adjacente. On retrouve également une désorganisation de l'architecture des couches du cortex (Figure 2).

La classification de Palmini, élaborée en 2004 par un groupe d'experts (15), décrit avec précision les anomalies histologiques rencontrées (Tableau 1).

En 2011, une nouvelle classification est proposée par l'International League Against Epilepsy (ILAE) (16). Cette classification reprend la précédente et y ajoute la dysplasie corticale de type III, qui est défini par la présence d'une autre anomalie cérébrale concomitante (Tableau 2).

Tableau 1 : Classification de Palmini (15)

Type	Sous-type	Critères histologiques
mMCD : malformation légère du développement cortical	Type I	Neurones ectopiques dans la couche 1 du cortex
	Type II	Neurones ectopiques en dehors de la couche 1
FCD type I : dysplasie modérée	Type Ia	Anomalies de l'architecture des couches corticales (dyslamination)
	Type Ib	Dyslamination + neurones hypertrophiques ou immatures
FCD type II : dysplasie sévère	Type IIa	Anomalies architecturales + neurones dysmorphiques
	Type IIb	Anomalies architecturales + neurones dysmorphiques + cellules ballonisées

mMCD : mild Malformation of Cortical Development ; FCD: Focal Cortical Dysplasia

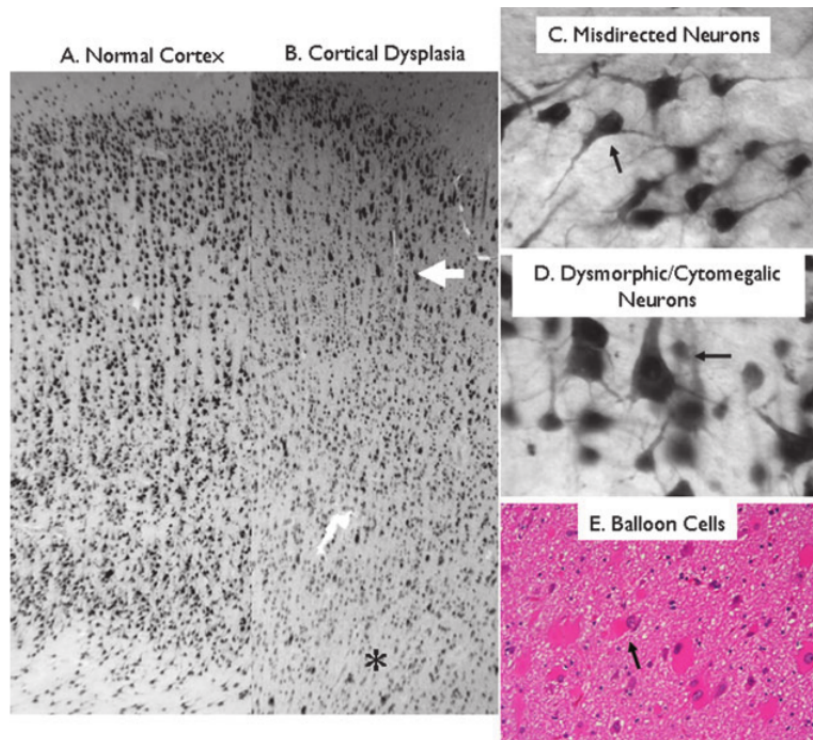


Figure 2 : Images d'histopathologie de la dysplasie corticale tirées de Lerner et al, Epilepsia, 2009 (13). Sur l'image B, on peut voir une désorganisation des colonnes de neurones (flèche blanche) en comparaison avec le cortex normal (image A). L'image C montre une mauvaise orientation spatiale de certains neurones, que l'on retrouve dans les dysplasies corticales légères. Les images D et E montrent respectivement des neurones dysmorphiques de grande taille et des cellules ballonisées, tous deux caractéristiques d'une dysplasie corticale sévère.

La dysplasie corticale est associée à une épilepsie sévère à début précoce, le plus souvent avant l'âge de 5 ans. On retrouve aussi un déficit neurologique associé dans un tiers des cas et des troubles cognitifs chez 10-50% des patients (12,13,17). La sémiologie des crises, le plus souvent focales, dépend de la localisation de la lésion. La fréquence des crises peut être élevée, pouvant aller jusqu'à 50-100 crises par jour, avec des états de mal récidivants.

Tableau 2 : Classification de l'International League Against Epilepsy (ILAE) (16)

Type	Sous-type	Critères
FCD type I	Type Ia	Dyslamination corticale radiaire
	Type Ib	Dyslamination corticale tangentielle
	Type Ic	Dyslamination corticale radiaire et tangentielle
FCD type II	Type IIa	Neurones dysmorphiques
	Type IIb	Neurones dysmorphiques et cellules ballonnées
FCD type III	Type IIIa	Dyslamination corticale dans le lobe temporal associée à une sclérose hippocampique
	Type IIIb	Dyslamination corticale adjacente à une tumeur gliale
	Type IIIc	Dyslamination corticale adjacente à une malformation vasculaire
	Type IIId	Dyslamination corticale adjacente à n'importe quelle autre lésion cérébrale acquise (traumatisme, lésion ischémique, encéphalite, etc)

FCD: Focal Cortical Dysplasia

La dysplasie corticale peut être identifiée grâce à l'IRM, qui est l'imagerie de référence. Cependant, dans certains cas, la lésion peut ne pas être visible (lésion de petite taille, FCD type I) même avec des appareils très performants à haut champ magnétique (3 tesla). En cas de dysplasie corticale, on remarquera sur l'IRM un épaissement du cortex, une absence de démarcation entre la substance blanche et grise, et une modification du signal cortical qui devient hyper intense (18).

Les patients souffrant de dysplasie corticale présentent une épilepsie pharmaco-résistante. C'est pourquoi seul le traitement chirurgical peut permettre la résolution des crises épileptiques. Des méta-analyses ont montré une disparition complète des crises

dans 40-70% des cas après la chirurgie (19) et jusqu'à 64-75% des cas chez les patients ayant une lésion de dysplasie corticale visible à l'IRM (20).

Avant l'intervention, on réalise une évaluation pré-chirurgicale approfondie permettant de délimiter au mieux la lésion cérébrale avant de la réséquer. L'évaluation pré-chirurgicale comprend un électroencéphalogramme (EEG) de longue durée et des imageries métaboliques.

L'imagerie par tomographie par émission de photons au déoxyglucose marqué par le Fluor (FDG-PET) permet d'analyser le métabolisme du cerveau. Le déoxyglucose est capté par les neurones en fonction de leur demande métabolique et va s'accumuler à l'intérieur des cellules. Cela permet de « marquer » les neurones actifs et de quantifier le métabolisme des différentes zones du cerveau. La zone épileptogène sera marquée comme hypermétabolique car les neurones responsables des crises sont très actifs.

La tomographie par émission monophotonique (en anglais single-photon emission computed tomography, SPECT) est une autre technique d'imagerie métabolique. Elle permet de quantifier le débit sanguin cérébral grâce à l'injection d'un produit radioactif qui émet des rayons gamma constitués de photons. Le SPECT ictal montre une augmentation du débit sanguin dans la zone épileptogène et le SPECT interictal montre, à l'inverse, une diminution du débit sanguin (21,22).

En plus des différentes imageries cérébrales morphologiques et métaboliques, le bilan pré-chirurgical inclut aussi la réalisation d'un vidéo-électroencéphalogramme de surface (vidéo-EEG) de longue durée, qui permet d'enregistrer l'activité électrique cérébrale. L'enregistrement doit comprendre des périodes de crises épileptiques (périodes ictales) et des périodes sans crises (périodes interictales), ainsi que des phases de sommeil.

Selon les cas et les résultats des différents examens décrits précédemment, un électroencéphalogramme intra-crânien peut s'avérer nécessaire pour localiser encore plus précisément la zone de dysplasie.

L'évaluation pré-chirurgicale est effectuée lors d'une hospitalisation de plusieurs jours afin d'effectuer tous les examens cités précédemment. Ce séjour peut s'avérer pénible pour les enfants. De plus, certains examens peuvent nécessiter une anesthésie selon l'âge et le degré de collaboration de l'enfant (23).

Un nouvel outil technologique est venu s'ajouter au bilan pré-chirurgical depuis le début des années 2000 chez l'adulte. Il s'agit de l'imagerie de source électrique (ESI). Cette technique combine un électroencéphalogramme de haute résolution (HD-EEG) réalisé

avec un grand nombre d'électrodes (entre 64 et 256) et une IRM cérébrale. Les données électriques (HD-EEG) et anatomiques (IRM) sont fusionnées afin de localiser de manière précise la source de l'activité épileptique.

Cet outil a été déjà bien étudiée chez l'adulte (24,25) mais peu de données existent actuellement sur son utilisation chez l'enfant. L'ESI est pourtant particulièrement intéressant chez l'enfant car il s'agit d'une technique non invasive et ne nécessitant pas de sédation. L'étude présentée ci-après s'intéresse à ce sujet, en comparant l'efficacité de l'ESI à celle des techniques d'imagerie métabolique standard (PET et SPECT) chez l'enfant. Ce projet de recherche forme la base de ce travail de thèse, et sera soumis pour publication.

High density electric source imaging in childhood-onset epilepsy due to focal cortical dysplasia

Introduction :

Focal cortical dysplasia (FCD) is a cerebral malformation due to a developmental defect in cortical organization (14). Pathogenesis of FCD includes abnormalities of lamination, neuronal differentiation and neuronal maturation ranging from mild to severe. Mild cortical dysplasia, currently classified as FCD type I, is usually very subtle or even undetectable on magnetic resonance imaging (MRI). More severe FCD, classified as type II, presents mostly in young children, often with frequent seizures, status epilepticus and infantile spasms. This type of dysplasia is divided into IIa and IIb, with IIb showing balloon cells and being more likely visible in the MRI. In the more recent classification (16), FCD type III, was introduced, which associates FCDs with other brain pathologies.

FCD is a common cause of drug resistant focal epilepsy in children and adults. It is also the most frequent etiology in children undergoing epilepsy surgery (13,26) which often represents the only option to obtain long term seizure control. Overall, postsurgical seizure freedom ranges from 42 to 70% in pediatric patients (27–34), on average 55.8 +/- 16.2% in a meta-analysis 37 studies on 2014 patients (19).

Given that FCD are often undetectable on MRI, additional algorithms to localize the epileptogenic zone with good sensitivity and specificity were developed. Recent advances in morphometric MRI analysis increased the sensitivity of detecting dysplasia type II, in particular IIb (35). Multimodal imaging with combined analysis of MRI, positron emission tomography (PET) and ictal single-photon emission computed tomography (iSPECT) also helps to detect subtle lesions (36).

Electric source imaging (ESI) allows to noninvasively localize the epileptogenic zone if based on high density EEG (64 electrodes or more, HD-ESI). The technique has been particularly well studied in adults (24,25) but clinical applications in children are limited and reports on ESI in children with dysplasia remain scarce (37,38).

In the present study, we investigated the yield of HD-ESI in a cohort of patients with childhood-onset epilepsy due to FCD managed by surgical resection. Our goal was to correlate ESI findings with epilepsy outcome and to compare its localization value with other non-MRI imaging techniques, such as PET and iSPECT.

Materials and methods :

This study was approved by the local Research Ethics Committee, in agreement with the Declaration of Helsinki.

The study was conducted at the Geneva University Hospitals, a tertiary referral center for presurgical and surgical management of adults and children with drug-resistant epilepsy. Overall more than 900 patients have been evaluated since its opening in 1995. Among them, approximately 40% are children at the time of presurgical evaluation.

Inclusion criteria for our study were: diagnosis of FCD on the basis of histopathology, onset of epilepsy before 18 years and surgically treated, ESI using 64 electrodes or more, follow-up of at least two years. Patients with FCD suspected on MRI but not confirmed at histopathology were excluded.

Patients

Systematic ESI was introduced in 2000. We therefore retrospectively searched our database between 2000 and 2019, and identified 52 patients (adults and children) with a diagnosis of FCD. Twenty-five patients were excluded because HD-ESI was not performed. Seven patients were excluded because they did not have surgery yet or because the follow-up was too short. Finally, 20 patients matched our inclusion criteria.

The following data were analyzed: gender, age at seizure onset and at surgery, duration of epilepsy before surgery, seizure type, seizure frequency, FCD localization and histopathological subtype, associated cerebral lesions, developmental or cognitive level, number and types of preoperative anti-epileptic treatments, as well as family history of seizures or developmental delay. Preoperative development was formally assessed by a neuropsychologist in all patients.

We also collected all data of the presurgical evaluation procedures, which in our center

typically includes prolonged video-electroencephalogram (EEG), 3 Tesla cerebral MRI, interictal PET-scan, ictal and interictal SPECT-scans, including subtraction analysis (referred to together as “ictal SPECT” or “iSPECT”), and high-density ESI based on EEG with 64 electrodes or more. Finally, type and number of resective surgical procedures, post-operative complications and seizure frequency, as well as duration of the follow-up were also collected. Post-operative seizure outcome was assessed according to the Engel Classification (39).

Electric source imaging

In these 20 patients, eleven EEGs were recorded with 256 electrodes, four with 128 electrodes and five with 64 electrodes. We used HydroCel Geodesic Sensor Net (Electrical Geodesics Inc., Eugene, OR, USA), allowing 1-2 hours recording sessions during wakefulness and light sleep (sampling rate of 1 kHz, band-pass 0.1–400 Hz). The Vertex (Cz) electrode was used as recording reference and data were referenced offline to the average reference. The recording duration was 1-2 hours and carried out in the patient’s bed, usually after lunch to allow light sleep. Since HD-EEG required the removal of the long-term monitoring EEG electrodes, it was obtained at the end of the monitoring period when medication was partially resumed. No sound or light restriction was imposed.

Epileptogenic discharges (summarized as “spikes”) were manually selected from the EEG by a board certified EEG reader, unblinded to the patient’s history. Discharges consisted of focal spikes, spike-waves and sharp waves. If a burst of discharges occurred, the first one was chosen for analysis. Channels with artifacts were removed and interpolated from the analysis. Only the most frequent spike type was subject to analysis. Spikes were averaged to increase signal-to-noise ratio.

Source estimation was done using the linear distributed inverse solution called local autoregressive average (LAURA) (40,41), coregistered with the patient’s MRI as described elsewhere (24).

In short, 5000 solution points are distributed evenly in the extracted grey matter and serve as the solution space (42,43). The lead field matrix is then computed using the known analytical solutions for an advanced three-shell spherical head model with anatomical constraints (44), and incorporated in the linear inverse solution algorithm which allows the localization of the electric source. The potential map at 50% of the rising phase of the averaged spike was used for source analysis. This information is fused with

the patient's MRI.

We also determined the localization of the ESI maximum compared to the resected area. For that, we measured the distance of the ESI maximum to the surgical resection border on a postoperative MRI coregistered to the preoperative MRI.

ESI was described as "localizing" when the ESI maximum was located in the resected area in patients with favourable outcome.

MRI, PET and iSPECT

All patients had MRI as part of the presurgical evaluation acquired with a 3 Tesla machine based on established imaging protocols.

All 20 patients also underwent conventional FDG-PET during the interictal state, monitored with EEG. The administered activity was 200-250 MBq for adults and was adapted to body weight in children. Images were obtained 30 minutes after tracer administration, reconstructed with an iterative ordered subset expectation maximization algorithm and corrected for attenuation, decay and scatter. Five PET tomographs were used, namely a Siemens Biograph (17 subjects), Biograph mCT (one subject), Biograph Vision (one subject) and an ECAT-Exact PET (one subject).

Ictal and interictal SPECT were performed in 16 patients using tracer injection (^{99m}Tc -Ethyl cysteinate dimer, 740 MBq for adults and weight-adapted doses for children) during seizure or in the interictal phase (with a minimum interval of 24 hours since the last seizure). Images were obtained 20-60 minutes after the radioisotope injection. Images were acquired with fan beam collimators and reconstructed correcting for uniform attenuation using a Chang method and for scatter with a double window method. Two SPECT systems were used, namely a Toshiba three head tomograph (14 subjects) and a Siemens Symbia T6 two head tomograph (two subjects).

All images were reviewed by a trained neuroradiologist and nuclear medicine specialist during the presurgical evaluation. For this study, we reviewed only the clinical reports made by imaging experts at the time of the evaluation.

Surgery

All cases were reviewed in a multidisciplinary discussion between epileptologists, paediatric neurologists, neurosurgeons, neuroradiologists and neuropsychologists to determine the degree of agreement between the different imaging modalities. Based on

this review, decision for surgery, type and extent of resection were taken by the consortium.

Statistical analysis

Data were analyzed with univariate and multivariate logistic regression models to measure their relationship with the post-operative epilepsy outcome. We analyzed the following parameters: histological diagnosis (FCD type), results of the intracranial EEG recordings, location of the lesion (temporal versus extratemporal), presence or absence of another cerebral lesion, number of surgical interventions and completeness of resection. Categorical data were analyzed using contingency tables and Chi-square test was used to test for differences. For all analyses, p -values < 0.05 were considered as statistically significant.

We also calculated sensitivity and specificity of ESI, ictal SPECT and PET. The imaging modality was described as “true positive” in a given patient when the maximum of abnormality (source, hypometabolism or hyperperfusion) was located in the resected lobe in patients with postoperative seizure control. “False positive” refers to patients where the abnormality was included in the resection, but the patient continued to present seizures post-operatively. The result was labeled as “true negative” if the pathology was outside the resection volume and the patient continued to suffer from seizures. “False negative” refers to cases where the abnormality was not resected, but the patient became seizure-free.

We used Chi-square and Fisher exact tests to assess the statistical significance of the difference between sensitivity and specificity of PET, iSPECT and ESI.

Results :

Demographic data

General characteristics of our patients are summarized in Table 1. Age at seizure onset varied from one week to 18 years. Patients data are summarized in Table 3.

Postoperative seizure outcome

Overall 12 of the 20 patients (60%) had Engel I post-surgery outcome. Details of patients' outcome can be found in Table 4. Ten of them were seizure-free after the first intervention. Two became seizure-free after a second intervention. In both cases, an incomplete resection was identified to be the reason of persistent seizures. For those patients, ESI localization was concordant with the second resection. The various types of surgery are summarized in Table 3.

Table 3: General patients characteristics (n=20)	
Gender male/female	8/12
Age at seizure onset : median/range (years)	1.1 / 0-18
Age at surgery : median/range (years)	11.4 / 1-35
Epilepsy duration : median/range (years)	8.8 / 0.8-34.3
Post-op follow-up time : median/range (years)	2 / 2-11
FCD localization	
Temporal	6 (30%)
Extra-temporal	14 (70%)
FCD type	
Type I	8 (40%)
Type II	12 (60%)
Type III	0
Side of lesion	
Left	10 (50%)
Right	10 (50%)
Both	0
Type of surgery	
Lesionectomy	13 (65%)
Lobectomy	5 (25%)
Multilobectomy	2 (10%)
Hemispherectomy	0
Imaging and EEG	
Video-EEG monitoring	20 (100%)
Intracranial EEG recording	9 (45%)
MRI	20 (100%)
MRI positive for FCD lesion	15 (75%)
PET	20 (100%)
iSPECT	16 (80%)
ESI	20 (100%)
n, number of patients	

According to the ILAE classification of focal cortical dysplasia,(16) eight patients (40%) had type I FCD, 12 (60%) had type II FCD. There were no significant differences regarding seizure outcome between patients with FCD type I or II ($p=0.09$).

Extratemporal localization was more often associated with a younger age at epilepsy onset ($p=0.0044$). However, there were no significant differences between temporal and extratemporal foci regarding seizure outcome.

Table 4: Postoperative outcome according to FCD localization and type				
	Engel Class I (%)	Engel Class II (%)	Engel Class III (%)	Engel Class IV (%)
All patients	12 (60)	3 (15)	4 (20)	1 (5)
Localization				
Temporal	3 (25)	1 (33.3)	2 (50)	0
Extratemporal	9 (75)	2 (66.7)	2 (50)	1 (100)
FCD type				
Type I	3 (25)	3 (100)	1 (25)	1 (100)
Type II	9 (75)	0	3 (75)	0

EEG and imaging

All patients underwent MRI and PET, and 16 patients had ictal SPECT. All of them also underwent high density EEG with ESI analysis.

First, correct localization with respect to the affected lobe was evaluated to allow the comparison with other imaging techniques. ESI results were localized within the affected lobe (concordant) in 70% of the cases. This was significantly superior to ictal SPECT, co-localizing in 41.7% ($p=0.04$). Similar localization value was obtained with PET, which showed concordant unifocal hypometabolism in 59.5% (no difference to ESI, $p=0.4$).

Comparing sensitivity and specificity of the different non-MRI imaging modalities (ESI, PET and iSPECT), ESI showed the highest sensitivity with 91.7%, followed by 75% for PET ($p=0.3$), and iSPECT with low sensitivity (55.6% ; $p=0.06$) but higher specificity (100%) ($p=0.2$). This amounted to an accuracy of 80% for ESI, and 75% for PET and for iSPECT. All the characteristics of ESI, PET and SPECT are summarized in Table 5.

Table 5: Characteristics of ESI, PET and iSPECT				
	ESI (n=20)	PET (n=20)	iSPECT (n=16)	p-Value
Sensitivity (%)	91.7	75.0	55.6	0.3* 0.06**
Specificity (%)	62.5	75.0	100	0.6* 0.2**
PPV (%)	78.6	81.8	100	0.8* 0.5**
NPV (%)	83.3	66.7	60.0	0.5* 0.4**
PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; n, number of patients. *p-Value calculated by comparison of ESI versus PET. **p-Value calculated by comparison of ESI versus SPECT.				

We found no differences ($p=0.8$) in ESI localization precision between extratemporal (66.7%) and temporal epilepsy (71.4%). Table 6 summarizes the localizing power of the different imaging techniques in temporal and extratemporal lesions. ESI was localizing in ten patients (83%) with FCD type II and only in four patients (50%) with FCD type I ($p=0.11$). Table 7 summarizes the features of each patient.

Table 6: Localizing value according to temporal and extratemporal FCD				
	ESI	PET	iSPECT	p-Value
Temporal (%)	66.7	60	53.3	0.76* 0.55**
Extratemporal (%)	71.4	55.6	28.6	0.31* 0.01**
*p-Value calculated for localizing value of ESI versus PET. **p-Value calculated for localizing value of ESI versus SPECT.				

In nine of 20 patients (45%), the distance of ESI maximum to the surgical resection border was equal to zero (i.e. the ESI maximum was located inside the resected area). In 11 patients, the source maximum was located outside the resection volume. The distance to the lesion was between 4.8 and 40.7 millimeters (mean: 22.1 millimeters). Six patients had a source maximum outside the resected area but that was still correct on a lobar level. Seizure freedom was observed in 9 out of 10 patients (90%) when ESI and PET showed concordant localizing results, but only in 5 patients (60%) if the results of ESI and PET were discordant ($p=0.24$). Similarly, concordant results of ESI and iSPECT were associated with seizure freedom in all of the five patients who underwent both exams. If the ESI and

SPECT showed divergent results (n=6), only 50% experienced seizure control ($p=0.18$). When ESI, PET and iSPECT all pointed to the same cortical regions, the outcome was Engel I in all four patients (100%). Examples of co-registration of ESI and iSPECT images are shown in Figure 3.

Table 7: Main features of each patient

	Histology	MRI	Localization	Outcome (Engel)	PET localizing	iSPECT localizing	ESI localizing
Patient 1	FCD II	Positive	E	I	Yes	Yes	Yes
Patient 2	FCD II	Positive	E	I	Yes	No	Yes
Patient 3	FCD II	Positive	T	III	No	No	Yes
Patient 4	FCD I	Positive	E	IV	No		No
Patient 5	FCD II	Positive	E	I	Yes	Yes	Yes
Patient 6	FCD I	Positive	E	II	No	No	No
Patient 7	FCD I	Positive (only on 3T)	E	III	No	No	No
Patient 8	FCD I	Negative	T	I	Yes	Yes	Yes
Patient 9	FCD II	Negative	E	III	Yes	No	No
Patient 10	FCD II	Positive	E	I	Yes		Yes
Patient 11	FCD II	Positive	E	I	Yes	Yes	Yes
Patient 12	FCD II	Positive	T	III	Yes	No	Yes
Patient 13	FCD I	Positive	T	II	No	No	No
Patient 14	FCD I	Positive	E	I	Yes		Yes
Patient 15	FCD I	Positive	E	I	Yes	No	Yes
Patient 16	FCD II	Positive	E	I	Yes		Yes
Patient 17	FCD II	Negative	T	I	No	No	No
Patient 18	FCD II	Positive	E	I	No	No	Yes
Patient 19	FCD I	Positive	E	II	No	No	Yes
Patient 20	FCD II	Negative	T	I	No	Yes	Yes

3T, 3 Tesla MRI; T, Temporal, E, Extratemporal

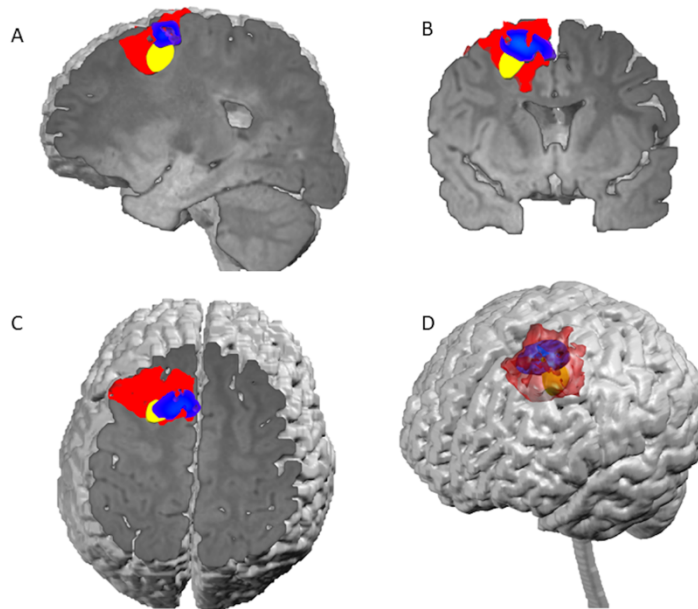


Figure 3: Multimodal imaging from patient suffering from a left frontal epilepsy. Resection is displayed in red, ictal SPECT in yellow and ESI in blue.

(A) sagittal view, (B) coronal view, (C) axial view, (D) 3D rendering of the different volumes. Images are displayed in normal convention (left is left).

Discussion :

The findings of our study show that HD-ESI provides excellent localization precision of FCD in the presurgical evaluation of surgical candidates. This method based on non-invasive EEG is easily applicable in children. Adding ESI results to nuclear imaging analyses improve patient outcome.

Patients with FCD often have abundant interictal discharges, as in our population, which allows computing an excellent signal-to-noise ratio of the averaged spikes. We found highest accuracy (80%) and sensitivity (91.7%) for ESI, which was superior to ictal SPECT and PET, although non significantly. Concordance of ESI with either PET or SPECT was associated to 90-100% chance of complete seizure control, which underlines the value of multimodal imaging.

As the postoperative prognosis of FCD is modest (19), in particular if the MRI is negative or ambiguous, additional tools are needed to determine the localization of the FCD. The

yield of PET and iSPECT might be limited by the presence of multifocal abnormalities, mainly due to propagation of ictal activity and recruitment of remote structures, and in case of PET, large hypometabolic zones which match only partially with the seizure-onset zone (45). ESI results lack information of the extent of source, but are unambiguous regarding the neuronal activity. As such, ESI provides complementary information to PET and iSPECT if MRI is negative or multifocal.

Our results corroborate the findings of Russo et al. in 14 pediatric patients with cortical dysplasia, who also found superiority of ESI over other imaging exams (46). Using 32 channel recordings in 40 FCD patients, a sensitivity of 66% and a specificity of 37% with regard to surgical outcome after one year of follow-up was described (37). The relatively low channel count may explain the lower performance of ESI compared to our study. Electrode coverage should include inferior-basal parts of the frontal, temporal and occipital lobe to allow optimal source imaging. Recent studies suggest that at least a 64-channel equipment should be used to improve significantly localization (24,47–50). Sperli et al (38) studied a population of 30 pediatric patients with various causes of epilepsy. Patients had ESI with either a 64 or a 128-channel equipment. They reported a localizing value of 90% for HD-ESI, which is similar to our results.

Using HD-ESI, we did not find any differences in the localizing power between temporal and extra-temporal foci, and consequently similar surgical success. ESI in extratemporal lobe FCD showed superior localizing value compared to iSPECT, but there were no differences compared to PET. Relationship between seizure onset zone and PET hypometabolism has been studied in pediatric patients with intractable epilepsy, with the help of intracranial EEG monitoring. These studies showed that PET localization of epileptic foci has a good accuracy of 70% on the lobar level but has a low sensitivity to delineate the exact seizure onset zone within the lobes (36,51). PET seems to better localize epileptic foci in temporal lobes (particularly in the mesial region) than in extratemporal regions (45,52). In a recent retrospective study, subtraction ictal single-photon emission CT coregistered to MRI (SISCOM) in 113 patients (of which 31% were non-lesional), an accuracy of 52% was obtained. Ictal SPECT requires a major investment in staff and supervision and is therefore mainly employed for complex cases, such as non-lesional extratemporal epilepsy, and carried out only in selected centers (53,54).

The present study has several limitations, which includes its retrospective nature, a relatively small and heterogeneous sample size. A prospective study of a larger group of patients would help to better assess the proper value of ESI in the presurgical work-up of patients with FCD and drug-resistant epilepsy.

We did not include MRI as another imaging exam, since we were interested to evaluate the yield of supplementary imaging modalities like ESI, PET and ictal SPECT. However, 75 % of our patients had subtle or clear abnormalities, which may result in a selection bias, i.e. operation is more often proposed to patients with a more or less clear MRI finding. FCD is often associated with only subtle changes on MRI, so ESI can guide a secondary MRI reading and lead to the detection of a dysplastic lesion (like in cases with a very small tansmantle sign on MRI, for example). Moreover, despite morphometry or in-depth visual analysis of the candidate regions, no lesion can be identified in a significant proportion of patients (35). In our experience, MRI-negative cases are on the rise, which is also underlined by a recent large retrospective single center study (55) of more than 3000 patients. Thus, more knowledge on the benefit of the localizing precision of non-MRI exams is necessary, alone or in combination.

Conclusions :

In conclusion, this study shows that ESI allows highly accurate localization of the epileptogenic area in children with drug-resistant epilepsy caused by FCD, both in temporal and in extratemporal lobe regions. Co-registration with PET or ictal SPECT/SISCOM increases its yield in this patient group. ESI is a powerful technique, which has been demonstrated in several prospective and retrospective studies (56). This non-invasive method is especially interesting for pediatric patients, who often require sedation during standard imaging procedures. In addition, given its relatively low costs, we believe that ESI should be implemented in the workflow of presurgical epilepsy evaluation centers, either by an in-house team or through outsourced analysis.

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement le Dr Christian Korff pour son soutien, sa disponibilité et sa précieuse aide tout au long de la réalisation de ce travail. Grâce à lui, j'ai découvert le monde de la recherche clinique et la rédaction scientifique.

J'adresse également des remerciements à la Prof. Margitta Seeck pour sa supervision et ses conseils qui m'ont permis d'approfondir le sujet de cette thèse.

Finalement, mes remerciements vont à toutes les personnes qui ont collaboré au projet de recherche et à la rédaction de l'article, notamment Dr Laurent Spinelli, Dr Andrea Bartoli, Dre Valentina Garibotto et Prof Serge Vulliémoz.

Bibliographie

1. WHO-MSD-MER-19.2-eng.pdf [Internet]. [cité 2 déc 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325440/WHO-MSD-MER-19.2-eng.pdf>
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
3. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531-42.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
5. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [cité 30 nov 2021];(6). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001903.pub5/full/fr>
6. Keene DL. A Systematic Review of the Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1 juill 2006;35(1):1-5.
7. flyer-Vagusnervstimulation_F.pdf [Internet]. [cité 30 nov 2021]. Disponible sur: https://www.epi.ch/wp-content/uploads/flyer-Vagusnervstimulation_F.pdf
8. Vulliémoz S, Pollo C, Schaller K, Novy J. Chirurgie de l'épilepsie : l'approche curative. *Rev Médicale Suisse*. 2010;4.
9. Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy in children. *Pediatr Neurol*. sept 1998;19(3):179-88.
10. Fauser S, Huppertz H-J, Bast T, Strobl K, Pantazis G, Altenmueller D-M, et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain J Neurol*. juill 2006;129(Pt 7):1907-16.
11. Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW, Mathern BW, ILAE Pediatric Epilepsy Surgery

Survey Taskforce. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia*. janv 2008;49(1):146-55.

12. Sisodiya SM, Fauser S, Cross JH, Thom M. Focal cortical dysplasia type II: biological features and clinical perspectives. *Lancet Neurol*. sept 2009;8(9):830-43.
13. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*. 2009;50(6):1310-35.
14. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 1971;34(4):369-87.
15. Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T, Guerrini R, Foldvary-Schaefer N, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*. 23 mars 2004;62(6 suppl 3):S2-8.
16. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission1. *Epilepsia*. 2011;52(1):158-74.
17. Krsek P, Maton B, Korman B, Pacheco-Jacome E, Jayakar P, Dunoyer C, et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol*. juin 2008;63(6):758-69.
18. Colombo N, Tassi L, Deleo F, Citterio A, Bramerio M, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia type IIa and IIb: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology. *Neuroradiology*. oct 2012;54(10):1065-77.
19. Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, Sughrue ME, Barbaro NM, Chang EF. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg*. mai 2012;116(5):1035-41.
20. Willard A, Antonic-Baker A, Chen Z, O'Brien TJ, Kwan P, Perucca P. Seizure Outcome After Surgery for MRI-Diagnosed Focal Cortical Dysplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 18 janv 2022;98(3):e236-48.
21. Chiron C, Hertz-Pannier L. Imagerie non invasive des epilepsies partielles (SPECT, PET et IRM fonctionnelle). *J Radiol*. 1 sept 2004;85(9):1430.
22. Garibotto V, Wissmeyer M, Picard F. *Méthodes de médecine nucléaire*. 2018;12.
23. Berrut-Maréchaud Sarah, Seeck M, Korff Christian. Bilan préchirurgical des épilepsies : spécificités et difficultés chez l'enfant. :5.
24. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, Vargas M-I, Vulliemoz S, et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain*. 1 oct 2011;134(10):2887-97.
25. Mégevand P, Spinelli L, Genetti M, Brodbeck V, Momjian S, Schaller K, et al. Electric source imaging of interictal activity accurately localises the seizure onset zone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. janv 2014;85(1):38-43.
26. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, Coras R, Kobow K, Bien CG, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*. 26 oct 2017;377(17):1648-56.
27. Chen H-H, Chen C, Hung S-C, Liang S-Y, Lin S-C, Hsu T-R, et al. Cognitive and epilepsy outcomes after epilepsy surgery caused by focal cortical dysplasia in children: early intervention maybe better. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. nov 2014;30(11):1885-95.
28. Hader WJ, Mackay M, Otsubo H, Chitoku S, Weiss S, Becker L, et al. Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection. *J Neurosurg*. févr 2004;100(2 Suppl Pediatrics):110-7.
29. Hudgins RJ, Flamini JR, Palasis S, Cheng R, Burns TG, Gilreath CL. Surgical treatment of epilepsy in children caused by focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurosurg*. avr 2005;41(2):70-6.
30. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, Hildebrandt M, Kolodziejczyk D, Winkler P, et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia*. janv 2009;50(1):125-37.
31. Krsek P, Maton B, Jayakar P, Dean P, Korman B, Rey G, et al. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology*. 20 janv 2009;72(3):217-23.
32. Park C-K, Kim S-K, Wang K-C, Hwang Y-S, Kim KJ, Chae JH, et al. Surgical outcome and prognostic factors of pediatric epilepsy caused by cortical dysplasia. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int*

Soc Pediatr Neurosurg. juin 2006;22(6):586-92.

33. Phi JH, Cho B-K, Wang K-C, Lee JY, Hwang YS, Kim KJ, et al. Longitudinal analyses of the surgical outcomes of pediatric epilepsy patients with focal cortical dysplasia: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr.* 1 juill 2010;6(1):49-56.
34. Ramantani G, Kadish NE, Strobl K, Brandt A, Stathi A, Mayer H, et al. Seizure and cognitive outcomes of epilepsy surgery in infancy and early childhood. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* sept 2013;17(5):498-506.
35. Wagner J, Weber B, Urbach H, Elger CE, Huppertz H-J. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain J Neurol.* oct 2011;134(Pt 10):2844-54.
36. Juhász C, John F. Utility of MRI, PET, and ictal SPECT in presurgical evaluation of non-lesional pediatric epilepsy. *Seizure.* avr 2020;77:15-28.
37. Russo A, Jayakar P, Lallas M, Miller I, Hyslop A, Korman B, et al. The diagnostic utility of 3D electroencephalography source imaging in pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia.* janv 2016;57(1):24-31.
38. Sperli F, Spinelli L, Seeck M, Kurian M, Michel CM, Lantz G. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia.* juin 2006;47(6):981-90.
39. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia.* févr 2001;42(2):282-6.
40. Grave de Peralta Menendez R, Murray MM, Michel CM, Martuzzi R, Gonzalez Andino SL. Electrical neuroimaging based on biophysical constraints. *NeuroImage.* févr 2004;21(2):527-39.
41. Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, Grave de Peralta R. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* oct 2004;115(10):2195-222.
42. Brunet D, Murray MM, Michel CM. Spatiotemporal Analysis of Multichannel EEG: CARTOOL. *Comput Intell Neurosci.* 5 janv 2011;2011:e813870.
43. Spinelli L, Andino SG, Lantz G, Seeck M, Michel CM. Electromagnetic inverse solutions in anatomically constrained spherical head models. *Brain Topogr.* 2000;13(2):115-25.
44. Ary JP, Darcey TM, Fender DH. A method for locating scalp electrodes in spherical coordinates. *IEEE Trans Biomed Eng.* déc 1981;28(12):834-6.
45. Tomás J, Pittau F, Hammers A, Bouvard S, Picard F, Vargas MI, et al. The predictive value of hypometabolism in focal epilepsy: a prospective study in surgical candidates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2019;46(9):1806-16.
46. Russo A, Lallas M, Jayakar P, Miller I, Hyslop A, Dunoyer C, et al. The diagnostic utility of 3D-ESI rotating and moving dipole methodology in the pre-surgical evaluation of MRI-negative childhood epilepsy due to focal cortical dysplasia. *Epilepsia.* sept 2016;57(9):1450-7.
47. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Pollo C, Schaller K, Vargas MI, et al. Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI. *Epilepsia.* avr 2010;51(4):583-91.
48. Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L, Seeck M, Michel CM. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* janv 2003;114(1):63-9.
49. Michel CM, Lantz G, Spinelli L, De Peralta RG, Landis T, Seeck M. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* avr 2004;21(2):71-83.
50. Plummer C, Harvey AS, Cook M. EEG source localization in focal epilepsy: where are we now? *Epilepsia.* févr 2008;49(2):201-18.
51. Jeong J-W, Asano E, Kumar Pilli V, Nakai Y, Chugani HT, Juhász C. Objective 3D surface evaluation of intracranial electrophysiologic correlates of cerebral glucose metabolic abnormalities in children with focal epilepsy. *Hum Brain Mapp.* juin 2017;38(6):3098-112.
52. Rathore C, Dickson JC, Teotónio R, Ell P, Duncan JS. The utility of 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG PET) in epilepsy surgery. *Epilepsy Res.* oct 2014;108(8):1306-14.
53. Aungaroon G, Trout A, Radhakrishnan R, Horn PS, Arya R, Tenney JR, et al. Impact of radiotracer injection latency and seizure duration on subtraction ictal SPECT co-registered to MRI (SISCOM) performance in children. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* sept 2018;129(9):1842-8.
54. Sidhu MK, Duncan JS, Sander JW. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* août

2018;31(4):371-8.

55. Cloppenborg T, May TW, Blümcke I, Grewe P, Hopf LJ, Kalbhenn T, et al. Trends in epilepsy surgery: stable surgical numbers despite increasing presurgical volumes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2016;87(12):1322-9.

56. Mouthaan BE, Rados M, Boon P, Carrette E, Diehl B, Jung J, et al. Diagnostic accuracy of interictal source imaging in presurgical epilepsy evaluation: A systematic review from the E-PILEPSY consortium. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. mai 2019;130(5):845-55.