

Analyse quantitative de la tomoscintigraphie par émission de positions au 18[indice]F-FDG dans l'épilepsie temporale pharmacorésistance : comparaison de deux méthodes de normalisation spatiale

Nicolas Gillet

▶ **To cite this version:**

Nicolas Gillet. Analyse quantitative de la tomoscintigraphie par émission de positions au 18[indice]F-FDG dans l'épilepsie temporale pharmacorésistance : comparaison de deux méthodes de normalisation spatiale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2009. hal-01734337

HAL Id: hal-01734337

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734337

Submitted on 14 Mar 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Nancy-Université

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2009

N° 116

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Nicolas GILLET

Le 21 Octobre 2009

ANALYSE QUANTITATIVE DE LA TOMOSCINTIGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS AU ^{18}F-FDG DANS L'EPILEPSIE TEMPORALE PHARMACORESISTANTE :

COMPARAISON DE DEUX METHODES DE NORMALISATION SPATIALE

Examinateurs de la thèse :

M. G. KARCHER	Professeur	Président
M. H. VESPIGNANI	Professeur	Juges
M. P-Y. MARIE	Professeur	
M. D. WOLF	Professeur	
Mme. M-H. LAURENS	Docteur en Médecine	
M. L. MAILLARD	Docteur en Médecine	

Nancy-Université

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 — FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2009 — N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Nicolas GILLET

Le 21 Octobre 2009

ANALYSE QUANTITATIVE DE LA TOMOSCINTIGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS AU ^{18}F-FDG DANS L'EPILEPSIE TEMPORALE PHARMACORESISTANTE :

COMPARAISON DE DEUX METHODES DE NORMALISATION SPATIALE

Examinateurs de la thèse :

M. G. KARCHER	Professeur	Président
M. H. VESPIGNANI	Professeur	Juges
M. P-Y. MARIE	Professeur	
M. D. WOLF	Professeur	
Mme. M-H. LAURENS	Docteur en Médecine	
M. L. MAILLARD	Docteur en Médecine	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT
Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD Vice
Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :
du 1er Cycle : **M. Christophe NEMOS**
du 2ème Cycle : **M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle : **M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
Filières professionnalisées : **M. le Professeur Christophe CHOSEROT**
Prospective: **M. le Professeur Laurent BRESLER**
FMC/EPP: **M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE -Daniel ANTHOINE -Alain BERTRAND -Pierre BEY -Jean BEUREY
Jacques BORRELLY -Michel BOULANGE -Jean-Claude BURDIN -Claude BURLET -Daniel BURNEL -Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE -Gérard DEBRY -Jean-Pierre DELAGOUTTE -Emile de LAVERGNE -Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC -Jean DUHEILLE -Adrien DUPREZ -Jean-Bernard DUREUX -Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE -Jean FLOQUET
Robert FRISCH -Alain GAUCHER -Pierre GAUCHER -Hubert GERARD -Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ -Oliéro GUERCI -Pierre HARTEMANN -Claude HURIET – Christian JANOT -Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT -Pierre LANDES -Alain LARCAN -Marie-Claire LAXENAIRE -Michel LAXENAIRE -Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN -Bernard LEGRAS -Michel MANCIAUX -Jean-Pierre MALLIÉ -Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN -Pierre NABET -Jean-Pierre NICOLAS -Pierre PAYSANT -Francis PENIN -Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN -Guy PETIET -Luc PICARD -Michel PIERSON -Jean-Marie POLU – Jacques POUREL -Jean PREVOT
Antoine RASPILLER -Michel RENARD -Jacques ROLAND -René-Jean ROYER -Paul SADOUL -Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET -Danièle SOMMELET -Michel STRICKER -Gilbert THIBAUT -Augusta TREHEUX -Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT -Colette VIDAILHET -Michel VIDAILHET -Michel WAYOFF -Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU -Professeur Alain LOZNIEWSKI

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1re sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2ème sous-section : *(Réanimation médicale ; médecine d'urgence)*

Professeur Alain GERARD -Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1re sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel MOLE -Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1re sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT -Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1re sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*

Professeur Marc-André BIGARD -Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1re sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS -Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1re sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN -Professeur Jean-Michel HASCOET -Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET -Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1re sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS -PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT -Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Docteur Laurent MARTRILLE

4re sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteur François SCHOONEMAN

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***

Docteur Lina BOLOTINE

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50ème Section : RHUMATOLOGIE

1re sous-section : ***(Rhumatologie)***

Docteur Anne-Christine RAT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE -Professeur Pierre BEY -Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE -Professeur Jean FLOQUET -Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT -Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN -Professeur Jean-Pierre NICOLAS – -Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD -Professeur Michel PIERSON -Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND --Professeur Michel STRICKER -Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Paul VERT -Professeur Michel VIDAILHET

========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989) *Université de Californie, San Francisco (U.S.A)* Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON) Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Gilles KARCHER

Professeur de Biophysique et de Traitement de l'Image

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements pour votre accueil bienveillant dans votre service, vos précieux conseils, votre écoute, ainsi que votre disponibilité.

Veuillez également trouver ici l'assurance de notre profonde admiration pour vos capacités de travail en tant que Professeur et en tant que Chef de service.

Puissiez-vous accepter ici un modeste témoignage de notre gratitude pour l'intérêt que vous nous avez toujours porté et pour l'extrême indulgence que vous nous avez manifestée.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur de Neurologie

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Veuillez trouver ici le modeste témoignage de notre sincère admiration pour vos puissantes capacités de travail et vos brillantes capacités intellectuelles et pédagogiques.

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir bénéficié de votre enseignement clair et rigoureux des principes fondamentaux de la Neurologie lors de nos études médicales.

Permettez-nous au travers de ce travail de vous témoigner notre très haute considération et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Pierre-Yves MARIE

Professeur de Biophysique et de Traitement de l'Image

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse.

Vous avez été d'une disponibilité sans faille et vous nous avez guidé à travers obstacles et méandres jusqu'au terme de ce travail.

Vos connaissances immenses et admirables qui outrepassent le domaine de la Médecine Nucléaire, ainsi que votre rigueur intellectuelle sont pour nous un modèle.

Veuillez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements pour votre enseignement, tout au long de notre cursus, que nous avons eu la chance et le grand plaisir de pouvoir suivre, et un modeste témoignage de notre profonde admiration et de notre très grand respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Didier WOLF

Professeur des Universités (CRAN, INPL)

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Soyez assuré de notre haute considération et de notre plus profond respect.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Marie-Hélène LAURENS

Maître de Conférences Universitaire en Biophysique

Praticien Hospitalier au Service de Médecine Nucléaire

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Veuillez bien trouver à travers ce travail l'expression de notre sincère admiration pour vos brillantes capacités intellectuelles, pour votre disponibilité et votre extrême gentillesse à notre endroit. Nous vous sommes également reconnaissants de votre aide précieuse dans la relecture de ce travail.

Soyez assurée de notre haute considération et de notre plus profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Louis MAILLARD

Praticien Hospitalier Universitaire au Service de Neurologie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous avons apprécié vos puissantes capacités de travail. Vos connaissances précises et admirables de la Neurologie sont pour nous un modèle.

Nous vous remercions pour l'extrême bonté que vous nous avez témoignée, en nous consacrant une partie de votre temps pour la participation active à l'élaboration du présent travail.

Veuillez bien accepter ici un modeste témoignage de notre reconnaissance pour votre extrême indulgence et votre confiance à notre égard.

Soyez assuré de notre haute considération et de notre profond respect.

A tous mes amis.

A ma famille, et, tout particulièrement, à mes parents.

A Pierre,

Nous avons beaucoup appris à vos côtés, soyez assuré de notre profond respect.

A M. le Professeur BERTRAND,

Vous avez contribué à faire germer notre intérêt pour notre discipline et nous vous en remercions.

A M. BRUNOT,

Vous avez guidé nos premiers pas dans la discipline puis par la suite accompagné de votre bienveillance sans faille. Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

A M. THOUVENOT

Nous avons apprécié travailler et découvrir en votre compagnie des pans peu enseignés ailleurs de notre discipline. Soyez assuré de notre profond respect.

A Mr. NAOUN

Nous avons beaucoup appris à vos côtés, soyez assuré de notre profond respect.

A M. MERKLING, Sylvie et Luminita,

J'ai particulièrement apprécié de travailler avec vous et je me réjouis à l'avance de poursuivre ma voie en votre compagnie.

A Wassila

Je te remercie pour ta sympathie, ton dynamisme ainsi que tes enseignements de la cardiologie nucléaire.

Aux personnes avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler lors de mes stages cliniques : les médecins et le personnel paramédical du service de pneumologie du Dr. J.-L. COLLIGNON à Epinal, de radiothérapie au Centre Alexis VAUTRIN et de l'imagerie Guilloz à l'Hôpital Central. Je pense tout particulièrement aux co-internes avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler lors de ces stages et en particulier à Lora, Lumi, Sophie, Nikias, Andreea et Benoît.

A toute l'équipe du service de Médecine Nucléaire de Freyming-Merlebach (Daniel, Jean-Luc, Marie-Laure, Sandrine et Stéphanie).

A toute l'équipe du service de Médecine Nucléaire de Metz, manipulateurs et secrétaires. Continuer à travailler en votre compagnie est une perspective réjouissante.

A tous les personnels des services de Médecine nucléaire de Brabois et de l'Hôpital Central avec lesquels j'ai pris plaisir à travailler...et réciproquement.

A tous mes collègues assistants (Benoît, Cédric, Sinan, Alexandre, Solène et Fanny), internes (Nicolas D., Grégoire, Aurélia, Philippe et Nelle) et praticiens confirmés (Nicolas David et Mr MAYER).

Serment

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

REMERCIEMENTS **8**

SERMENT **16**

TABLE DES MATIERES **18**

INTRODUCTION **20**

RAPPELS **26**

1. EPILEPSIES PARTIELLES SYMPTOMATIQUES 26
1.1. Généralités *26*
1.2. Classification syndromique *26*
1.2.1. Epilepsies lobaires 29
1.2.1.1. Epilepsie temporale interne 29
1.2.1.2. Autres épilepsies temporales et juxta-temporales 30
1.2.1.3. Epilepsies frontales 33
1.2.1.4. Epilepsies occipitales 33
1.2.1.5. Epilepsies pariétales 33
1.3. Approche électro-clinique *35*
1.4. Etiologie des crises partielles symptomatiques *40*
1.5. Bilan des épilepsies partielles symptomatiques *42*
1.5.1. Bilan électro-clinique 42
1.5.2. Imagerie morphologique 43
1.5.3. Imagerie fonctionnelle 45
1.5.3.1. Tomographie à émission de positons (TEP) au ^{18}F-FDG 45
1.5.3.2. Tomographie à émission monophotonique (TEMP) de perfusion cérébrale[45] 45
1.5.3.2.1. Epilepsie temporale 45
1.5.3.2.2. Epilepsie extra-temporale 47
1.5.3.2.3. Phénomène de propagation de l'activité critique épileptique (PACE) 47
1.5.3.2.4. Incidence du caractère simple ou complexe de la crise 49
1.5.3.2.5. Période de transition critique-intercritique 49
1.6. Traitement et pronostic *50*
1.6.1. Traitement médicamenteux 50
1.6.2. Stimulation vagale 50
1.6.3. Traitement chirurgical 51
2. TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITRONS 53
2.1. Principes physiques de la TEP *53*
2.1.1. Les émetteurs de positons 53
2.1.2. Principe de la détection en coïncidence 55
2.2. Principes de fonctionnement du tomographe à émission de positon, appareil conventionnel d'imagerie TEP *57*
2.2.1. Description générale d'un tomographe à émission de positons 57
2.2.2. Les détecteurs 58
2.2.3. Mode d'acquisition et reconstruction tomographique 59
2.2.4. La correction d'atténuation 60
2.2.5. La résolution spatiale du système 60
2.2.6. Les imageurs hybrides 60
2.2.7. La semi-quantification 61
2.3. Le fluoro-déoxy-D-glucose marqué au ^{18}F (^{18}F-FDG) *62*
2.3.1. Synthèse du radiopharmaceutique 62
2.3.2. Le marquage 62

2.3.3. Le radiopharmaceutique in vivo 63
2.3.3.1. Métabolisme du FDG 63
2.3.3.2. Captation du FDG par les cellules tumorales 63
2.3.3.3. Distribution normale du FDG 64
2.4. Radioprotection 65
2.4.1. Dosimétrie du patient 65
2.4.2. Radioprotection du personnel du service 66
2.5. Déroulement pratique d'un examen TEP/TDM 67
2.5.1. Les contre-indications absolues 67
2.5.2. Réalisation technique de l'examen 67
2.5.3. Les précautions pour l'interprétation de l'examen 68
2.6. TEP-^{18}F-FDG et épilepsie 69
3. METHODES D'ANALYSE QUANTITATIVE DE LA TEP CEREBRALE AU ^{18}F-FDG 72
3.1. Statistical Parametric Mapping (SPM) 72
3.2. La méthode de l'INRIA et les principales différences avec SPM 78

ETUDE 79

1. OBJECTIFS 79
2. MATERIELS ET METHODES 79
2.1. Sélection des patients 79
2.2. Sujets témoins 80
2.3. Conditions de réalisation de l'examen TEP/TDM 81
2.4. Prétraitement des images avec le logiciel SPM et le logiciel de l'INRIA 81
2.4.1. SPM 81
2.4.2. INRIA 82
2.4.3. Analyse croisée 83
2.4.4. Analyse statistique des images par SPM 83
3. RESULTATS 84
3.1. Caractéristiques des populations étudiées 84
3.1.1. Patients étudiés 84
3.1.2. Population témoin de Marseille 86
3.1.3. Population témoin de Nancy 86
3.2. Comparaison des résultats de normalisation spatiale 86
4. DISCUSSION 106

ANNEXES 111

1. SPM 111
1.1. La normalisation spatiale 111
1.1.1. Les transformations affines 112
1.1.2. Les transformations non linéaires 113
1.2. Le lissage spatial 115
1.3. Les tests statistiques 117
2. METHODE PROPOSEE PAR LE LABORATOIRE DE L'INRIA 121
2.1. Le recalage linéaire 121
2.2. Le recalage non linéaire 121
2.3. Création d'un template 125

RÉFÉRENCES 126

RESUME DE LA THESE ..... ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

Introduction

Si l'étude du métabolisme glucidique par la TEP-^{18}F-FDG est utilisée dans l'étude des épilepsies temporales depuis plus de 20 ans [1], elle n'a été que finalement récemment validée en pratique clinique (Commission on Neuroimaging of the International League against Epilepsy, 1998). Il s'agit d'ailleurs encore actuellement en France de la seule et unique indication validée en pratique clinique de la TEP-^{18}F-FDG en neurologie.

La TEP-^{18}F-FDG inter-ictale permet la mise en évidence d'une diminution focale du métabolisme cérébral, orientant vers la localisation du foyer épileptogène (objet d'une potentielle résection chirurgicale) et permettant bien souvent la visualisation du réseau de propagation de la crise épileptique [2] .Elle vient compléter le faisceau d'éléments fourni par les autres techniques (essentiellement les éléments électro-cliniques, l'imagerie morphologique représentée par l'IRM cérébrale et l'imagerie fonctionnelle avec la TEMP (Tomographie par Emission Mono-Photonique) de perfusion per-critique) dans l'exploration des épilepsies partielles. Elle facilite la latéralisation et parfois également la localisation de la zone épileptogène. Elle s'adresse aux patients porteurs d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante en cours de bilan pré-chirurgical.

Dans l'épilepsie temporale interne (localisation la plus fréquente), la TEP-^{18}F-FDG individualise le foyer épileptogène dans 60 à 90% des cas selon les études publiées [3-9]. Sa sensibilité surpasse celle de la TEMP de perfusion inter-critique [3] dont l'intérêt est limité à son exploitation en complément de la TEMP per-critique.

En dépit de son utilisation en pratique clinique, il n'existe pas vraiment de consensus sur la méthode optimale d'analyse de ces examens. [5]. La méthode d'évaluation la plus basique, l'évaluation visuelle, a longtemps été utilisée [9-11] mais est, par son principe même, assujettie à une variabilité inter-observateurs importante. Pour tenter de remédier à cet écueil, des méthodes semi-quantitatives basées sur des ROI (*Region Of Interest*) prédéfinies symétriques, associées bien souvent à des calculs d'index d'asymétrie, ont été proposées. Leur utilité comparativement à l'évaluation visuelle est discutée : certains [10] obtiennent des résultats similaires tandis que d'autres trouvent que les index d'asymétrie sont des marqueurs très sensibles de l'hypométabolisme dans les foyers épileptogènes [12]. Néanmoins le choix des ROI et de leurs caractéristiques reste également largement débattu et rend très difficile la comparaison entre les études.

De nouvelles approches ont été proposées : les méthodes d'analyse quantitative voxel par voxel comme SPM (Statistical Parametric Mapping)[13]. Dans ce cas les valeurs de chaque voxel dans les images cérébrales d'un patient peuvent être comparées aux valeurs de sujets normaux. Ceci suppose un pré-traitement et une « déformation » au préalable des images, de manière à ce que chaque voxel corresponde à la même région anatomique chez les patients et les témoins. Ces méthodes passent outre les biais méthodologiques exposés plus

haut puisqu'elles ne nécessitent pas la définition de ROI et l'automatisation de leur procédure élimine même toute variation inter-observateurs. Ce dernier élément a sans nul doute contribué à leur adoption dans de nombreuses études, les résultats étant comparables entre eux, sous réserve de l'utilisation de paramètres SPM identiques. La procédure est rapide, automatisable et reproductible. La possibilité pour la visualisation des résultats de SPM d'être couplée à l'IRM du patient apporte un intérêt supplémentaire non négligeable dans la localisation anatomique du foyer épileptogène.

L'association européenne de médecine nucléaire (EANM) recommande justement l'utilisation d'une analyse par cartographie statistique paramétrique voxel par voxel [14] dans l'aide à l'interprétation des TEP-^{18}F-FDG cérébrales inter-ictales. Ce sujet reste toutefois largement débattu : certains n'ont pas montré de différence significative entre une analyse visuelle et une analyse utilisant le logiciel SPM [15-18] tandis que d'autres ont montré une sensibilité meilleure [19] qui pourrait notamment être utile en cas d'épilepsie bitemporale [20]. Certains montrent enfin que ces deux analyses sont complémentaires [20-21] et d'autres rapportent en outre de meilleurs résultats en utilisant un calcul d'index d'asymétrie, et ce, dans les épilepsies extra-temporales [22-23].

Le principe même des tests paramétriques basés sur SPM est néanmoins soumis à ses propres écueils qui sont théoriques et pratiques :

- Ecueils théoriques :
  La procédure de SPM impose un prétraitement des images comportant une étape dite de normalisation spatiale qui consiste grossièrement à adapter la répartition des voxels du TEP du patient à un modèle anatomique (le *template*) afin que chaque voxel représente la même région cérébrale, quelque soit le sujet analysé, ce qui autorise ensuite les comparaisons statistiques voxel par voxel. Les données TEP sont donc normalisées par le biais de l'utilisation d'un *template* unique, mais celui-ci est aspécifique, inadapté aux conditions locales de réalisation de l'examen et même au traceur utilisé (obtenu avec des TEP à l'eau marquée à l'^{15}O pour le *template* fourni par SPM). De plus ce *template* reste relativement grossier dans sa résolution spatiale et ne semble plus adapté aux conditions actuelles matérielles de réalisation des examens (Figure 1).
  La technique de normalisation de SPM, étape de prétraitement indispensable avant la réalisation des tests statistiques, est une normalisation globale, susceptible de générer des déformations importantes des images, par exemple en présence de foyer extra-cérébral ou d'anomalies étendues sévères [16]. Des exemples de déformations ont été insérés en Figures 1 et 2. De même la normalisation globale est susceptible d'être moins sensible dans l'hypothèse d'anomalies diffuses mais discrètes comme cela peut être le cas par exemple dans les maladies d'Alzheimer à leur début.

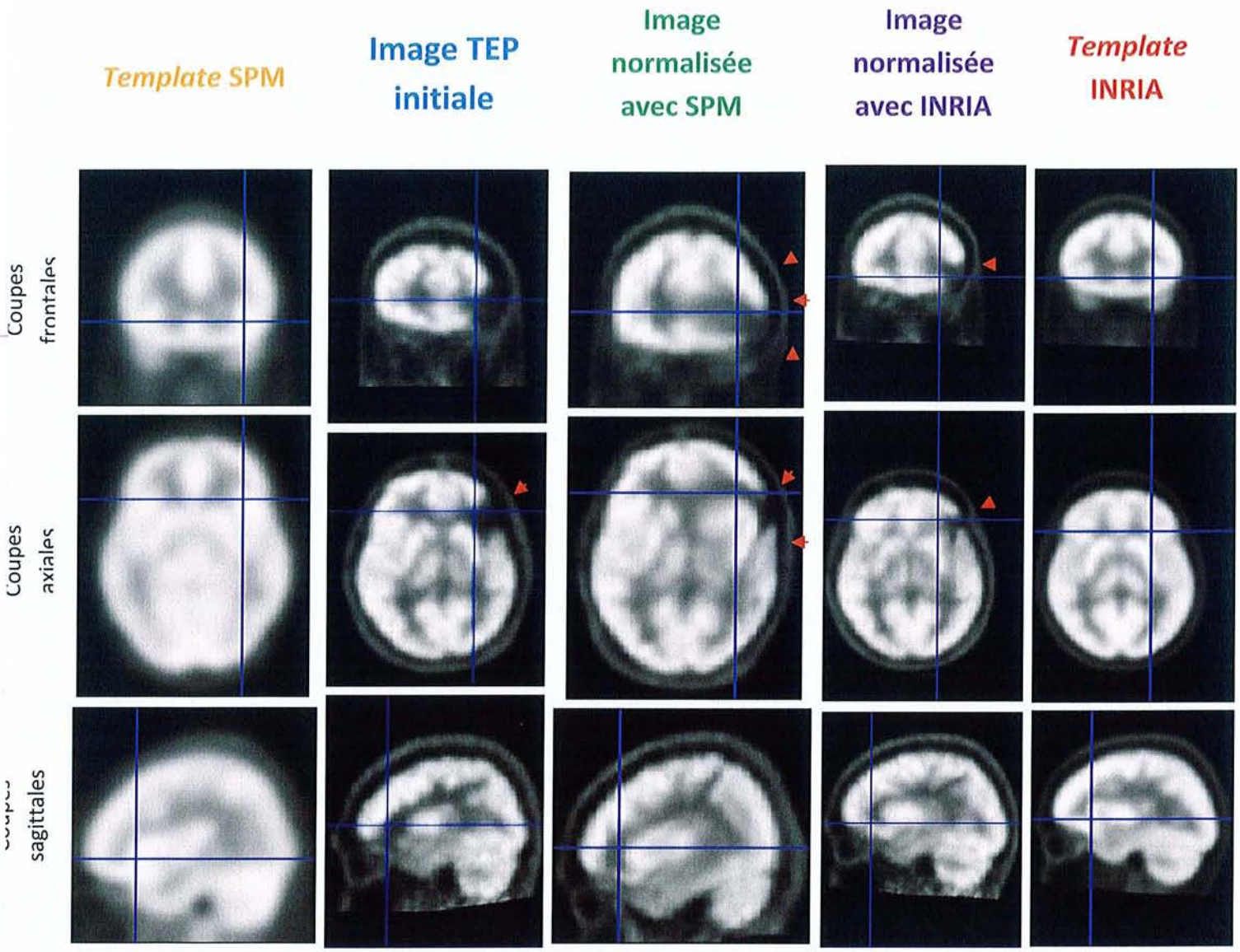


Figure 1:
Exemple de déformation obtenue après normalisation avec SPM en se basant sur le template SPM chez un patient porteur d'une séquelle péri-natale fronto-pariétale gauche et d'une sclérose hippocampique gauche. La déformation est particulièrement visible dans le plan frontal sur les images normalisées par SPM avec même une importante déformation des contours de la boîte crânienne. Les images obtenues avec l'algorithme INRIA apparaissent nettement moins affectées.

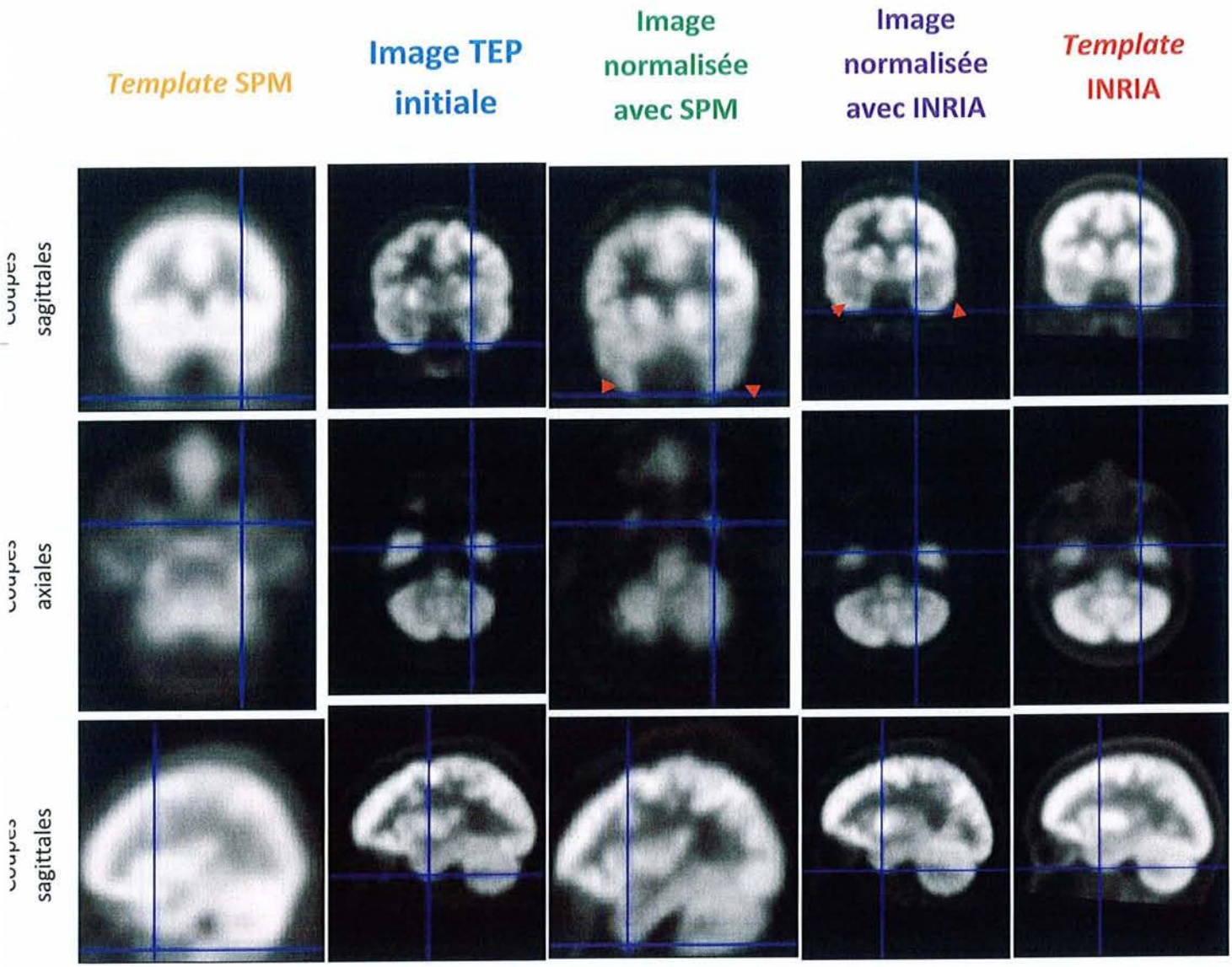
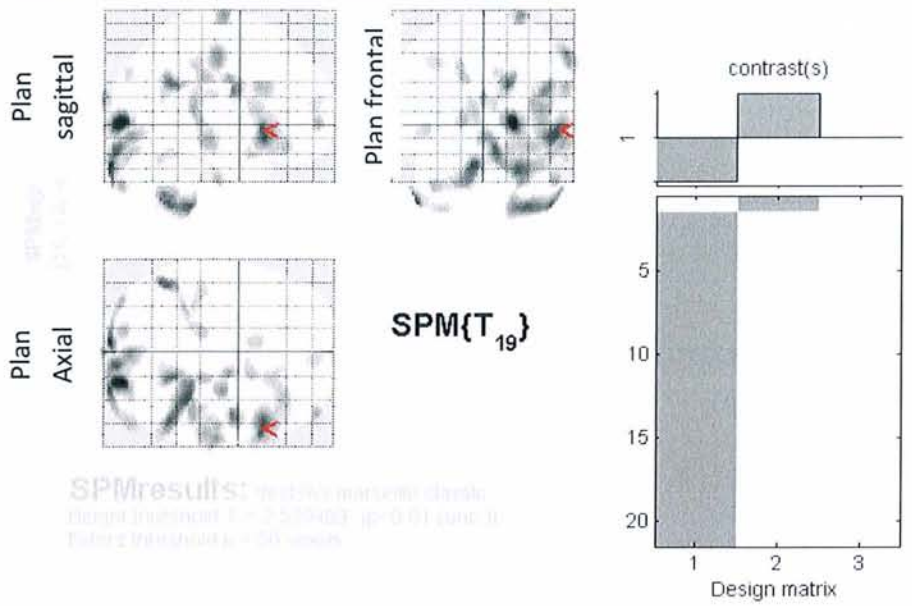


Figure 2 :
Second exemple de déformation des images induite par la normalisation spatiale par SPM (patiente porteuse d'une sclérose hippocampique gauche). Notez l'importante déformation des lobes temporaux, quasiment peu ou pas présente après normalisation INRIA

- Ecueils pratiques :

  Les résultats obtenus via SPM restent d'analyse souvent difficile, les foyers étant fréquemment multiples et étendus, contrastant avec les résultats obtenus par exemple par des méthodes de soustraction de type SISCOM en TEMP de perfusion, d'analyse généralement aisée. Ceci est illustré en Figure 3, par la page de résultats telle qu'elle est classiquement représentée avec SPM.



Statistics: ***p-values adjusted for search volume***

set-level		cluster-level			voxel-level					mm mm mm	
p	c	$p_{corrected}$	k_E	$p_{uncorrected}$	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	T	(Z_e)	$p_{uncorrected}$		
0.005	24	0.785	567	0.068	0.358	0.363	5.18	4.04	0.000	22	-88 0
		0.289	1106	0.015	0.792	0.363	4.41	3.61	0.000	-8	-96 -30
					0.866	0.363	4.26	3.52	0.000	26	-96 -24
					0.911	0.363	4.14	3.45	0.000	8	-90 -18
		0.198	1284	0.010	0.824	0.363	4.35	3.58	0.000	56	18 -6
					1.000	0.363	3.22	2.84	0.002	34	24 -16
					1.000	0.363	3.12	2.77	0.003	16	10 -22
		0.862	488	0.088	0.834	0.363	4.33	3.57	0.000	32	-38 -60
					0.875	0.363	4.24	3.51	0.000	50	-50 -58
					0.997	0.363	3.57	3.08	0.001	56	-52 -50
		1.000	129	0.368	0.862	0.363	4.27	3.53	0.000	-48	-52 -56
					1.000	0.363	3.10	2.76	0.003	-32	-40 -62
		0.954	361	0.137	0.885	0.363	4.21	3.50	0.000	18	-50 28
					1.000	0.363	3.05	2.73	0.002	20	-26 34
		0.997	208	0.253	0.952	0.363	4.00	3.36	0.000	46	-4 24
		1.000	123	0.380	0.988	0.363	3.76	3.21	0.001	28	-12 78
		0.991	252	0.210	0.990	0.363	3.74	3.19	0.001	62	-16 48
		1.000	60	0.549	0.997	0.363	3.60	3.10	0.001	16	-8 32
		1.000	79	0.486	0.998	0.363	3.54	3.06	0.001	0	-100 20
		0.981	295	0.176	0.999	0.363	3.47	3.02	0.001	60	-22 -12
		0.910	431	0.107	0.999	0.363	3.45	3.01	0.001	44	-34 10
					1.000	0.363	2.88	2.59	0.005	50	-20 22

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 2.54, p = 0.010 (1.000) (p<0.01 (uncorrected)) Degrees of freedom = [1.0, 19.0]
Extent threshold: k = 50 voxels, p = 0.588 (1.000) FWHM = 17.3 18.3 18.6 mm mm mm; 8.7 9.1 9.3 (voxels);
Expected voxels per cluster, <k> = 171.584 Volume: 2256472; 282059 voxels; 358.5 resels
Expected number of clusters, <c> = 13.20 Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 738.89 voxels)
Expected false discovery rate, <= 0.36 *Page 1*

Figure 3 :

Exemple de résultats SPM d'interprétation difficile de par la multiplicité des foyers hypométaboliques et leur étendue. Sur la partie supérieure de cette page de résultats, les foyers hypométaboliques (voxels avec une activité plus faible que celle des sujets normaux) sont représentés par des tâches grises sur des plans de projection sagittal, frontal et axial. Dans la partie inférieure de cette page sont représentées les valeurs de l'analyse statistique des différents foyers.

Dans ce travail de thèse, nous avons étudié les apports d'un nouvel algorithme de normalisation spatiale développé par l'INRIA [24-25], intégrant la création d'un *template* directement extrait des patients et témoins, et qui est susceptible de répondre aux écueils précédemment décrits pour SPM.

Avant d'aborder notre étude, nous proposerons en premier lieu des rappels sur les caractéristiques des épilepsies partielles et plus particulièrement, de l'épilepsie temporale (TLE, Temporal Lobe Epilepsy), puis la technique du TEP-^{18}F-FDG et son application dans les épilepsies et enfin nous dériverons de manière synthétique le principe de l'analyse statistique paramétrique par SPM et les spécificités de l'algorithme développé par l'INRIA.

Rappels

1. Epilepsies partielles symptomatiques

1.1. Généralités

L'épilepsie est une affection neurologique très fréquente caractérisée par la répétition, en général spontanée, de crises épileptiques qui se répètent à moyen ou long terme[26]. Son incidence cumulée est évaluée à 3% [27-28] pour une prévalence estimée à 0.5%.

Les épilepsies partielles, au sein desquelles prédominent les épilepsies temporales, sont les plus fréquentes (elles constituent près de 60% des cas). Au moins 15% des épilepsies temporales sont considérées comme pharmaco-résistantes.

Nous avons fait le choix de ne pas aborder les épilepsies partielles idiopathiques dont l'épidémiologie, le traitement et le pronostic sont foncièrement différents. Ces dernières sont constituées majoritairement par les épilepsies partielles bénignes à pointes centro-temporales et les épilepsies partielles bénignes de l'enfance à paroxysmes occipitaux. Ce sont des épilepsies infantiles fréquentes, généralement de pronostic favorable et qui, de ce fait, ne posent pas les problèmes de prise en charge rencontrées dans les formes symptomatiques.

1.2. Classification syndromique

La classification syndromique a pour but d'établir une catégorisation diagnostique dans la mesure des connaissances disponibles. Ces connaissances n'autorisent pas une classification basée sur les mécanismes physiopathologiques, encore peu connus, ni sur l'étiologie car seules quelques entités ont actuellement une étiologie définie. L'objectif de cette classification est de standardiser la prise en charge des patients épileptiques en établissant des critères diagnostiques, une stratégie des examens complémentaires et en rationalisant les traitements. Il s'agit d'une démarche globale tenant compte des données radiologiques, pharmacologiques, épidémiologiques et pronostiques.

Cette classification (***Tableau 1***) s'articule autour de la conjonction de deux axes que sont la symptomatologie et l'étiopathogénie. L'axe symptomatologique distingue, comme la classification des crises, les épilepsies généralisées et les épilepsies partielles ou focales. L'axe étiopathogénie distingue les épilepsies idiopathiques, les épilepsies symptomatiques et les épilepsies cryptogéniques :

- Les épilepsies *idiopathiques* surviennent indépendamment de toute lésion cérébrale, et sont dues à une prédisposition génétique réelle ou supposée.
- Les épilepsies *symptomatiques* résultent d'une lésion structurelle ou diffuse, évolutive ou fixée, du système nerveux central.
- Les épilepsies *cryptogéniques* sont présumées symptomatiques d'une cause occulte qui échappe à nos moyens d'investigation. Une épilepsie jugée cryptogénique sur la base d'une tomodensitométrie normale peut finalement s'avérer symptomatique à la lumière des données de l'imagerie par résonance magnétique. Ces épilepsies sont donc supposées symptomatiques et en rapport avec une cause qui n'est pas encore identifiable. Cependant il ne peut être exclu dans certains cas une part de déterminisme génétique méconnu, susceptible de les apparenter aux épilepsies idiopathiques.

Cette classification est susceptible d'évoluer en fonction des données de l'imagerie qui est en constant progrès, et de l'apparition de nouveaux critères pertinents permettant de classer les entités nosologiques, mais qui font actuellement défaut. Elle reste d'une utilité limitée dans les épilepsies partielles, qui ne peuvent être classées en groupes homogènes dont l'évolution serait prévisible, dont le traitement pourrait être standardisé, à l'exception du syndrome de l'épilepsie temporo-mésiale qui est une entité syndromique relativement bien caractérisée.

Tableau 1 :
Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (simplifiée) (1989)[29]

1. Épilepsies et syndromes épileptiques focaux

Idiopathiques, liés à l'âge :

- Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques
- Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux
- Épilepsie primaire de la lecture

Symptomatiques *:*

- *Syndrome de Kojewnikow ou épilepsie partielle continue*
- *Épilepsies lobaires*
  - *Épilepsies du lobe temporal*
  - *Épilepsies du lobe frontal*
  - *Épilepsies du lobe pariétal*
  - *Épilepsies du lobe occipital*

Cryptogéniques

2. Épilepsies et syndromes épileptiques généralisés

Idiopathiques, liés à l'âge, avec par ordre chronologique :

- Convulsions néonatales familiales bénignes
- Convulsions néonatales bénignes
- Épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance
- Épilepsie-absences de l'enfance
- Épilepsie-absences de l'adolescence
- Épilepsie myoclonique juvénile
- Épilepsie à crises Grand Mal du réveil
- Épilepsies à crises précipitées par certaines modalités spécifiques
- D'autres épilepsies peuvent être classées comme généralisées idiopathiques sans faire partie de ces syndromes.

Cryptogéniques ou symptomatiques, avec en particulier :

- Spasmes infantiles (syndrome de West)
- Syndrome de Lennox-Gastaut
- Épilepsie avec crises myoclono-astatiques
- Épilepsie avec absences myocloniques

Symptomatiques :
- Sans étiologie spécifique

  - Encéphalopathie myoclonique précoce
  - Encéphalopathie infantile précoce avec suppression-bursts (Syndrome d'Ohtahara)
  - Autres
- Syndromes spécifiques

De nombreuses étiologies métaboliques ou dégénératives peuvent entrer dans ce cadre.

3. Épilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé

-Avec association de crises généralisées et partielles, avec en particulier :

- Crises néonatales
- Épilepsie myoclonique sévère
- Épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent
- Épilepsie avec aphasie acquise (syndrome de Landau-Kleffner)

-Sans caractères généralisés ou focaux certains

4. Syndromes spéciaux

- Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire :

  - ♦ Convulsions fébriles
  - ♦ Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique

-Crise isolée, état de mal isolé

1.2.1. *Epilepsies lobaires*

1.2.1.1. Epilepsie temporale interne

Au sein des épilepsies lobaires, très peu de syndromes épileptiques ont été identifiés en tant que tels. Le syndrome de l'épilepsie de la face médiale du lobe temporal qui est la plus fréquente des épilepsies temporales est de reconnaissance syndromique récente [30-31]. Il s'agit d'une entité dont la description syndromique princeps a été définie par Engel (1996) [32] :

- Antécédents
  - Plus haute fréquence de convulsions fébriles compliquées que dans les autres types d'épilepsies
  - Histoire familiale d'épilepsie
  - Début dans la deuxième moitié de la première décennie
  - Crises disparaissant pendant quelques années au moment de l'adolescence
  - Crises devenant souvent pharmaco-résistantes
- Caractérisation clinique des crises
  - Une aura est généralement présente. La plus fréquente est épigastrique, souvent associée à d'autres symptômes dysautonomiques ou psychiques de type émotionnel (par exemple la peur). Des sensations olfactives ou gustatives peuvent également survenir. La durée des auras est généralement de quelques secondes. Les auras peuvent survenir de façon isolée.
  - Les crises partielles complexes débutent souvent par une réaction d'arrêt. Les automatismes oro-alimentaires (mâchonnements) et complexes sont fréquents. Une posture anormale d'un bras, controlatérale à la décharge épileptogène peut survenir, témoignant d'une propagation extra-temporale de la décharge. La crise dure généralement 1 à 2 minutes.
  - La phase postcritique comprend le plus souvent une désorientation, un déficit de la mémoire à court terme, une amnésie de la crise et une dysphasie si la décharge épileptique prend naissance dans l'hémisphère dominant. Cette phase dure généralement quelques minutes.

- Rareté des crises secondairement généralisées.
- Absence en début de crises de symptômes témoignant d'une implication précoce des structures supra-sylviennes et/ou insulaires dans la genèse des crises (paresthésies ou symptômes moteurs de la face ou du membre supérieur du côté opposé aux décharges critiques, striction laryngée...).

- Examen neurologique et données paracliniques
  - Examen neurologique habituellement normal, sauf en cas de déficit mnésique.
  - Foyer de pointes, pointes-ondes, ou ondes lentes de localisation temporale antérieure. Activité ictale unilatérale sur l'électroencéphalogramme de surface localisée sur la région temporale, du même côté que les activités inter-critiques, le plus souvent sous la forme d'une activité rythmique de fréquence théta, apparaissant tardivement par rapport aux manifestations cliniques de la crise.
  - En IRM cérébrale, présence d'une sclérose hippocampique unilatérale, sans autre lésion associée.
- Critères confirmatifs accessoires :
  - A l'examen neuropsychique, présence d'un déficit de mémoire selon la latéralité du lobe temporal concerné.
  - Possibilité de développement de troubles du comportement, généralement d'une dépression.
  - Amnésie globale après injection intra-carotidienne d'amytal du côté opposé à l'atrophie hippocampique ou absence de déficit mnésique après injection du côté de l'atrophie hippocampique (test de Wada).
  - Hypométabolisme temporal interne, souvent étendu au pôle temporal et à la face externe du lobe temporal épileptogène sur la TEP-^{18}F-FDG inter-ictale.
  - Hypoperfusion de la face interne du lobe temporal épileptogène sur la TEMP de perfusion.

1.2.1.2. Autres épilepsies temporales et juxta-temporales

On distingue:

- Les épilepsies temporales néocorticales
- Les épilepsies « temporales + » et les épilepsies insulaires

On estime qu'environ 70 % des épilepsies lobaires sont temporales. La description typique des épilepsies de la face médiale du lobe temporal a déjà été faite ci-dessus.

Les ***épilepsies temporales néocorticales,*** qui peuvent débuter par des symptômes auditifs, voire neurovégétatifs, ou des sensations pseudo-vertigineuses. Des phénomènes dysmnésiques et expérientiels peuvent être aussi présents, même si leur valeur localisatrice néocorticale est discutée. Assez souvent, les crises temporales néocorticales se caractérisent par une rupture du contact d'emblée ou tout du moins précoce.

Les ***épilepsies insulaires***, qui sont généralement suspectées en présence de certains symptômes dans un tableau clinique évocateur d'épilepsie de la face médiale du lobe temporal :

- signes somato-sensitifs non somatotopiques, avec paresthésies ou dysesthésies intéressant d'emblée tout un hémicorps et avec diverses sensations (chaleur, brûlure, douleur, froid ...),
- striction laryngée avec sensation angoissante d'étouffer.

Il faut également distinguer les épilepsies en apparence temporales médiales mais dont certains signes initiaux doivent faire craindre la participation précoce de régions adjacentes, le reste de la crise étant en tout point évocateur d'une crise d'expression temporale. Ces épilepsies appelées ***épilepsies temporales +*** regroupent également les épilepsies insulaires.
L'existence de certains signes spécifiques peut orienter vers certaines zones anatomo-fonctionnelles bien précises et permettre ainsi la formulation d'hypothèses quant à l'origine de la décharge :

- La présence d'illusions ou d'hallucinations auditives, de pseudo-vertiges ou d'une aphasie oriente plutôt vers le néocortex temporal latéral.
- La survenue d'une constriction épigastrique ascendante suivie d'un arrêt psychomoteur avec fixité du regard et s'accompagnant d'un mâchonnement, d'activités gestuelles ipsilatérales à la décharge, de type émiettement, malaxage, tandis que le membre supérieur controlatéral est dans une posture dystonique, incrimine les régions temporo-mésiale (complexe amygdalo-hippocampique) et polaire.
- Une implication des structures temporales internes et externes est suspectée devant une symptomatologie similaire privée du signal-symptôme initial et s'accompagnant d'une rupture du contact.

Tableau 2 :

Séméiologie des crises partielles simples et des crises partielles complexes dans les épilepsies temporales et juxta-temporales.[33]

Crises	Épilepsies temporales	
	Médiale	**Néocorticale**
Partielles simples		
	Sensation épigastrique ascendante Symptômes dysmnésiques ou instinctivo-affectifs	Illusions ou hallucinations auditives Pseudovertiges
Partielles complexes	Mâchonnements AM gestuels simples ± dystonie controlatérale ± signes variables propagation	Arrêt comportemental précoce AM gestuels simples ± dystonie controlatérale ± signes variables propagation
Partielles secondairement généralisées	rares	rares
Post-critique	Confusion prolongée	Confusion prolongée
Horaire préférentiel	Diurne	Diurne

Crises	Épilepsies insulaires	Épilepsies temporales + *
Partielles simples	Insula antérieure : striction laryngée avec sensation angoissante d'étouffer, signes viscéro-sensitifs, signes affectifs et végétatifs Insula postérieure : signes auditifs, signes somatosensitifs non somatotopiques (nociceptifs, thermoalgiques)	Hallucinations complexes (carrefour postérieur ?) Hallucinations gustatives, hypersalivation, mastication (opercule ?) Signes végétatifs intenses (opercule ?, insula ?)
Partielles complexes	AM gestuels simples ± dystonie controlatérale ± signes variables propagation	AM gestuels simples ± dystonie controlatérale ± signes variables propagation
Partielles secondairement généralisées	±	±
Post-critique	Confusion prolongée	Variable

1.2.1.3. Epilepsies frontales

Ce sont les épilepsies partielles symptomatiques les plus fréquentes après les épilepsies temporales. Les tableaux cliniques vont s'avérer très différents selon le point de départ des crises dans le lobe frontal et selon leur propagation. Ce polymorphisme clinique est expliqué par l'étendue du lobe frontal et la richesse de ses connexions anatomiques corticales et sous-corticales.

Certains symptômes doivent préférentiellement orienter vers une épilepsie frontale : crises brèves, pouvant être rapprochées, avec un retour immédiat ou rapide à la conscience, rareté ou brièveté des symptômes subjectifs initiaux (« aura »), prédominance nocturne (au cours du sommeil) des crises, automatismes violents/crises d'allure hystérique ou, au contraire, pseudo-absences, signes moteurs précoces au cours de la crise et généralisations fréquentes.

1.2.1.4. Epilepsies occipitales

Elles sont caractérisées par des crises partielles simples comprenant des manifestations visuelles élémentaires (négatives ou positives), qui apparaissent initialement dans le champ visuel controlatéral à la décharge, parfois précédées par une déviation oculo-clonique (" nystagmus épileptique ") ou oculogyre. Des crises hallucinatoires ou illusionnelles sont également possibles.

Les influx occipitaux ayant leur origine au-dessous de la scissure calcarine, ils se propagent le plus fréquemment vers le lobe temporal ipsilatéral générant des crises partielles complexes, qui peuvent masquer la symptomatologie initiale. Les décharges supra-calcarines se propagent plutôt vers les régions pariétales et rolandiques. Une généralisation secondaire est possible.

1.2.1.5. Epilepsies pariétales

Ce sont les moins fréquentes des épilepsies lobaires, elles s'expriment selon la localisation parfois par des symptômes élémentaires (sensitifs, parfois douloureux ou visuels) ou plus complexes (vertiges, illusions de mouvement, modification de la perception des distances, du relief, de la profondeur...), ou le plus souvent par une rupture du contact d'emblée. Les propagations vers le cortex moteur ou vers le lobe temporal expliquent la suite des signes cliniques.

1.2.2. *Syndrome de Kojewnikow*

Le syndrome de Kojewnikow, ou épilepsie partielle continue progressive chronique de l'enfant, se caractérise par un tableau d'épilepsie partielle continue avec des crises motrices très fréquentes. Ces crises sont intriquées avec des phénomènes myocloniques quasi permanents dans le même territoire, le tout étant très rebelle aux médicaments antiépileptiques. Deux types sont individualisés:

- Le type 1, qui correspond à une lésion de la région centrale quelle qu'en soit la nature (AVC, tumeur, dysplasie....).
- Le type 2, l'encéphalite de Rasmussen, qui est une encéphalite chronique dont le substrat est mal connu (maladie auto-immune ? déclenchement infectieux ?). Elle s'observe essentiellement chez l'enfant et se caractérise par un tableau d'épilepsie partielle motrice continue avec constitution et aggravation progressive d'une hémiparésie et d'un déficit cognitif. De rares formes ont été décrites chez l'adulte.

1.2.3. *Epilepsies avec mode spécifique de déclenchement (réflexes)*

Par définition, les épilepsies réflexes sont des épilepsies avec des crises survenant en réponse à un stimulus et ceci, de façon exclusive, principale ou accessoire. Ces épilepsies réflexes sont rares puisqu'elles ne représentent que 1 % de l'ensemble des épilepsies avec un pronostic très variable et une grande hétérogénéité clinique. On distingue ainsi les épilepsies réflexes simples (en réponse à une stimulation sensorielle élémentaire, plus ou moins spécifique) des épilepsies réflexes complexes (en réponse à un ou plusieurs stimulus(i) complexe[s] comprenant de multiples composantes).

Sur un plan nosographique, des épilepsies réflexes peuvent se rencontrer dans de nombreux syndromes épileptiques généralisés ou partiels. Au sein des épilepsies partielles symptomatiques, on distingue essentiellement l'épilepsie sursaut, c'est-à-dire des crises toniques asymétriques d'allure frontale survenant en réponse spécifique à une surprise (bruit, contact, émotion...). Il existe le plus souvent dans ce cas, une lésion cérébrale séquellaire d'un accident pré- ou néonatal.

1.3. Approche électro-clinique

Cette approche distingue les épilepsies selon le point de départ des crises en se basant essentiellement sur les données séméiologiques et électro-encéphaliques.

Les crises partielles se caractérisent par une décharge paroxystique qui se limite à une partie d'un seul hémisphère, appelée zone épileptogène. Les premiers signes cliniques de la crise traduisent l'activation et la désorganisation de la population neuronale constituant la zone épileptogène (« signal-symptôme »). Ces signes ont de ce fait une grande valeur localisatrice, ou au moins latéralisatrice.

La séméiologie des crises dépend directement des caractéristiques anatomo-fonctionnelles des réseaux épileptogènes, lesquels sont constitués par les différentes structures traversées par la propagation de la décharge critique.

Ainsi la séquence séméiologique observée au cours de la crise correspond à la désorganisation séquentielle des structures cérébrales recrutées successivement au fur et à mesure de la propagation de la décharge critique qui les traverse. La séméiologie finale de la crise résulte de la succession de signes cliniques élémentaires, positifs ou inhibiteurs.

La décharge critique peut rester focale, s'étendre à une partie d'un hémisphère ou se propager à la totalité de l'hémisphère ou encore embraser l'ensemble des deux hémisphères, provoquant alors une généralisation secondaire (crise partielle secondairement généralisée).
Parmi les crises partielles, la classification internationale des crises partielles (cf. *tableau 3*) distingue les crises partielles simples (appelée aura quand elle est suivie d'une crise partielle complexe), qui n'engendrent pas de modification de la conscience, et les crises partielles complexes, qui engendrent une altération de la conscience (perte de contact). La conscience est définie comme la « qualité de réponse aux stimuli de l'environnement » et comme « la possibilité de garder le souvenir des évènements intérieurs et extérieurs survenus pendant la crise ». Cette distinction entre crises partielles simples et complexes ne préjuge cependant en rien de l'origine de la crise et ne permet pas de localiser la zone épileptogène. L'altération de la conscience reflète seulement le caractère étendu de la crise. Les différents types de crises peuvent se succéder ou survenir de façon totalement indépendante.

Tableau 3 :
Classification internationale des crises épileptiques (d'après Commission, 1981 [34])

Crises généralisées

- Absences
  - ♦ absences
  - ♦ absences atypiques
- Crises myocloniques
- Crises cloniques
- Crises toniques
- Crises tonico-cloniques
- Crises atoniques

Crises partielles

- Crises partielles simples
  - ♦ avec signes moteurs
  - ♦ avec signes somato-sensitifs ou sensoriels
  - ♦ avec signes végétatifs
  - ♦ avec signes psychiques
- Crises partielles complexes
  - ♦ début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes
  - ♦ avec trouble de la conscience dès le début de la crise, accompagné ou non d'automatismes
- Crises partielles secondairement généralisées
  - ♦ Crises partielles simples secondairement généralisées
  - ♦ Crises partielles complexes secondairement généralisées
  - ♦ Crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire.

Crises non classées

Durant la crise partielle simple, le patient est conscient et donc, tout à fait interrogeable sur la nature des troubles ressentis lors de la crise. Les manifestations critiques étant fonction de la localisation initiale de la décharge électrique et de son éventuelle propagation, un raisonnement topographique basé sur les signes initiaux, qu'ils soient ressentis ou objectifs, est possible, les crises étant stéréotypées chez un même patient. Les tableaux 4 et 5 détaillent les signes des crises partielles simples et complexes qui ont une valeur topographique localisatrice. La classification topographique dynamique se base sur ces éléments séméiologiques et bien sûr aussi sur les données électro-encéphaliques, certaines régions cérébrales étant cliniquement muettes et ne donnant lieu à aucune symptomatologie. La mise en jeu initiale de ces zones muettes ne peut donc être décelée par l'interrogatoire ou même l'observation clinique, d'où la valeur ajoutée d'un enregistrement vidéo-EEG.

Tableau 4:
Différents types de CPS et leur localisation topographique présumée[33]

Type de CPS	Sémiologie	Topographie présumée
Motrices	1 -Crises motrices focales : contraction tonique suivie de clonies et/ou clonies d'emblée, affectant soit d'emblée tout un segment hémi-corporel, soit s'étendant de proche en proche (crises bravais-jacksoniennes [BJ])	1 -Cortex moteur primaire avec une propagation somatotopique de la décharge le long de l'homonculus de Penfield en cas de crises BJ
	2 -Crises versives (se voient rarement dans les CPS) : déviation conjuguée des yeux et/ou de la tête et/ou du tronc	2 -Mauvaise valeur localisatrice et latéralisatrice (évoquer cortex frontal ou occipital si d'emblée)
	3 -Crises toniques (se voient rarement dans les CPS) : prise de posture anormale d'un hémicorps ou d'un segment de membre	3 -Cortex pariétal ou frontal si d'emblée
	4 -Crises phonatoires :	4-
	a) aphasiques (manque du mot ou jargonaphasie)	a) Aire de Broca ou aire de Wernicke
	b) anarthriques	b) Pied de F3
	c) aphémiques	c) AMS
	d) palilaliques	d) Cortex frontal
Sensitives	Paresthésies ou sensation de décharge électrique ou douleur affectant soit d'emblée tout un segment hémi-corporel, soit s'étendant de proche en proche (crises à marche bravais-jacksonienne)	Cortex post-central Cortex insulaire ou operculaire si localisation laryngée/pharyngée
Sensitivo-motrices	Succession dans le temps de signes moteurs et sensitifs élémentaires	Cortex central (pré-et post-)
Sensorielles	*Visuelles*	*Visuelles*
	1 -Hallucinations élémentaires (points lumineux, étoiles, plus ou moins colorés ou en mouvement, scotome scintillant...) latéralisées dans un hémi-champ	1 -Cortex occipital controlatéral (aires 17-18)
	2 -Manifestations hallucinatoires complexes (scènes, personnages...)	2 -Cortex temporal ou carrefour postérieur
	3 -Illusions (macropsie, micropsie, diplopie...)	3 -Cortex temporal ou carrefour postérieur
	Auditives	*Auditives*
	4 -Illusions ou hallucinations élémentaires (bruits, bourdonnements, brouhaha...)	4 -Cortex temporal latéral (T1)
	Olfactives	*Olfactives*
	5 -Hallucinations olfactives simples (odeurs agréables ou désagréables)	5 -cortex temporal médial ou orbito-frontal
	Gustatives	*Gustatives*
	6 -Hallucinations gustatives simples (goûts agréables ou désagréables)	6 -Cortex temporal médial ou operculaire

	Vertigineuses 7 -Vertige véritable ou pseudo-vertige	*Vertigineuses* 7 -Cortex pariétal inférieur ou cortex temporal latéral
Végétatives	Affectant le système digestif (nausées, vomissements, sensation abdominale ascendante) Autres composantes des systèmes autonomes (tachycardie, palpitations, difficultés respiratoires, salivation, déglutition, sueurs, horripilation, pâleur, rougeur...)	Cortex temporal médial ou insulaire ou orbito-frontal
Psychiques	1 -dysmnésiques (déjà-vu, -vécu, -entendu) : impression d'être replongé dans le passé, de revivre une scène réellement vécue (ce phénomène normal est ici pathologique car répété et associé à d'autres symptômes). Du même ordre : les impressions de familiarité ou de non-familiarité pouvant aboutir à une diplopie mentale (un conflit entre le perçu et le raisonnement logique du sujet). 2-État de rêve (« dreamy state ») : productions oniriques (images d'enfance, ou très récentes, ou complètement imaginaires) sous forme d'un défilement de scènes devant les yeux. Le contenu peut en être oublié.	1 et 2 -Cortex temporal Bancaud [16] avait posé l'hypothèse que ces phénomènes dysmnésiques et l'état de rêve survenaient lors de la désorganisation des structures à la fois temporale interne et temporale néocorticale. On pense aujourd'hui que l'implication seule des formations temporales médiales peut suffire.
	3-Héautoscopie (dédoublement de soi)/métamorphopsie	3 -Cortex temporal ou pariétal
	4-Idée forcée	4 -Cortex frontal
	5 -Troubles instinctivo-affectifs : peur, angoisse, anxiété, terreur	5 -Cortex temporal, cingulaire
	6 -Crises gélastiques : crises de fou rire	6 -Hypothalamus (hamartome), cortex temporal, cingulaire
	7 -Crises dacryocystiques : crises de pleurs	7 -hypothalamus (hamartome), cortex temporal, cingulaire

Tableau 5:
Différents types de CPC et leur localisation topographique[33]

Type de CPC	Séméiologie	Topographie présumée
Automatismes oro-alimentaires	1 - mâchonnement	1 - Amygdale
	2 - déglutition, salivation, pourléchage, mastication...	2- Amygdale ou opercule ou insula
Automatismes gestuels simples	Frottement de mains, moulinets, manipulation d'objets...	Non localisateurs, non latéralisateurs (se voient volontiers dans les crises temporales)
Automatismes gestuels complexes	1 - Poursuite de l'activité en cours, habillage, déshabillage, déambulation	1 - Non localisateurs, non latéralisateurs (se voient volontiers dans les crises temporales)
	2 - Activité violente de pédalage, gesticulation	2 - Cortex frontal
Automatismes verbaux	Exclamations, stéréotypies verbales, chantonnement...	Non localisateurs, non latéralisateurs
Dystonie	Prise de posture dystonique d'un segment de membre	Propagation aux noyaux gris centraux de crises naissant dans le cortex temporal controlatéral Cortex pariétal, cortex frontal

Cette approche électro-clinique permet une caractérisation individuelle des crises partielles, et non pas une classification syndromique des épilepsies. Cette classification a cependant le mérite d'individualiser des réseaux épileptogènes responsables d'une séquence symptomatique donnée, et ces réseaux ne se limitent pas à un découpage lobaire, au demeurant arbitraire, des différentes régions anatomiques corticales.

Parfois les crises demeurent inclassables faute de renseignements cliniques suffisants ou en raison d'une séméiologie atypique. De plus, certains symptômes sont aspécifiques d'une région cérébrale donnée, compliquant ainsi l'analyse topographique. Néanmoins, l'analyse séméiologique fine des crises couplée à son analyse électroencéphalographique donne le plus souvent des renseignements précieux sur le point de départ et le mode de propagation des crises. Certains signes vont s'avérer hautement localisateurs : clonies focales (cortex rolandique), hallucinations élémentaires (cortex visuel), hallucinations auditives (gyrus de Heschl), déjà-vu déjà-vécu (cortex temporal) ... D'autres signes ont une moins bonne valeur localisatrice : version, hallucinations olfactives, phénomènes végétatifs ...

Par contre, les signes observés lors des crises partielles secondairement généralisées n'ont aucune valeur localisatrice. Leur début, généralement asymétrique, permet cependant d'identifier l'hémisphère incriminé (hémisphère controlatéral).

1.4. Etiologie des crises partielles symptomatiques

- Sclérose hippocampique[35]

  La sclérose hippocampique est connue par les neuropathologistes depuis les travaux princeps de Bouchet et Cazauvieilh [18-25] qui furent les premiers à décrire lors d'études post-mortem chez des patients épileptiques une déperdition neuronale affectant spécifiquement certains champs hippocampiques. Sommer (1880) a par la suite corrélé l'existence de ces lésions hippocampiques aux crises.

  La mise en évidence d'une sclérose hippocampique n'est devenue possible in vivo en IRM que depuis les travaux de Jackson et al. en 1990 [36].

  L'aspect IRM est celui à la fois d'une diminution du volume hippocampique reflet de l'atrophie et d'une modification du signal hippocampique en séquence pondérée T2 ou FLAIR [37]. L'atrophie hippocampique est la conséquence morphologique de la sclérose hippocampique et donc de la déperdition neuronale. Elle peut être visualisée soit par la diminution de volume d'un hippocampe par rapport au côté controlatéral, soit par une méthode de quantification volumétrique. On note également de façon relativement fréquente en séquences pondérées T2 ou FLAIR la présence d'un hypersignal, soit localisé précisément à l'hippocampe, soit étendu à toute la région temporale interne. Cet hypersignal est interprété comme le témoin d'une modification de la composition tissulaire (notamment des réactions de gliose accompagnant la déperdition neuronale observée dans l'atrophie hippocampique).

  L'un des principaux intérêts de l'IRM, outre l'apport essentiel qu'elle représente dans le diagnostic de la sclérose hippocampique, est de pouvoir mieux appréhender sa physiopathologie par des études répétées et longitudinales de suivi chez les patients épileptiques. Des études IRM ont montré que la sclérose hippocampique est un processus dynamique évoluant par paliers. Elle peut être constituée dès la naissance (éventuellement avec un prédéterminisme génétique), ou à partir d'un phénomène dont on ignore encore l'origine (convulsions fébriles prolongées, traumatisme péri- ou néonatal, malformation hippocampique sous-jacente). Au fil des années et de la répétition des crises, la sclérose de l'hippocampe va s'aggraver, constituant alors un foyer épileptogène autonomisé concourant à la récurrence des crises. Cette répétition des crises engendre à son tour une aggravation de la mort cellulaire et donc de la sclérose hippocampique. D'où la question débattue (restant ouverte) qui est de savoir si l'atrophie hippocampique n'est pas le marqueur anatomique d'une maladie épileptogène autonome et évolutive, plutôt que la conséquence de la répétition des crises.

- Dysgénésie cérébrales

  Les anomalies du développement cortical sont une étiologie fréquente d'épilepsie. Chez le jeune enfant dans la tranche d'âge 0-4 ans, c'est même l'étiologie la plus fréquente avec une incidence proche de 5 à 6 %. Cliniquement, elles s'associent souvent à des tableaux d'épilepsie sévère, pharmaco-résistante.

  Leur classification autrefois purement anatomopathologique a beaucoup bénéficié ces dernières années des progrès de l'imagerie et de la génétique. Les anomalies du développement cortical sont ainsi classées en fonction de leur délai de survenue par rapport aux étapes clés du développement cortical : prolifération et apoptose, migration, organisation corticale.

  L'IRM représente à l'heure actuelle l'examen le plus sensible pour détecter ce type d'anomalies du développement cortical. L'emploi de certaines séquences, particulièrement sensibles, est recommandé : séquence 3D avec reformatage, séquence FLAIR. Ces anomalies se présentent sous la forme de la modification en taille de certains gyri, en nombre ou en taille de certains sillons, accompagnée le plus souvent d'une anomalie de signal cortical.

- Lésions tumorales

  Toutes les tumeurs possèdent un potentiel épileptogène qu'elles soient bénignes (méningiome) ou malignes (gliome, astrocytome, métastases ...). L'épilepsie est d'ailleurs assez souvent le mode de révélation de la tumeur. Chez l'adulte, on estime que les tumeurs représentent 15 % des étiologies d'épilepsies.

- Malformations vasculaires et maladies cérébro-vasculaires

  L'épilepsie post-vasculaire est l'origine la plus fréquente chez la personne âgée.

  Par définition, les crises de l'épilepsie post-vasculaire surviennent dans les suites d'un AVC constitué dans un délai pouvant aller jusqu'à 2 ans, les accidents hémorragiques sont les plus pourvoyeurs d'épilepsie vasculaire.

  Parmi les malformations vasculaires, les malformations artério-veineuses et les cavernomes sont reconnus comme étant très épileptogènes.

- Traumatisme crânien

  L'épilepsie post-traumatique survient dans un délai variable après le traumatisme crânien, en règle générale dans les 2 ans qui suivent ce traumatisme. Pour pouvoir être incriminé, le traumatisme crânien doit avoir été sévère et avoir entraîné une lésion épileptogène cérébrale se traduisant par un coma et/ou un déficit neurologique contemporain du traumatisme et/ou une cicatrice visible sur les examens radiologiques.

- Maladies infectieuses et métaboliques

  Chez le petit enfant, la plupart des infections peuvent provoquer via la fièvre un tableau de convulsions fébriles. Par ailleurs, toutes les infections du système nerveux central (méningite, encéphalite, abcès) peuvent être pourvoyeuses de crises, quel que soit l'âge de la vie. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une cause relativement fréquente de crises, soit en relation directe avec le tropisme du virus VIH pour le cerveau (encéphalite VIH), soit par le biais d'une infection opportuniste concomitante liée à l'immunodépression. Différentes maladies métaboliques peuvent se rencontrer dans les épilepsies partielles symptomatiques avec un âge de révélation le plus souvent précoce.

1.5. Bilan des épilepsies partielles symptomatiques

1.5.1. *Bilan électro-clinique*

- Le bilan débute nécessairement avec une histoire de la maladie détaillée, un examen physique comportant un examen neurologique soigneux, des tests neuropsychiques et un électroencéphalogramme standard (EEG). Ce dernier peut être, si nécessaire, sensibilisé par des épreuves d'activation (après privation de sommeil par exemple).

  Les aspects inter-critiques sont variables : aspect normal (un EEG normal n'élimine pas le diagnostic de crise épileptique) ; présence de paroxysmes localisés (bien en accord avec le diagnostic de crise partielle) mais aussi généralisés (un aspect EEG inter-critique généralisé n'est pas incompatible avec le diagnostic de crise partielle alors que l'inverse l'est) ; signes de focalisation lente thêta ou delta (en faveur d'un processus lésionnel, visible ou non sur l'imagerie radiologique).

  L'expression critique des crises partielles se caractérise le plus souvent par une activité rapide de très faible voltage donnant l'apparence d'un aplatissement transitoire plus ou moins focalisé selon l'origine de la décharge, suivi d'une décharge d'amplitude progressivement croissante de pointes-ondes et ondes lentes de terminaison brutale. La topographie et la morphologie dépendent du siège de la décharge, certaines crises partielles pouvant avoir une traduction très discrète sur l'EEG.[27]
- Ces données seront éventuellement complétées, en cas de doute sur le diagnostic de crises ou sur leur caractérisation clinique et topographique, par un vidéo-EEG, permettant d'étudier les caractéristiques séméiologiques précises des crises, la réalisation d'EEG inter et per-critiques ainsi que la réalisation d'une TEMP per-critique (cf. plus bas). La corrélation entre la séméiologie et les éléments électro-encéphaliques permet d'affiner le diagnostic topographique.
- Dans les cas particulièrement difficiles, la SEEG (stéréo-électro-encéphalographie) peut être proposée. Cette technique invasive est réservée aux patients pour lesquels les

autres explorations non invasives ont échoué et afin d'apporter les éléments topographiques nécessaires avant un éventuel acte chirurgical. Ceci s'applique en particulier dans les épilepsies extra-temporales (frontales notamment) et dans les épilepsies temporales dont le foyer épileptogène est proche d'une zone fonctionnelle importante. Elle consiste en l'implantation d'électrodes sous durales dans l'épaisseur du cortex au plus près de la zone épileptogène. L'enregistrement de l'activité critique émanant de cette zone permet d'en délimiter le plus précisément possible les contours. Elle est considérée à l'heure actuelle comme le « gold standard » de l'exploration de l'épilepsie. Des études ont démontré que les données fournies par la SEEG étaient prédictives d'un bon pronostic chirurgical [38]. Certains auteurs ont obtenu 83 % de bonne réponse chez des patients à IRM normale grâce à une détection synergique du foyer par la TEMP critique et la SEEG [39]. Le caractère invasif de la SEEG la contraint à être un examen d'ultime recours, dévolu en particulier aux épilepsies partielles à IRM normale.

1.5.2. *Imagerie morphologique*

- Tomodensitométrie encéphalique (TDM)

La TDM demeure l'examen de choix dans le cadre de la prise en charge immédiate d'une première crise épileptique afin de ne pas méconnaître une urgence médico-chirurgicale (hématome sous-dural ou intra-parenchymateux, abcès cérébral)

La TDM est normale ou met en évidence des anomalies non spécifiques dans 65 à 85 % des cas. Elle souffre incontestablement d'un manque de sensibilité surtout pour les petites lésions. Les fosses temporales sont difficiles à explorer en raison des nombreux artefacts osseux. Certaines lésions volumineuses ne sont décelées qu'à la faveur d'un effet de masse, sans modification visible de la densité. D'autres sont méconnues (certaines malformations artério-veineuses) imposant un recours quasi-systématique à l'IRM.

- Imagerie par résonance magnétique morphologique cérébrale (IRM)

L'IRM morphologique est devenue un examen fondamental dans l'exploration des syndromes épileptiques non idiopathiques. Elle est en mesure de démontrer une lésion focale dans 75 % des épilepsies partielles à TDM normale. Sa sensibilité varie entre 50 % (épilepsies non idiopathiques) et 95 % (épilepsies temporales pharmaco-résistantes). Grâce à son apport, nombre d'épilepsies partielles considérées comme cryptogéniques ont été

reclassées en épilepsies partielles symptomatiques. La présence d'une lésion lors du bilan pré-chirurgical est un facteur en faveur d'une évolution favorable après chirurgie temporale.

Ses contre-indications sont limitées aux particules ferromagnétiques intracérébrales et aux stimulateurs cardiaques. Elle se distingue par une excellente résolution en contraste et une bonne résolution spatiale. Son innocuité autorise la répétition à volonté des examens.

La sensibilité de l'IRM dépend grandement du choix des séquences d'exploration. Dans le cas particulier des épilepsies temporales, l'emploi du plan hippocampique (plan parallèle au grand axe parallèle à l'hippocampe) est recommandé afin de bien dérouler le lobe temporal et de bien visualiser les structures amygdalo-hippocampiques. Elle comporte généralement dans cette indication plusieurs types de séquences :

- Séquences en T1 et T2, coronales et axiales d'épaisseur inférieure ou égale à 5 mm
- Séquences en T1 avec coupes millimétriques pour acquisitions tridimensionnelles (utile pour l'analyse de la substance grise corticale et la recherche de dysplasie focale)
- Séquences FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery, séquence d'inversion-récupération). Cette dernière séquence a permis d'améliorer la détection des scléroses hippocampiques et des malformations du développement cortical [38].
- Des séquences supplémentaires selon le type de lésion attendue (T2* pour les cavernomes, séquences avec injection de produit de contraste paramagnétique (Chélates de Gadolinium)...)

Les lésions mises en évidence par l'IRM sont :

- La sclérose hippocampique qui est le substratum neuro-pathologique des épilepsies de la face interne du lobe temporal. Cette lésion se traduit par un hypersignal hippocampique en T2 associé à un hyposignal dans les séquences en inversion-récupération. Une atrophie unilatérale est retrouvée quasi-constamment.
- Les malformations du développement cortical liées à la prolifération de populations neuronales ou gliales, à une anomalie de la migration neuronale ou à une anomalie de l'organisation architecturale du cortex.
- Les lésions vasculaires de type malformations artério-veineuses ou cavernomes
- Les lésions tumorales de bas grade, lentement évolutives qui ont un pouvoir épileptogène élevé

Certaines lésions mises en évidence a posteriori par l'analyse neuro-pathologique restent non détectables par l'IRM en dépit des nombreuses avancées techniques effectuées ces dernières années [38].

1.5.3. *Imagerie fonctionnelle*

1.5.3.1. Tomographie à émission de positons (TEP) au ^{18}F-FDG

La TEP réalisée en phase inter-critique a une sensibilité de 70 à 85% [40-41] alors que cette sensibilité n'est que de 30 à 60% dans les épilepsies extra-temporales [42-43]. Les études critiques en TEP ne peuvent pas être réalisées en raison des difficultés logistiques inhérentes à cette technique (traceur de courte période physique et dont la captation cérébrale est lente (une trentaine de minutes au moins), faible disponibilité et coût).

Sa sensibilité est réputée inférieure à celle de l'utilisation conjointe de la tomoscintigraphie cérébrale de perfusion critique et inter-critique [40]. Des études plus récentes [44] ont cependant démontré des performances assez similaires entre les deux techniques. Son principe de fonctionnement et son intérêt dans l'étude des épilepsies seront détaillés dans le paragraphe 2.

1.5.3.2. Tomographie à émission monophotonique (TEMP) de perfusion cérébrale[45]

Les traceurs de perfusion cérébrale les plus utilisés actuellement en TEMP sont l'HMPAO (hexa méthyle propylène amine oxime ou hexamétazime, CERETEC®, produit par AMERSHAM – General Electric) et l'ECD (éthylène – cystéine dimère, Neurolite® produit par BMS), tous deux marqués avec du ^{99m}Tc. La TEMP utilisant l'un ou l'autre de ces deux traceurs a surtout été utilisée pour les localisations temporales, mais elle pourrait être encore plus utile dans les foyers extra-temporaux. D'autre part ces résultats de la TEMP per-critique dépendent fortement du phénomène de propagation de l'activité critique épileptique et du délai de transition entres les périodes critique et inter-critiques. Ces deux points seront aussi détaillés dans ce chapitre.

1.5.3.2.1. Epilepsie temporale

L'épilepsie temporale fut la plus étudiée des épilepsies lobaires car la plus fréquente. De même, dans le domaine de l'épilepsie, la TEMP a été initialement évaluée et validée à travers l'exploration de l'épilepsie temporale.

Les modifications de la perfusion cérébrale dans l'épilepsie temporale suivent une séquence caractéristique qui a été bien décrite [46-48] : au moment du déclenchement de la crise épileptique, il se produit une baisse abrupte et brève du débit sanguin cérébral régional suivie d'une hyperperfusion intéressant l'ensemble du lobe temporal. Cette hyperperfusion

persiste au sein de la face mésiale du lobe temporal dans les deux minutes qui suivent la cessation de la crise, tandis que la face latérale devient le siège d'une hypoperfusion pour certains auteurs et reste hyperperfusée pour d'autres [49]. Cette hypoperfusion s'étend par la suite (entre 2 et 15 minutes) à tout le lobe temporal.

Il est cependant important de noter que les images obtenues après injection du radio-traceur reflètent l'état de la perfusion cérébrale qui prévaut 1 à 2 minutes après l'administration, cela étant dû en partie au temps nécessaire au radio-traceur pour être capté par le tissu cérébral [50]. Le temps mis par le radio-traceur pour parvenir au cerveau après son injection est estimé à 30 secondes [39].

Des études réalisées en TEP et en TEMP ont démontré que le retour à l'état de perfusion basale après un épisode critique temporal se faisait entre 5 et 20 minutes après la crise [46].

Cette hyperperfusion temporale est parfois associée à une extension vers les noyaux gris centraux ipsilatéraux et le cortex cérébelleux controlatéral [51]. Les modes de diffusion et les circuits de propagation de l'épilepsie temporale varient cependant selon les différents sous-types d'épilepsie temporale [46].

En période intercritique, la TEMP montre classiquement une hypoperfusion focale ou diffuse qui intéresse habituellement la partie antéro-mésiale du lobe temporal et peut s'étendre au lobe frontal ipsilatéral. La perfusion est cependant normale dans 50 % des cas et elle est augmentée de façon inconstante dans 10 % des cas [52].

Historiquement, l'exploration de l'épilepsie temporale a longtemps été difficile en raison de l'instabilité chimique de l'HMPAO. En effet, l'HMPAO marqué au technétium, seul radio traceur alors disponible, nécessite d'être reconstitué au moment du déclenchement de la crise en raison de son instabilité in vitro. De ce fait, l'injection est retardée par rapport au début de la crise [53].

Malgré les efforts entrepris pour raccourcir le délai d'injection en phase critique [54], il s'écoule toujours un laps de temps de 1 à 2 minutes entre l'injection et la fin de la captation totale du traceur au niveau du cerveau. Avec l'HMPAO, les études de phase critique étaient en pratique souvent des études postcritiques.

Par ailleurs, certains auteurs ont décrit chez deux patients souffrant d'une épilepsie temporale la survenue d'une hyperperfusion plusieurs minutes (10 à 20 minutes) avant le déclenchement d'une crise [46]. L'activation neuronale précèderait ainsi les manifestations EEG. Cette observation tend à relativiser l'idée selon laquelle l'hyperperfusion serait toujours la conséquence de l'activité critique et jamais sa cause, et elle soulève l'hypothèse d'une modification de l'activité neuronale qui précipiterait la transition entre état intercritique et état critique.

Les TEMP critique, postcritique et intercritique permettent de repérer le foyer épileptogène dans l'épilepsie temporale avec une sensibilité respectivement de 97%, 75 % et 44 % [40]. Les données disponibles dans la littérature sont cependant très variables d'une publication à l'autre. Ainsi, la sensibilité de la TEMP intercritique, dans la détermination du lobe temporal incriminé, varie de 36 à 96 % et sa spécificité varie de 36 à 94 %.

La sensibilité de la TEMP critique varie de 75 à 97 % et la spécificité varie de 71 à 100 %.

L'apport de la TEMP pour affirmer la localisation temporale de l'épilepsie est cependant limité. En effet, les autres techniques de localisation (EEG, vidéo-EEG, IRM) donnent de bons résultats en terme de pronostic chirurgical [55].

1.5.3.2.2. Epilepsie extra-temporale

La TEMP se révèle surtout intéressante dans les épilepsies extra-temporales et les épilepsies mal localisées, là où les techniques conventionnelles s'avèrent peu contributives. Ces types d'épilepsie ont souvent de ce fait un pronostic chirurgical médiocre [55].

L'exploration des épilepsies extra-temporales, comme celle de l'épilepsie frontale, s'avère particulièrement difficile car les crises sont généralement de courte durée et l'hyperperfusion est de moindre intensité, comparativement à ce qui est observé dans l'épilepsie temporale [56-57].

A l'époque où n'existait que l'HMPAO comme radio-traceur de la perfusion cérébrale, l'exploration des épilepsies extra-temporales était particulièrement difficile. L'injection du radiotraceur se faisait quasi-systématiquement de façon tardive par rapport au début de la crise en raison du délai de préparation et de la courte durée des crises, d'où une sensibilité pouvant être médiocre.

Dans les études réalisées avec l'ECD, la sensibilité de la TEMP critique varie entre 85 et 91 %, selon les études, pour les épilepsies extra-temporales [55].

1.5.3.2.3. Phénomène de propagation de l'activité critique épileptique (PACE)

Certains auteurs ont constaté une augmentation de la perfusion cérébrale en regard de zones situées à distance de la zone épileptogène supposée (de siège cortical et/ou sous cortical) et en particulier au niveau des noyaux gris centraux et du cervelet. Cette diffusion a été confirmée par des explorations EEG et SEEG qui ont mis en évidence une activité critique en regard de ces zones de diffusion. L'exemple de la diffusion de l'activité de la région pariéto-occipitale vers les lobes frontal et temporal a aussi été bien documenté par des études en SEEG [57].

Ce phénomène a été abondamment décrit dans la littérature sous le terme de propagation de l'activité critique épileptique (PACE ou PESA : Propagation of epileptic seizure activity, pour les anglo-saxons). Il est défini comme l'absence d'hyperperfusion critique au niveau du lobe du foyer épileptogène, associée à la présence d'une hyperperfusion au niveau d'un autre lobe ipsilatéral ou controlatéral [57]. Certains auteurs ont décrit un profil de propagation typique de l'hyperperfusion dans l'épilepsie temporale en utilisant une analyse visuelle classique [58] ou le logiciel SPM [59].

Cette même méthode a permis d'objectiver les probables voies de propagation chez des patients atteints d'une sclérose hippocampique unilatérale et souffrant de crises épileptiques partielles complexes [39]. Il s'agit en particulier :

- de l'hyperperfusion temporale ipsilatérale, qui est présente durant la crise mais disparaît en postcritique,
- des hypoperfusions frontales ipsilatérale et controlatérale, qui sont toutes deux constatées en périodes critique et postcritique,
- de l'hypoperfusion cérébelleuse controlatérale, qui est observée en période critique et de l'hyperperfusion des structures cérébelleuses médianes en phase postcritique,
- de l'hypoperfusion pariétale ipsilatérale, qui est observée tardivement, lorsque l'injection est réalisée entre 60 et 90s après le déclenchement de la crise,
- de l'hyperperfusion thalamique médiale bilatérale, qui est observée en période postcritique.

L'hypoperfusion frontale pourrait correspondre à une inhibition environnante induite par le phénomène critique. En faveur de cette hypothèse, la présence d'un diaschisis cérébelleux a été mise en avant. Ce phénomène de diaschisis correspondrait à une déafférentation des cellules de Purkinje en raison d'une diminution de l'activité excitatrice ; et cette diminution serait la conséquence de l'abolition de l'activité électrique dans le cortex frontal controlatéral [39].

Il existe cependant une grande variabilité dans les observations rapportées dans la littérature, et il n'est pas rare de constater des observations contradictoires. Par exemple Nelissen et coll. ont fait état, en phase critique, d'une possible hypoperfusion frontale ipsilatérale associée à un diaschisis cérébelleux croisé (analyse par SPM [60]).

En pratique, cette propagation peut gêner considérablement l'interprétation visuelle des zones d'hyperperfusion en attribuant à tort à une structure corticale l'origine de l'onde critique [53]. Elle est d'autant plus importante que l'injection se fait de façon retardée par rapport au déclenchement de la crise. L'apparition de zones d'hyperperfusion inattendues pourrait ainsi conduire à une interprétation erronée. Ce problème a été illustré par plusieurs observations rapportant des cas de crise d'origine postéro-latérale [61]. Ces crises se traduisent par une hyperperfusion de la région temporo-pariéto-occipitale qui peut

s'associer à une hyperperfusion du lobe temporal ipsilatéral ou encore, à une hyperperfusion pariétale controlatérale. La contagion précoce des structures limbiques, au cours de la propagation de l'onde critique, peut de ce fait semer la confusion et être faussement interprétée comme témoignant d'une épilepsie d'origine temporale.

Certains auteurs ont par ailleurs constaté que les voies de propagation allaient très souvent des régions postérieures du cortex (lobe pariéto-occipital) vers les régions antérieures (temporale ou frontale) [39].

Les épilepsies pariéto-occipitales ont une propension plus importante à diffuser que les autres épilepsies lobaires avec un taux de propagation de 85 % [57].

Le phénomène de PACE est observé dans 19 % des épilepsies extra-temporales, il est ipsilatéral dans 2/3 des cas et controlatéral dans 1/3 des cas [57]. Par contre, la propagation d'un lobe temporal vers le lobe temporal controlatéral n'a été constatée que dans 1 % des cas [39].

Certains auteurs préconisent la répétition des examens critiques si une première étude semble ambiguë ou ne retrouve pas le foyer d'hyperperfusion recherché.
En effet, la répétition d'études critiques permet de diminuer la proportion d'examens non contributifs en permettant de repérer des foyers d'hyperperfusion initialement méconnus et en confirmant la localisation de foyers initialement repérés ou suspectés. Cela souligne également la diversité d'expression sémiologique et de modes de diffusion d'une même maladie épileptique chez un même patient. En effet, il est probable qu'une maladie épileptique, caractérisée par une expression séméiologique variable d'une crise à l'autre, se traduit par des profils de perfusion variables reflétant des voies de propagation diverses [53].

1.5.3.2.4. Incidence du caractère simple ou complexe de la crise

Certains auteurs (Leiderman) ont constaté une normalisation plus rapide de l'activité métabolique, mise en évidence en TEP au sein de la zone épileptogène, en cas de crises épileptiques partielles simples qu'en cas de crises partielles complexes, soulevant la question de modifications différentes du métabolisme selon le type et la sémiologie de la crise. Ces constations n'ont pas été retrouvées en TEMP où le caractère simple ou complexe de la crise ne semble pas influer sur les modifications du débit sanguin cérébral régional [62]. Certains auteurs ont cependant fait état de meilleurs résultats de la TEMP lorsque la crise épileptique est complexe que lorsqu'elle est simple [39].

1.5.3.2.5. Période de transition critique-intercritique

Le délai du passage de l'hyperperfusion à l'hypoperfusion au sein de la zone épileptogène a été longuement débattu. Des observations ont rapporté de rares cas d'hyperperfusion

persistant pendant plusieurs jours [61]. Certains auteurs [63] ont suggéré que l'hyperperfusion dans l'épilepsie temporale persistait généralement de 60 à 90 secondes après la cessation de la crise, avant de laisser place à une hypoperfusion. Pour d'autres, au contraire, l'hypoperfusion apparaitrait immédiatement après l'arrêt de la crise [64].
La distribution du radio-traceur au sein du parenchyme cérébral dépend du délai d'injection par rapport au déclenchement de la crise. Si l'injection est réalisée dans les 100 secondes qui suivent le déclenchement de la crise d'épilepsie, c'est généralement une hyperperfusion qui est alors constatée. Une injection effectuée au-delà de ces 100 secondes s'accompagne par contre d'une hypoperfusion.
Cette transition pourrait être liée à une accumulation de lactate au niveau du site épileptogène, à partir de ce délai de 100 secondes, comme a pu le mettre en évidence une étude réalisée sur l'hippocampe humain. Le lactate a en effet un pouvoir vasodilatateur et inhibiteur de l'activité cérébrale. Sa production accrue pendant la crise serait secondaire à une augmentation conjointe du débit sanguin cérébral et du métabolisme anaérobie. Ainsi, l'accumulation de lactate au sein du foyer épileptogène inhiberait l'activité neuronale et de ce fait susciterait une hypoperfusion secondaire [63].

1.6. Traitement et pronostic

1.6.1. *Traitement médicamenteux*

Le traitement débute toujours par une monothérapie dont le choix dépend du type d'épilepsie. En cas d'échec à posologie efficace, il est possible soit de changer de monothérapie, soit de recourir à une bithérapie. La bithérapie permet d'obtenir le contrôle de 90% des épilepsies généralisées idiopathiques et de 70 à 80 % des épilepsies partielles. Après l'échec de plusieurs bithérapies, une trithérapie a peu de chance de contrôler l'épilepsie.

La pharmaco-résistance, bien que ne bénéficiant par d'une définition consensuelle, est généralement considérée comme la persistance des crises après au moins 2 ans de traitement médical bien conduit.

1.6.2. *Stimulation vagale*

La stimulation vagale chronique intermittente consiste en la stimulation électrique du nerf vague gauche au moyen d'une électrode connectée à un stimulateur sous-cutané. Son mécanisme d'action est imparfaitement connu. Les indications concernent essentiellement les épilepsies partielles pharmaco-résistantes non justiciables d'un traitement chirurgical ou après échec de celui-ci.

1.6.3. *Traitement chirurgical*

Malgré ses bénéfices qui ont été maintes fois démontrés et bien qu'il s'agisse de l'unique traitement curatif des épilepsies partielles pharmaco-résistantes, seules quelques centaines de patients sont opérés chaque année en France.

Bilan pré-chirurgical

Le bilan pré-chirurgical doit identifier le foyer épileptogène ainsi que les zones cérébrales fonctionnelles de première importance que l'acte chirurgical devra absolument épargner.
Ce bilan comprend classiquement une évaluation du profil psychologique du patient, des bénéfices psychologique et socioprofessionnel attendus, de la séméiologie électro-clinique des crises par enregistrement vidéo-EEG, des lésions cérébrales éventuelles par IRM. Ce bilan peut aussi comprendre une évaluation du débit sanguin cérébral par TEMP critique et inter-critique et éventuellement du métabolisme cérébral par TEP-^{18}F-FDG. Une évaluation neuropsychologique soigneuse, incluant un test de Wada, permet d'apprécier précisément les capacités neuropsychologiques de l'hémisphère controlatéral à l'intervention. En cas de discordance entre un ou plusieurs de ces éléments, on a alors généralement recours à la localisation par le SEEG au moyen d'électrodes intracérébrales.

Types d'interventions

Deux types d'indications sont généralement différenciés : les interventions palliatives, dont le but est d'améliorer la condition du patient, et les interventions curatives, qui visent à la guérison.

- L'intervention palliative, telle que la callosotomie, est proposée dans des épilepsies généralisées symptomatiques graves ou dans certaines épilepsies partielles bilatérales. Elle vise à interrompre les voies de connexion afin d'enrayer la propagation et la bilatéralisation des décharges épileptiques.
- L'intervention curative s'adresse aux patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante, qui évolue depuis au moins deux ans et dont le foyer épileptogène siège dans une région cérébrale dont l'exérèse ne provoquera pas de déficit neurologique ou neuropsychologique significatif.

Ces interventions concernent essentiellement les épilepsies temporales. Diverses modalités sont possibles : lobectomie temporale étendue, lobectomie temporale antérieure, amygdalo-hippocampectomie simple ou associée à une exérèse polaire respectant le néocortex temporal externe.

En France, ce sont surtout les cortectomies sélectives, véritables interventions neurochirurgicales à la carte qui sont préconisées. Ces techniques nécessitent une localisation rigoureuse du foyer épileptogène d'autant que celui-ci est rarement superposable à une éventuelle lésion anatomique identifiée à l'IRM. Lorsque le foyer épileptogène siège dans des zones hautement fonctionnelles, il est nécessaire d'envisager d'autres approches plus conservatrices telles que : la lésionectomie simple, la cortectomie guidée par les données de l'IRM fonctionnelle ou la transsection sous piale (section des connexions cortico-corticales participant de la propagation de l'activité épileptique tout en préservant la fonction du cortex).

Résultats

Le traitement antiépileptique est maintenu deux ans après l'intervention chirurgicale. Les patients sont considérés comme guéris s'ils ne présentent plus aucune crise cinq ans après l'intervention. Dans les diverses séries publiées sur les épilepsies temporales, les taux de guérison sont d'environ 70 % (classe I ou II de Engel), en dépit d'un grande variabilité selon les études[65]. Dans les autres épilepsies lobaires, le taux de guérison est de l'ordre de 40 à 50 %. Ce taux de guérison moindre masque toutefois une réduction de la fréquence et de l'intensité des crises chez bon nombre de patients considérés comme non guéris. En fait les résultats post-chirurgicaux répondent à la classification proposée par Engel en 1993.
Cette classification regroupe les patients opérés en 4 classes :

- classe I : évolution libre de toute crise épileptique invalidante,
- classe II : survenue en postopératoire de rares crises épileptiques invalidantes,
- classe III : amélioration sensible de la maladie épileptique,
- classe IV : pas d'amélioration sensible de la maladie épileptique.

Une nouvelle classification a été proposée par l'« International League Against Epilepsy » en 2001 [66].

2. Tomographie par émission de positrons

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle qui permet d'évaluer la distribution dans l'organisme d'une molécule marquée par un émetteur de positons. Le radiopharmaceutique le plus utilisé en pratique clinique est le fluorodéoxyglucose marqué par le fluor 18 (^{18}F-FDG). L'usage du FDG repose sur son analogie avec le glucose, au moins pour la phase de captation cellulaire, ce qui permet à la TEP au FDG de donner des informations sur le degré de stimulation du métabolisme glucidique dans les tumeurs et dans certains organes pour lesquels le glucose est un substrat du métabolisme énergétique, comme le myocarde ou le parenchyme cérébral.

Concernant la TEP, nous verrons successivement dans les chapitres suivants son principe physique et son application dans les imageurs TEP, les caractéristiques du traceur le plus utilisé (le FDG), les modalités pratiques de réalisation des examens et enfin son intérêt dans le bilan des épilepsies partielles.

2.1. Principes physiques de la TEP

2.1.1. *Les émetteurs de positons*

Ce sont des isotopes radioactifs caractérisés par un excès de charge positive dans leur noyau. Les noyaux présentant cet excès de charges positives se désintègrent vers un état stable soit par une émission β^+, soit par capture électronique lorsque la transition le permet. Au cours de l'émission β^+, on assiste à la transformation d'un proton en un neutron qui conduit à l'émission d'un positon et d'un neutrino selon les équations suivantes :

$$^{A}_{Z}X \rightarrow {}^{A}_{Z-1}Y + \beta^+ + \nu$$

$$p \rightarrow n + \beta^+ + \nu$$

Le positon (β^+) est de masse égale à celle d'un électron mais de charge opposée.

Il est émis avec une certaine énergie cinétique qu'il va perdre par interaction avec la matière. Son parcours dans les tissus ne représente que quelques millimètres.

Quand le positon a dissipé toute son énergie cinétique, il interagit avec un électron du milieu, suivant une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des 2 particules se transforme en 2 photons de 511 keV émis dans des directions opposées (voir figure 4).

Le principe de base des caméras TEP consiste à détecter les 2 photons de 511 keV pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation.

Le lieu d'émission du positon et le point d'annihilation ne sont pas les mêmes. La distance moyenne d qui les sépare est appelée libre parcours moyen des positons. Cette distance, de l'ordre de 0,6mm avec le ^{18}F, est variable en fonction de l'énergie d'émission des positons et constitue une limite intrinsèque à la résolution spatiale minimale qui peut être obtenue en imagerie TEP.

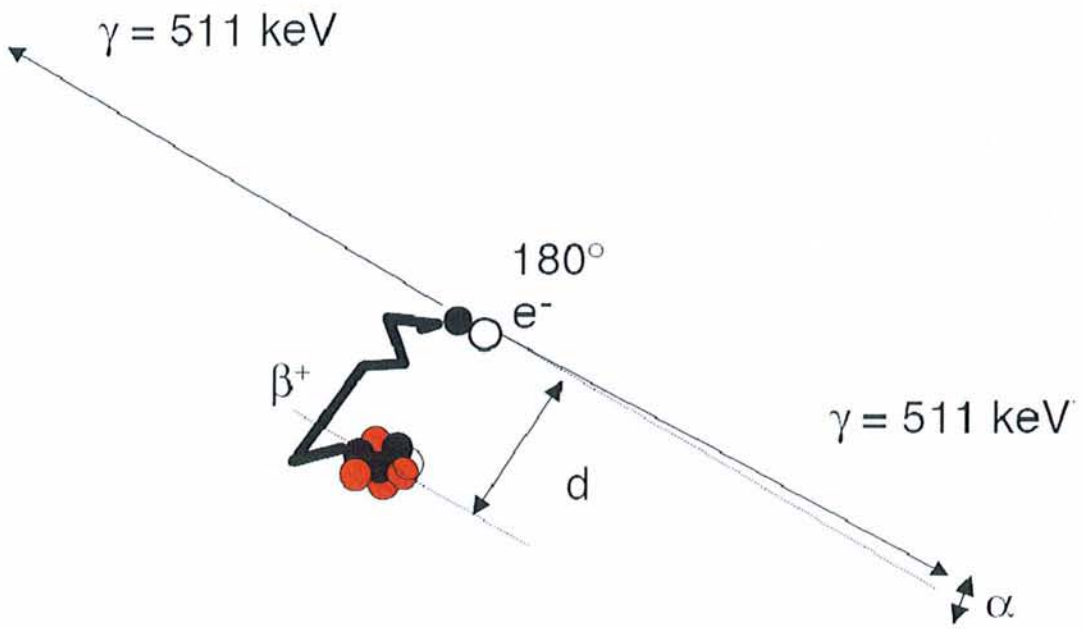


Figure 4 :
Désintégration du positon et réaction d'annihilation. d est le libre parcours moyen du positon. α est le défaut de colinéarité.

Une autre limite intrinsèque pour la résolution spatiale provient de la fréquente non-colinéarité des 2 photons de 511 keV, lors de l'annihilation d'un positon qui n'a pas intégralement perdu son énergie cinétique. Ce défaut de colinéarité α peut être de l'ordre de 0,5°.

Tableau 6 :
Caractéristiques physiques des principaux isotopes émetteurs de positons utilisés pour la TEP en médecine

Isotope	$t_{1/2}$ [min]	Parcours moyen [mm]	E_{β^+} + max [keV]	I_{β^+} %	Eγ [keV]	Production
^{11}C	20	1,1	959	99,8	non	cyclotron
^{13}N	10	1,5	1197	99,8	non	cyclotron
^{15}O	2	~2,5	1738	99,9	non	cyclotron
^{18}F	***110***	***0,6***	***635***	***96,7***	***non***	***cyclotron***
^{68}Ga	68,3	~2,9	1899	90	négligeable	générateur
^{76}Br	966	~5,3	3980	57	559	cyclotron
^{82}Rb	1,25	~4,7	3400	96	777	générateur
^{124}I	6048	~2,3	2130	22,8	603	cyclotron

($t_{1/2}$=période physique, E_{β^+}=énergie maximale du positon, I_{β^+}=intensité du rayonnement β+ et γ= énergie du photon γ le cas échéant)

2.1.2. *Principe de la détection en coïncidence*

- Principes élémentaires

Environ 40 % des photons de 511 keV s'échappent du corps sans avoir interagi et peuvent donc être détectés par des détecteurs situés autour du patient dans la caméra TEP. La détection simultanée, dite en coïncidence, par 2 détecteurs indépendants de 2 photons indique qu'ils proviennent d'une annihilation qui s'est produite sur une ligne reliant les points de détection de ces deux photons. On réalise par ce biais une collimation électronique, par opposition à la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) où la provenance d'un photon est déterminée par des collimateurs physiques.

L'électronique de détection ou circuit de coïncidence est caractérisée par 2 éléments:

- une fenêtre temporelle de l'ordre de 6 à 15 ns,
- une fenêtre en énergie.

Ce système mesure les coïncidences vraies correspondant à la détection de 2 photons de 511 keV provenant d'une même annihilation (figure 5)

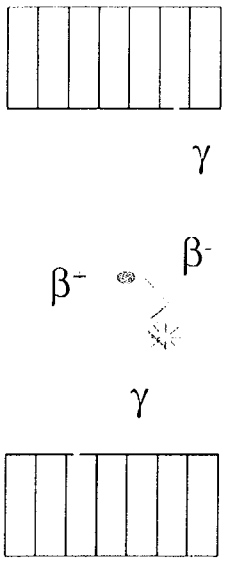


Figure 5 :
La détection en coïncidence.

- Types de coïncidences détectées :

En raison des imperfections des caméras TEP en résolution spatiale, en énergie et en résolution temporelle, le circuit de coïncidence enregistre de nombreux événements parasites qui génèrent du bruit. Il s'agit en particulier des coïncidences diffusées et aléatoires :

- Les **coïncidences diffusées**, le photon incident est finalement enregistré malgré une diffusion Compton (interaction du photon avec un électron du milieu entraînant la production d'un électron Compton, et pour le photon incident, une déviation par rapport à sa trajectoire initiale associée à une perte d'énergie). Le taux de coïncidences diffusées diminue lorsque le détecteur a une bonne résolution en énergie (fenêtre énergétique étroite).
- Les **coïncidences aléatoires** correspondent à la détection par 2 détecteurs élémentaires de 2 photons de 511 keV provenant de 2 annihilations distinctes. Le taux de coïncidences aléatoires diminue lorsque le détecteur a une bonne résolution temporelle (fenêtre temporelle étroite).

Les différents types de coïncidences sont schématisés dans la **figure 6** ci-dessous.

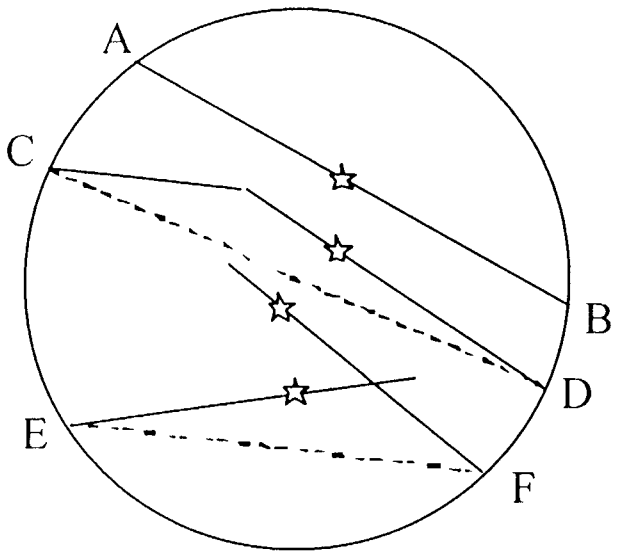


Figure 6 :
Les différents types de coïncidences détectées. AB : coïncidence vraie.
CD : coïncidence diffusée. EF : coïncidence aléatoire. Dans les deux derniers cas, une annihilation est localisée à tort le long des droites pointillées.

2.2. Principes de fonctionnement du tomographe à émission de positon, appareil conventionnel d'imagerie TEP

2.2.1. *Description générale d'un tomographe à émission de positons*

Cet appareil est constitué d'une couronne de détecteurs répartis en anneau autour du patient. Chaque détecteur élémentaire est constitué d'un cristal scintillateur et d'un photomultiplicateur (tout comme la scintigraphie dite « monophotonique »). Le circuit électronique, dit circuit de coïncidence, permet de déterminer au moyen de 2 détecteurs élémentaires la ligne de trajectoire des photons à partir du site d'annihilation.

Le circuit électrique de positionnement disposé en aval des détecteurs permet de localiser l'interaction de chaque photon dans un scintillateur. L'information mesurée est alors positionnée dans une matrice, qui contient l'ensemble des éléments de projection d'une coupe de l'objet. Les images sont obtenues par reconstruction tomographique (*figure 7*).

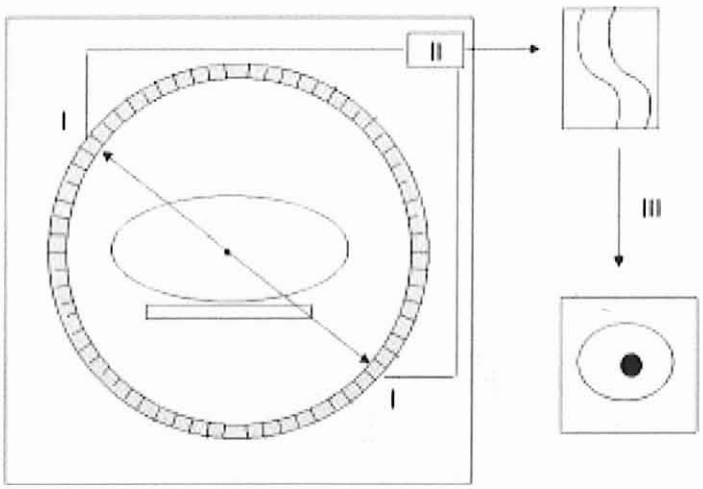


Figure 7 :
Les différentes parties du tomographe à émission de positons
I : détecteurs élémentaires répartis en anneau autour du patient. II : circuit électronique de détection de coïncidence. III : reconstruction des données permettant d'obtenir l'image de la biodistribution du radio-traceur au sein du patient.

2.2.2. *Les détecteurs*

Chaque détecteur élémentaire a pour rôle d'arrêter le rayonnement, de déterminer l'énergie du photon incident et le moment de sa détection.

Les détecteurs TEP sont constitués selon le même principe que les détecteurs de la gamma caméra d'Anger pour la détection de l'émission monophotonique.

Ils présentent un ou plusieurs cristaux scintillateurs, couplés à un ou plusieurs tubes photomultiplicateurs (PM). Tout photon entrant dans la chaîne de détection est analysé individuellement. Il interagit avec les électrons du cristal en y cédant son énergie, soit en totalité par effet photoélectrique, soit en partie par effet Compton.

Cette session d'énergie va exciter d'autres électrons du réseau cristallin et générer ainsi des mécanismes de scintillation. L'énergie lumineuse « scintillante » qui est proportionnelle à l'énergie déposée dans le cristal, est ensuite dirigée vers la photocathode du tube photomultiplicateur au travers d'un guide de lumière.

Le rôle de la photocathode est de convertir l'énergie lumineuse en électrons. Ces derniers sont accélérés et focalisés sur la première dynode, où le nombre d'électrons est multiplié par le facteur d'émission secondaire. Ce processus d'amplification du signal électrique est identique pour les dynodes suivantes.

Le signal en sortie du photo-multiplicateur fournit une impulsion électrique mesurable, dont l'intégrale est proportionnelle à l'énergie du photon déposée dans le cristal. La durée de cette intégrale dépend de la rapidité de la décroissance de la lumière au sein du cristal.

Pendant cette durée, le détecteur élémentaire est dans l'impossibilité de mesurer un autre événement. Ce phénomène, ou temps mort, est responsable des pertes en sensibilité pour des taux de comptage élevés.

Les détecteurs les plus couramment utilisés en TEP sont composés de cristaux scintillants inorganiques couplés à des photomultiplicateurs. Le cristal scintillant idéal permet d'obtenir une bonne résolution spatiale et une bonne efficacité de détection. Actuellement l'orthosilicate de lutétium (LSO) possède les propriétés idéales pour une bonne résolution et une bonne sensibilité. Il remplace avantageusement le germanate de bismuth (BGO) et surtout l'iodure de sodium dopé au thallium (NaI(Th)).

Un arrangement optimal des détecteurs dépend des propriétés des cristaux utilisés. Les systèmes utilisant du BGO ou du LSO sont composés de petits blocs de détecteurs disposés suivant un anneau. Ce système permet d'obtenir un bon compromis entre haute résolution et sensibilité. Par contre, les machines construites avec des cristaux d'iodure de sodium utilisent de grands détecteurs plans.

Dans tous les cas, les détecteurs sont couplés à des photomultiplicateurs et la position du photon incident dans le bloc de détecteur ou dans le détecteur plan est déterminée selon le principe d'Anger.

2.2.3. *Mode d'acquisition et reconstruction tomographique*

Le mode d'acquisition utilisé actuellement en TEP est un mode d'acquisition tridimensionnel (3D). Une méthode plus ancienne (en mode 2D) était réalisée en positionnant des anneaux de plomb ou septa entre les différentes couronnes de récepteurs. Le mode d'acquisition 3D est réalisé en l'absence de septa et utilise le principe de la collimation électronique.

Les données mesurées correspondent à la projection du lieu des annihilations survenant au sein de l'objet dont on fait l'image. Une étape de reconstruction tomographique est nécessaire pour déterminer l'objet à partir de ses projections.

Tous les éléments de projection d'une coupe de l'objet sont rangés dans une matrice appelée sinogramme. La reconstruction tomographique consiste à calculer la distribution de la radioactivité au sein du plan de coupe en utilisant l'ensemble des informations rangées dans le sinogramme.

La reconstruction tomographique peut se faire par rétroprojection filtrée ou par reconstruction itérative. La méthode la plus utilisée actuellement est la reconstruction

itérative de type OSEM (Ordered Subset Expected Minimisation), combinée à un algorithme de réarrangement (rebinning).

2.2.4. *La correction d'atténuation*

Une proportion importante des photons de 511 keV est atténuée par les tissus du patient. Cette atténuation varie en fonction de la composition et de l'épaisseur des milieux traversés, ainsi que de l'énergie des photons. Les images obtenues en TEP, en l'absence de correction du phénomène d'atténuation, sous-évaluent les activités provenant des foyers situés en profondeur dans l'organisme.

Pour corriger cette atténuation, on réalise une mesure de transmission, grâce à une source externe, afin de connaître la distribution des coefficients d'atténuation au sein du patient. Deux méthodes sont possibles :

- mesure de transmission au moyen d'une source radioactive externe de germanium ou de césium,
- mesure de transmission au moyen d'un scanner X. Cette dernière permet l'obtention d'une image de transmission de très bonne résolution spatiale dans un temps très bref. Cette image de transmission est alors issue d'une cartographie des coefficients d'atténuation des rayons X au travers du patient. De nos jours, ce système a complètement supplanté le précédent.

2.2.5. *La résolution spatiale du système*

Elle dépend de plusieurs facteurs :

- des facteurs intrinsèques hérités du principe physique même de l'utilisation de l'émission β^+ exposés précédemment. Le libre parcours moyen des positons et le défaut de colinéarité (voir paragraphe 2.1.1) responsables d'une limite en terme de résolution spatiale qui est de l'ordre du millimètre pour le ^{18}F,
- de la conception du tomographe, en particulier de la taille des détecteurs et du diamètre de l'anneau,
- de l'échantillonnage des sinogrammes et des coupes reconstruites,
- des méthodes de reconstruction, en particulier des filtres de reconstruction utilisés, qui réalisent un compromis entre la résolution spatiale et bruit de fond.

Sur les tomographes à usage clinique, la résolution spatiale varie de 6 à 10 mm.

2.2.6. *Les imageurs hybrides*

Ils associent un scanner à rayons X à un tomographe à émission de positons. Ces imageurs sont appelés TEP/TDM ou parfois Morpho-TEP. Les avantages de ces imageurs hybrides sont nombreux :

- la correction d'atténuation est basée sur les données tomodensitométriques (obtenue plus rapidement que les acquisitions de transmission réalisées avec une source radioactive externe ce qui permet de réduire les durées d'examen),
- la fusion des images apporte un gain considérable quant à la localisation anatomique des foyers de captation du FDG, d'où un gain significatif en information diagnostique comparativement à une TEP non hybride

Ce procédé apporte toutefois ses inconvénients propres au moment de la correction d'atténuation, liés entres autres aux modifications de positionnement du patient entre les acquisitions TEP et TDM (respiration, mouvements intempestifs...).

2.2.7. *La semi-quantification*

En pratique clinique, la mesure du Standardized Uptake Value (SUV) est la méthode de quantification la plus utilisée. Elle correspond à la normalisation de la concentration radioactive du radiotraceur au niveau d'une région d'intérêt donnée par rapport à l'activité injectée et au volume du patient. Elle est basée sur le rapport entre l'activité effective dans la zone analysée et l'activité qu'aurait cette même zone s'il y avait une dilution homogène du traceur dans le volume du patient. Le SUV est calculé selon la formule suivante :

$$SUV = \frac{Activité\ mesurée(Bq\ /mL)}{Activité\ injectée(Bq)/Volume(mL)}$$

où l'activité mesurée, exprimée en Bq/mL, correspond à l'activité quantifiée de manière absolue dans la zone analysée ; les termes du dénominateur correspondent respectivement au volume du patient et à l'activité injectée initialement au patient qui est corrigée en fonction de la décroissance radio-active.

Pour plus de commodité, le volume du patient est généralement remplacé par son poids, en faisant l'hypothèse d'une densité moyenne de 1.

En résumé, une valeur de SUV égale à 1 signifie que l'activité est égale à celle qu'aurait la zone analysée si le FDG injecté était ensuite dilué de manière uniforme dans le volume de l'ensemble du volume du patient. Une valeur de 10 dans une lésion signifie que cette fixation est 10 fois supérieure à celle correspondant à la dilution uniforme du traceur.

En cancérologie, le SUV est corrélé à la prolifération tumorale et est dépendant du nombre de cellules viables. Il est également corrélé à l'activité métabolique régionale de certains

organes présentant métabolisme essentiellement basé sur le glucose comme le cerveau. En pratique clinique, le SUV est utilisé pour comparer l'intensité de l'activité observée sur les images TEP, par rapport à une population de patients, pour évaluer la réponse thérapeutique et parfois aussi pour établir des index d'asymétrie. Ces comparaisons, pour être valides, doivent s'appuyer sur un protocole de réalisation des examens bien déterminé, qui garantit des conditions physiologiques analogues et donc, une bonne reproductibilité.

2.3. Le fluoro-déoxy-D-glucose marqué au ^{18}F (^{18}F-FDG)

2.3.1. *Synthèse du radiopharmaceutique*

Il s'agit d'un isotope radioactif émetteur de positons qui présente des caractéristiques physiques intéressantes comme sa demi-vie relativement longue de 110 min et son libre parcours moyen très court. Il appartient à la famille des halogénés, qui présente d'intéressantes propriétés en chimie organique pour le marquage par liaison à des molécules présentant un intérêt potentiel.

La production du ^{18}F se fait dans un cyclotron médical. Ce cyclotron permet de produire des émetteurs de positons en accélérant des particules légères chargées électriquement (en général protons ou deutons) qui serviront à bombarder une cible définie. Ces particules légères sont introduites au centre du cyclotron où elles sont soumises à un champ électromagnétique. Sous l'action de ce champ, leur vitesse s'accroît progressivement, au fur et à mesure qu'elles s'éloignent du centre de l'appareil en décrivant une spirale. Quand elles atteignent une vitesse suffisante, elles sont extraites du cyclotron et projetées en un faisceau de bombardement sur une cible (par exemple l'eau enrichie en ^{18}O pour la production du ^{18}F) avec une énergie qui doit être supérieure à la barrière de Coulomb (force électrostatique de répulsion entre le noyau de la cible et la particule incidente). Les noyaux de cette cible gagnent alors un proton et deviennent radioactifs. Ils retrouveront leur état stable par désintégration β+.

2.3.2. *Le marquage*

La synthèse du ^{18}F-FDG consiste à fixer l'ion fluorure $^{18}F^-$ en position 2 sur le déoxyglucose, par substitution électrophile ou nucléophile. Cette synthèse chimique est entièrement automatisée et dure environ 30 min. La figure ci-dessous (fig. 8) montre la molécule obtenue.

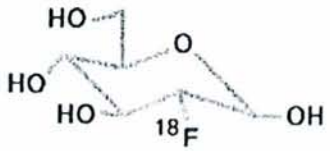


Figure 8:
Formule chimique du ^{18}F-FDG

2.3.3. *Le radiopharmaceutique in vivo*

2.3.3.1. Métabolisme du FDG

Le FDG est un analogue du 2-déoxy-D-glucose. Tout comme le glucose, il franchit la membrane cellulaire par les transporteurs membranaires du glucose (GLUT). Il est ensuite phosphorylé en position 6 par l'hexokinase en fluorodéoxyglucose-6-phosphate (6-P-FDG). La molécule phosphorylée ne peut pas ressortir de la cellule et, du fait de l'altération du carbone en position 2 (absence de groupement OH), ne peut pas non plus subir les étapes suivantes de la glycolyse. De ce fait, à la différence du glucose, le 6-P-FDG est piégé dans les cellules proportionnellement à son transport membranaire et à l'activité de l'hexokinase.

Les figures 9 et 10 montrent respectivement le métabolisme du glucose et celui du FDG dans une cellule normale.

2.3.3.2. Captation du FDG par les cellules tumorales

Le métabolisme glucidique est généralement perturbé dans les cellules tumorales, siège d'une augmentation de captation et d'une hyperconsommation de glucose. Ceci est lié à des modifications quantitatives et qualitatives des enzymes de la glycolyse et à une synthèse accrue, par activation de la transcription, de transporteurs membranaires GLUT1 [2].

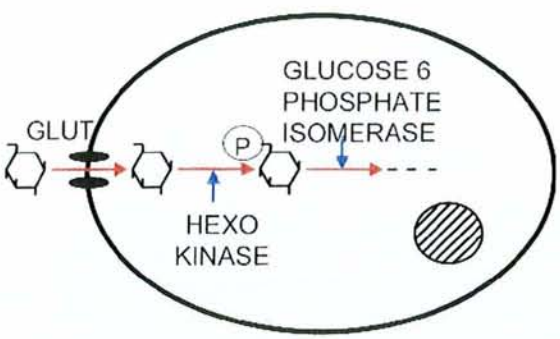


Figure 9 :
Métabolisme du glucose a l'échelle cellulaire. Captation normale puis utilisation normale.

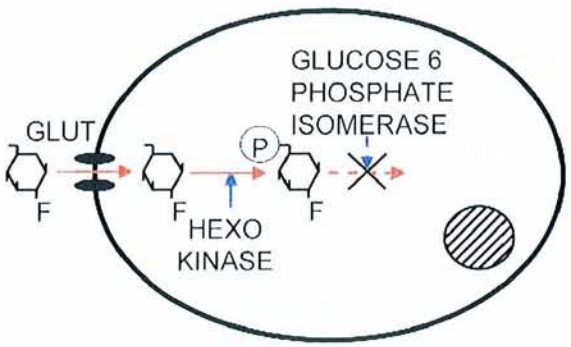


Figure 10 :
Métabolisme du FDG à l'échelle cellulaire. Captation normale puis rétention sans utilisation (accumulation).

Le traceur s'accumule donc de façon particulièrement intense, quoique non spécifique, dans la plupart des cellules tumorales du fait de leur consommation accrue de glucose. La captation cellulaire du fluoro-déoxy-glucose reflète à la fois le transport et la phosphorylation.

La captation du FDG par les cellules néoplasiques in vivo est corrélée à de nombreux facteurs :

- les facteurs cellulaires, comme le taux de prolifération tumorale, le nombre de cellules tumorales viables et le degré d'oxygénation cellulaire,
- le degré de vascularisation de la tumeur,
- la présence de cellules inflammatoires non cancéreuses.

L'observation d'une captation augmentée de FDG n'est pas spécifique de la prolifération tumorale et peut se rencontrer par exemple dans les pathologies inflammatoires et infectieuses par accumulation dans les macrophages notamment.

2.3.3.3. Distribution normale du FDG

Le ^{18}F-FDG s'accumule dans les tissus qui consomment du glucose. A l'état physiologique, il est capté par le cerveau de façon intense, puisque le glucose constitue son substrat énergétique essentiel. Le myocarde est en principe peu ou non visible lorsque le patient est à jeun, les acides gras constituant alors son substrat énergétique. Les muscles peuvent être visualisés lorsqu'ils sont sollicités de façon assez intense avant l'examen.

Le système urinaire est également visualisé car le FDG, contrairement au glucose, n'est pas totalement absorbé au niveau du tubule rénal.

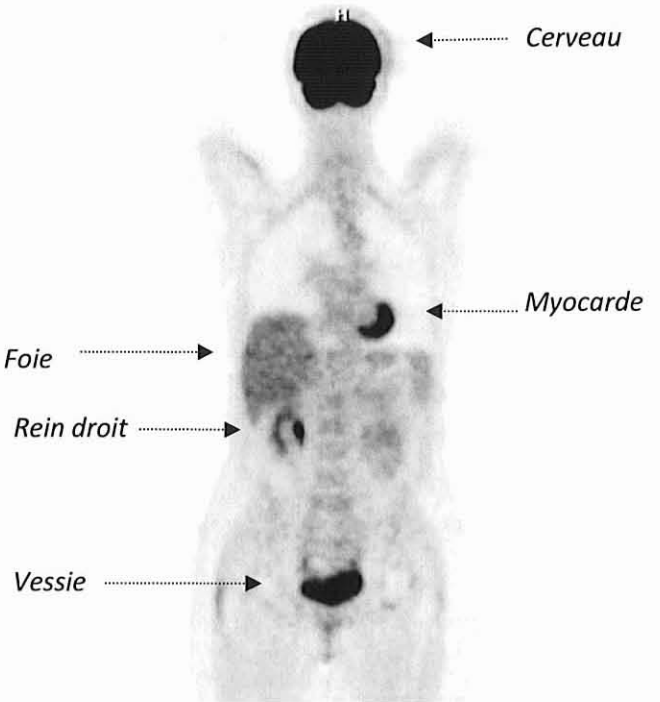


Figure 11:
Distribution « physiologique » du FDG : hypermétabolisme du cerveau et du myocarde, élimination par voie urinaire (on visualise les cavités excrétrices rénales droites et la vessie).

2.4. Radioprotection

2.4.1. *Dosimétrie du patient*

L'exposition du patient résulte d'une part du dépôt d'énergie du positon sur un parcours très faible et d'autre part des interactions des photons de 511 keV au sein du patient. Le tableau 7 donne les doses absorbées pour chaque organe. Les organes les plus exposés (vessie, myocarde et cerveau) sont ceux où se font l'essentiel de la captation et de l'élimination du traceur.

Tableau 7 :

Dose de ^{18}F-FDG absorbée par les principaux organes, d'après le dossier d'AMM [3]

Organes	Dose absorbée par unité d'activité administrée (mGy/MBq)
surrénales	0,014
paroi vésicale	0,17
reins	0,021
cerveau	0,026
seins	0,011
paroi gastrique	0,012
intestin grêle	0,013
paroi du côlon ascendant	0,013
coeur	0,065
foie	0,012
poumons	0,011
ovaires	0,015
pancréas	0,012
moelle hématopoïétique	0,011
rate	0,012
testicules	0,015
utérus	0,02
surface osseuse	0,01

Les bonnes pratiques consistent à administrer la dose minimale nécessaire à un examen de bonne qualité [4]. Les activités injectées varient entre 150 et 550 MBq, ce qui entraîne une dose efficace se situant entre 2,8 et 10 mSv. Ces valeurs sont du même ordre que celles observées pour des examens scintigraphiques réalisés avec du ^{99m}Tc ou pour certaines explorations TDM.

L'utilisation d'un scanner pour réaliser la mesure de transmission entraîne des niveaux d'équivalent de dose du même ordre que ceux résultant de l'injection du traceur.

2.4.2. *Radioprotection du personnel du service*

L'exposition du personnel résulte du rayonnement de 511 keV. Cette énergie élevée, par rapport aux émetteurs couramment utilisés en médecine nucléaire (140 keV pour le 99mTc), impose une conception des locaux adaptée et l'acquisition d'équipements appropriés pour la manipulation des sources.

Les niveaux d'exposition correspondant à un poste de technicien réalisant les examens TEP, restent inférieurs aux limites réglementaires, sans être toutefois négligeables. Ces niveaux

d'exposition justifient le classement des manipulateurs en catégorie A et la mise en œuvre d'une surveillance individuelle très précise par la dosimétrie opérationnelle.

2.5. Déroulement pratique d'un examen TEP/TDM

2.5.1. *Les contre-indications absolues*

La grossesse est une contre-indication formelle. En cas d'allaitement, celui-ci devra être interrompu pendant les 12h suivant l'examen.

2.5.2. *Réalisation technique de l'examen*

Le patient doit respecter un jeûne de 6 heures avant l'examen. Dans le cas particulier du diabète insulinodépendant, le patient suit son régime diabétique habituel et prend son traitement insulinique.

Dans tous les cas, un contrôle glycémique systématique est réalisé. En cas d'hyperglycémie, une injection d'insuline peut être réalisée, et l'on attend d'être dans les meilleures conditions glycémiques possibles pour injecter le ^{18}F-FDG (glycémie inférieure à 150 mg/dl, délai suffisant par rapport à l'administration d'insuline).

Un anxiolytique avec effet myorelaxant peut être administré au besoin, en respectant les contre-indications habituelles.

Le ^{18}F-FDG est injecté par voie intraveineuse. L'activité injectée, adaptée au poids, est de 5,5 ou 4.0 MBq/kg selon la machine utilisée, sans toutefois dépasser 550 MBq. Après l'injection, le patient est mis au repos allongé et hydraté.

Les acquisitions sont réalisées 60 minutes après injection du ^{18}F-FDG. Le patient est classiquement positionné avec les bras au dessus de la tête, dans la mesure du possible, et dans la même position pour les 2 acquisitions scanner et TEP dans le cas des examens corps entier. Dans le cas particulier des TEP/TDM cérébrales ou des pas centrés sur la sphère ORL, la tête du patient est placée dans une têtière et ses bras laissés le long du corps. Le patient doit rester immobile et respirer tranquillement pendant l'examen.

Les TEP/TDM utilisés au CHU de Nancy sont des imageurs Siemens (Emotion Duo et Biograph6), équipés tous deux de cristaux de LSO couplés à un scanner pour la correction d'atténuation et le repérage anatomique (respectivement 2 et 6 détecteurs). Les paramètres techniques d'acquisition et de reconstruction sont détaillés dans le tableau 6.

Les paramètres d'acquisition et de reconstruction spécifiques aux TEP/TDM cérébrales sont détaillés dans la seconde partie du document consacrée à notre étude (paragraphe « matériels et méthodes »)

Tableau 8 :
Paramètres techniques d'acquisition et de reconstruction des examens TEP/TDM.

TEP 1 (Siemens Emotion Duo)

Acquisition TEP	Acquisition CT	Reconstruction TEP	Reconstruction CT
patient non obèse : 180s. /pas patient obèse : 240s. /pas selon la taille: 7 à 8 pas (un pas=18,0cm)	**topogramme** : 30mAs, 130kV, 1024mm **scanner**: 130 kV, 75 à 90mAs selon la corpulence du patient (CAREDOSE activé) Epaisseur 5,4mm Feed/Rot mm Temps de rotation 0,8s	itérative (3 itérations, 8 subsets) Matrice 128x128 FWHM 4,0mm	FBP Kernel B40 incrément 3,4mm Matrice 1024x1024

TEP 2 (Siemens Biograph6)

Acquisition TEP	Acquisition CT	Reconstruction TEP	Reconstruction CT
patient non obèse : 160 s/pas patient obèse : 210 s/pas selon la taille: 6 à 7 pas (un pas=21,6cm)	**topogramme** : 20mAs, 130kV, 1024mm **scanner**: 130kV, 75 à 90mAs selon la corpulence du patient (CAREDOSE 4D activé) Epaisseur de coupe 5mm (acq 6x2mm) Pitch 1,0 tilt 0	itérative (3 itérations, 8 subsets) Matrice 168x168 FWHM 5,0mm	FBP Kernel B19 incrément 3,0mm Matrice 1024x1024

FBP=Filtered Backprojection (rétroprojection filtrée)

2.5.3. *Les précautions pour l'interprétation de l'examen*

La fixation du FDG n'est pas spécifique de la prolifération tumorale. Il est nécessaire de bien connaître la biodistribution normale du traceur afin de ne pas interpréter à tort des hyperfixations « physiologiques » comme un processus tumoral.

Ceci concerne surtout les fixations musculaires, digestives, ou au niveau du tractus urinaire (dues à l'élimination du traceur). Par ailleurs, comme nous l'avons vu précédemment (paragraphe 1.3.2), on peut observer un hypermétabolisme secondaire à des processus inflammatoires ou infectieux. La chirurgie récente et la radiothérapie entraînent par exemple des phénomènes inflammatoires pouvant être responsables d'une hyperfixation de

FDG. Certaines atteintes granulomateuses, comme la sarcoïdose, peuvent elles aussi capter intensément le FDG.

A l'inverse, on peut observer des résultats faussement négatifs en cas de tumeur sidérée par une chimio- ou radiothérapie récente, en cas de tumeurs à faible activité métabolique ou à forte composante nécrotique, ou bien lors de lésions de petite taille, infra-centimétriques (la taille minimale décelable in vivo dépend cependant de l'avidité de la lésion pour le FDG).

Le diabète sucré est susceptible de diminuer la sensibilité de l'examen, en particulier lorsque la glycémie est élevée, ce qui est lié à une compétition entre le glucose endogène et le FDG pour la captation tissulaire. C'est pourquoi la glycémie est toujours mesurée avant l'examen (voir ci-dessus).

L'interprétation d'un examen TEP/TDM nécessite donc une bonne connaissance à la fois des principes physiques théoriques, mais aussi du dossier de chaque patient et des conditions de déroulement de l'examen, ceci afin d'éviter les "pièges" les plus classiques qui ont été décrits précédemment.

2.6. TEP-^{18}F-FDG et épilepsie

La TEP cérébrale au ^{18}F-FDG est reconnue depuis plus de 20 ans comme une excellente technique d'évaluation du métabolisme glucidique régional au sein du parenchyme cérébral [1]

Elle a été ainsi utilisée au fil des années dans l'exploration non invasive de diverses affections neurologiques cérébrales telles que les MCI (Mild Cognitive Impairment) et la maladie d'Alzheimer, les syndromes parkinsoniens et les affections psychiatriques (schizophrénie, dépression...), certaines études ayant aussi évalué la réponse à des traitements médicamenteux.

Dans le cadre du bilan des épilepsies symptomatiques pharmaco-résistantes, la TEP cérébrale au ^{18}F-FDG est devenue un outil précieux pour aider à localiser le foyer épileptogène et mieux comprendre la physiopathologie des différentes formes d'épilepsie.

D'autres traceurs, tels que le ^{11}C-Flumazenil, pourraient être aussi intéressants dans cette indication, mais ils restent encore dans le domaine de la recherche clinique.

En tant qu'analogue du glucose, le ^{18}F-FDG est un traceur explorant indirectement l'activité neuronale et il permet même une quantification absolue du métabolisme glucidique cérébral quand l'étude de sa distribution est couplée à la réalisation de prélèvements artériels (idéalement) ou veineux.

La TEP, réalisée en phase inter-critique chez les patients avec épilepsie partielle temporale, a une sensibilité de 70 à 85% [40-41, 67] dans la détection du foyer hypométabolique de localisation temporale bien latéralisé. La TEP est même capable, avec une valeur prédictive positive moindre (44-71%)[18, 67-68], d'individualiser un foyer hypométabolique temporal chez les des patients porteurs d'une épilepsie temporale sans anomalie discernable à l'IRM.

De nombreuses études ont montré que la mise en évidence d'un foyer hypométabolique temporal en TEP-FDG inter-ictale est un facteur pronostique favorable dans le succès de la chirurgie [11, 43, 69-71]. De plus, l'étendue et la sévérité de l'hypométabolisme temporal semblent intimement corrélées à un résultat favorable de la chirurgie [18, 71]. Une méta-analyse assez récente de Willmann et al.[67] a confirmé la valeur pronostique favorable avant chirurgie de la mise en évidence d'un foyer hypométabolique temporal bien latéralisé en TEP-^{18}F-FDG. Par contre, la valeur diagnostique et le rapport coût/efficacité de la TEP-^{18}F-FDG y restent débattus comparativement aux autres méthodes diagnostiques (EEG et IRM en particulier).

Très souvent, les foyers hypométaboliques sont plus étendus que les lésions morphologiques en IRM (quand elles sont observables) et ces foyers débordent volontiers vers le cortex basal, le pole temporal ou le versant latéral (dans les épilepsies temporales mésiales) voire vers les structures extra-temporales (noyaux gris centraux, lobes frontal ou pariétal et insula) [2, 4, 6, 72]. L'étendue de cet hypométabolisme, pour lequel il est admis qu'il contient le foyer épileptogène, voit son origine largement débattue. L'explication la plus courante est celle d'une visualisation des voies de propagation de la décharge électrique [2] et de zones cérébrales sièges d'un mécanisme d'inhibition régionale protecteur vis-à-vis des crises récidivantes [60, 73].

De même, l'origine de l'hypométabolisme inter-ictal reste largement débattue [6, 74-75] et de multiples hypothèses physiopathologiques sont émises : perte neuronale, dépression postcritique, inhibition régionale reflexe, altération synaptique en activité et/ou nombre...

La grande variabilité de la sévérité et de l'étendue des zones d'hypométabolisme entre les individus reste également difficile à expliquer car probablement multifactorielle [76] (type et étendue des lésions morphologiques, chronologie et répétition des crises, traitement médicamenteux antiépileptique, état neuropsychique...). Par ailleurs, il semble exister une corrélation entre l'extension et le site du foyer épileptogène proprement dit [2]. Par exemple, dans les épilepsies temporales latérales, l'hypométabolisme est assez limité aux régions externes, tandis que dans les épilepsies de la face mésiale, il touche non seulement la face interne du lobe temporal, mais souvent aussi le pole temporal et de façon plus inconstante sa face externe.

Outre le rôle d'aide à la localisation du foyer épileptogène, en particulier dans les cas difficiles [8], la TEP au ^{18}F-FDG donne des informations pronostiques intéressantes. En particulier, l'intensité de l'hypométabolisme et son étendue seraient des critères

pronostiques indépendants quant au succès de la chirurgie [4, 77]. Il existe en outre des situations documentées d'hypométabolisme bitemporal et qui sont reconnus comme étant d'évolution favorable après la chirurgie [19]. La TEP-^{18}F-FDG a également été étudiée pour évaluer les répercussions fonctionnelles des interventions chirurgicales sur le lobe temporal. Des travaux ont ainsi montré que les amygdalo-hippocampectomies sélectives entraînaient une diminution du métabolisme dans des régions non réséquées, comme le pôle temporal [78]. De tels hypométabolismes après chirurgie semblent refléter des lésions de désafférentation qui ne semblent être que peu ou pas réversibles [79].

La place de la TEP-^{18}F-FDG dans les épilepsies extra-temporales est, quant à elle, moins bien définie. Sa sensibilité semble moindre que dans les épilepsies temporales (aux alentours de 50 à 60%)[22], mais elle pourrait être, semble-t-il, meilleure que celle des autres modes d'exploration non invasive disponibles [42]

3. Méthodes d'analyse quantitative de la TEP cérébrale au ^{18}F-FDG

3.1. Statistical Parametric Mapping (SPM)

SPM est un logiciel permettant de réaliser des tests statistiques paramétriques afin de comparer quantitativement un élément à un groupe d'éléments ou deux groupes d'éléments. En pratique l'utilisation de SPM permet des comparaisons pour chaque voxel d'une image cérébrale (voxel par voxel) du signal enregistré (activité du ^{18}F-FDG) :

1) entre un individu et un groupe d'individus (un patient et un groupe témoin le plus souvent)

2) entre deux groupes d'individus (deux groupes de patients, ou bien un groupe de patients et un groupe témoin par exemple)

3) dans un même groupe mais dans deux situations différentes (analyses appariées)

Ceci implique un prétraitement avec une « déformation » des images, de manière à ce que chaque voxel corresponde à la même région anatomique chez tous les sujets étudiés.

La chaîne de traitement par SPM (résumée dans la figure 12) comporte plusieurs étapes, automatisables et reproductibles, nécessitant environ 15min pour sa réalisation. La comparaison d'un sujet par rapport à une base de données d'images cérébrales normales s'effectue en trois étapes : le prétraitement, le traitement et l'affichage des résultats. Le schéma détaillé de ces différentes étapes est illustré dans la Figure 12::

- Avant de débuter tout traitement des images de TEP, les images initiales doivent contenir des volumes convenablement orientés afin de ne pas rencontrer de difficultés lors de l'étape ultérieure de normalisation.
  Chez les patients épileptiques, cette étape implique que l'image TEP (qui est nativement un volume) soit réorientée selon l'axe CA-CP en incidence sagittale (commissure antérieure – commissure postérieure) et que les coupes frontales et axiales soient elles aussi bien orientées. Pour cela, nous avons choisi de réorienter manuellement les images sur une console de traitement e-soft Leonardo (Siemens). Cette phase de réorientation intègre un masque dans les trois dimensions de l'espace afin de s'affranchir des foyers hypermétaboliques extra-cérébraux et des artefacts observés au niveau des bords de champs.
- La phase de prétraitement débute par la conversion des fichiers DICOM (Digital imaging and communications in medicine) contenant le volume TEP réorienté et masqué au format NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative), qui est le format de fichiers utilisé par SPM5.

Ensuite, il est nécessaire de vérifier que les volumes sont bien orientés selon la convention radiologique (la droite du cerveau se trouve à gauche sur les coupes frontales et axiales), car la phase de conversion au format NIfTI peut entraîner une inversion droite-gauche selon le logiciel utilisé.

Le volume est ensuite normalisé dans un référentiel anatomique commun afin de pouvoir effectuer des études de groupes par la suite (le nom de l'image normalisée est alors préfixé par « w »). Cette normalisation spatiale a pour but de déformer chaque volume TEP sur un modèle anatomique commun (« *template* ») afin que chaque voxel représente la même région, quelque soit le patient ou sujet analysé. Ceci constitue un préalable indispensable pour que l'on puisse ensuite faire des comparaisons voxel par voxel. Cette normalisation spatiale comporte deux étapes successives :

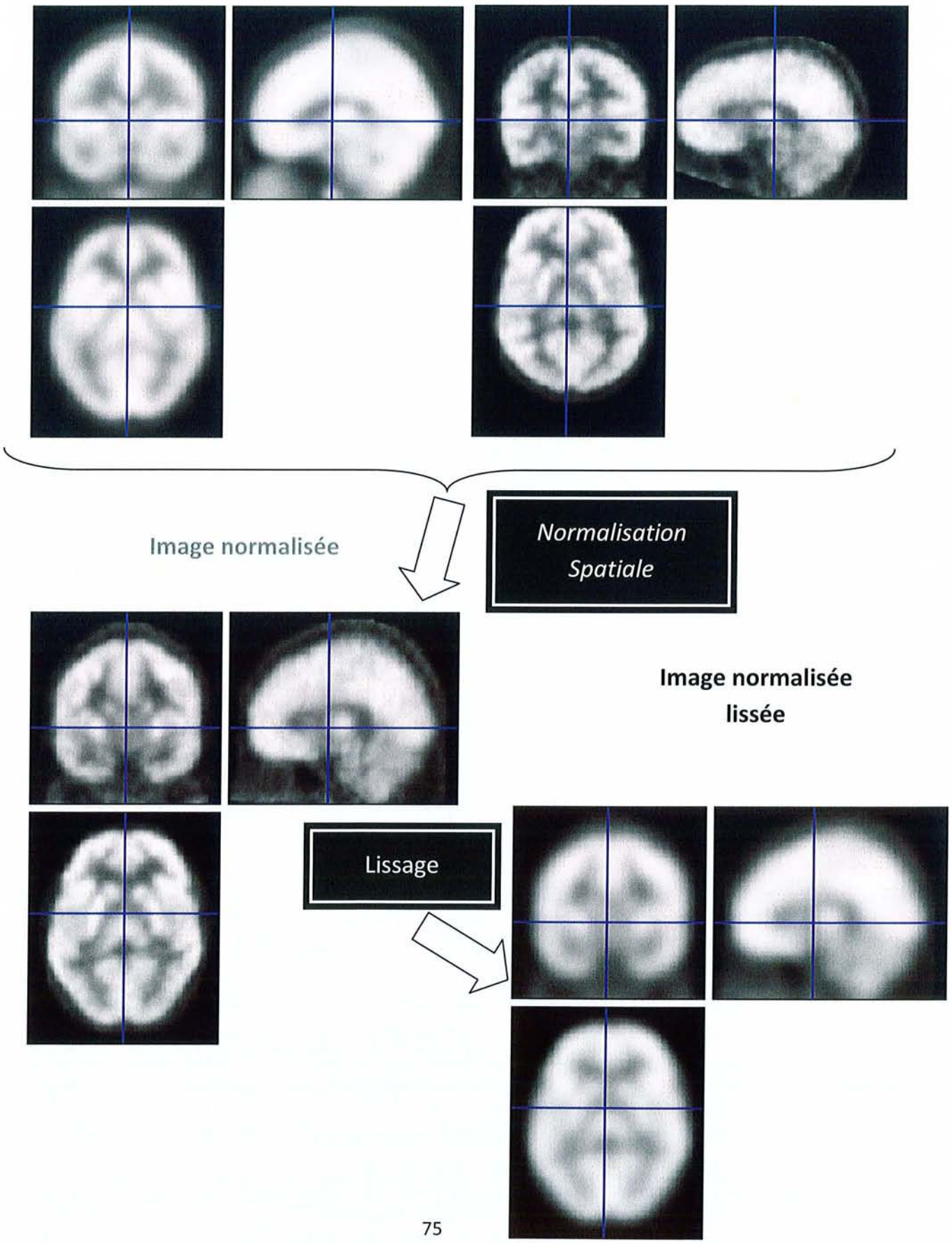
- Une première étape de **transformations affines,** avec des rotations, translations, cisaillements et zooms qui sont calculés afin de minimiser la différence entre le *template* et l'image à normaliser (somme des carrés des différences voxel à voxel).
- Une deuxième étape de **transformations non linéaires** avec cette fois des transformations nettement plus complexes. Ces transformations sont appliquées pour minimiser la somme des carrés des différences voxel à voxel et utilisent des fonctions de transformées en cosinus discrètes dans les 3 dimensions. Les détails mathématiques de ces transformations sont décrits dans le paragraphe 2.2 des annexes.

Le volume normalisé est alors lissé (le nom de l'image normalisée lissée est alors préfixé par « sw ») à l'aide d'un filtre gaussien afin d'améliorer le rapport signal/bruit. Ces différentes étapes de prétraitement des images sont illustrées en Figure 12.

- La phase de traitement peut alors commencer. Le volume lissé obtenu lors de l'étape de prétraitement va pouvoir être comparé aux volumes normalisés et lissés de la base de données de référence, afin de générer les contrastes d'hypométobolisme ou d'hypermétabolisme. Après définitions d'un seuil statistique p (à partir duquel la différence de signal des voxels est considérée comme significative) et d'une taille des clusters k (nombre de voxels contigus anormaux définissant un foyer significatif), un test statistique d'ANCOVA (une analyse de covariance) est réalisé.
- La dernière phase permet d'obtenir et visualiser les résultats. Le logiciel SPM permet d'afficher les zones d'hypométabolisme ou d'hypermétabolisme en surimpression sur un *template* d'image IRM, un schéma de l'anatomie d'un cerveau modélisé en trois dimensions ou sur un *template* d'image TEP. Il sera aussi possible d'obtenir un tableau numérique de résultats des tests statistiques, ainsi que des planches des coupes axiales, sagittales ou frontales représentant les foyers anormaux. Les résultats du test de Student peuvent également être enregistrés sous la forme d'une image au format NIfTI, qui contient la carte des T-scores. Par un seuillage de cette image, on peut alors

rétrospectivement faire varier l'affichage des zones pathologiques détectées, en fonction du seuil de significativité statistique. L'affichage des résultats avec SPM est illustré en Figure 14:.

Figure 12:
Etapes de prétraitement des images avec SPM



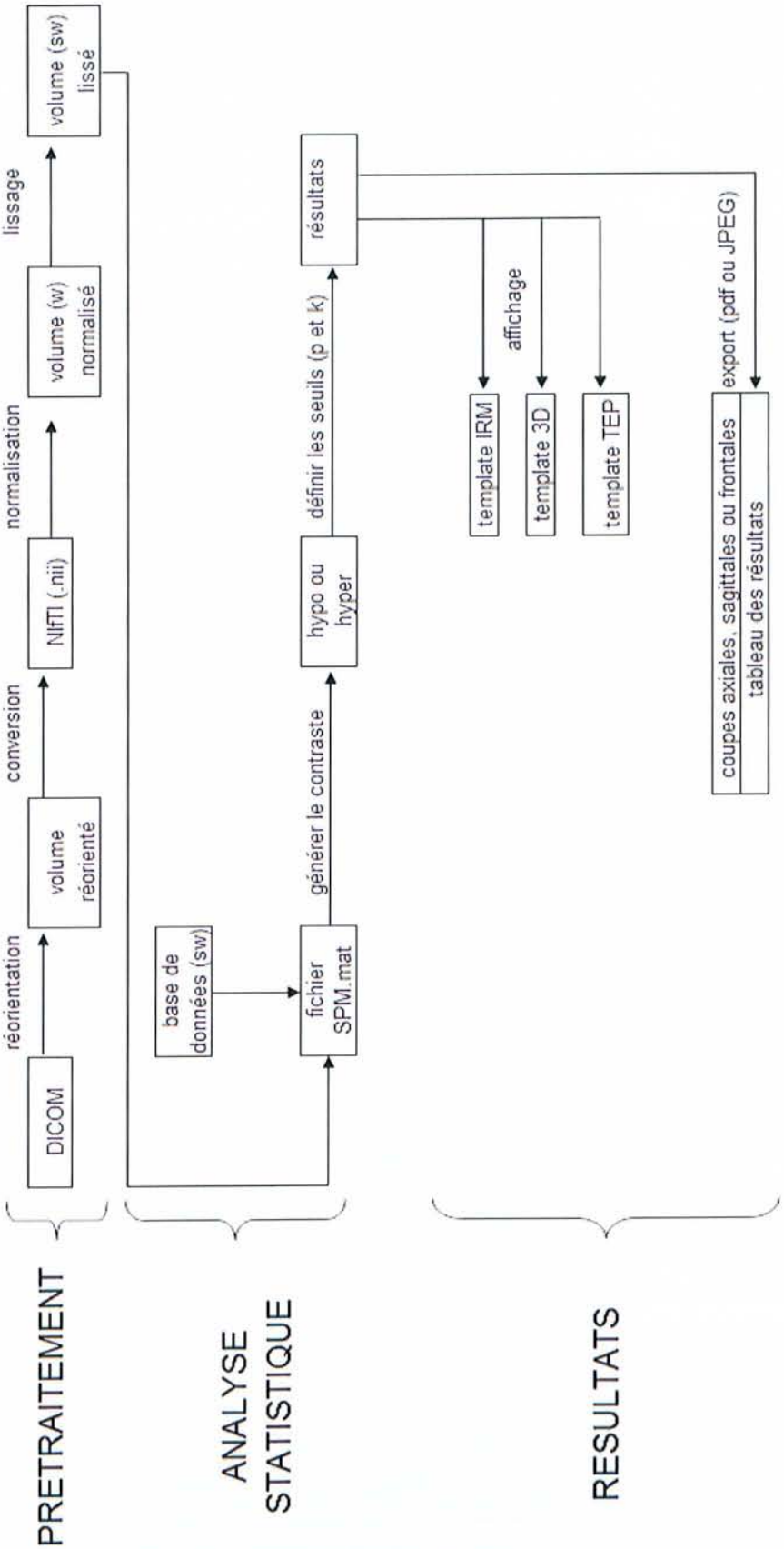
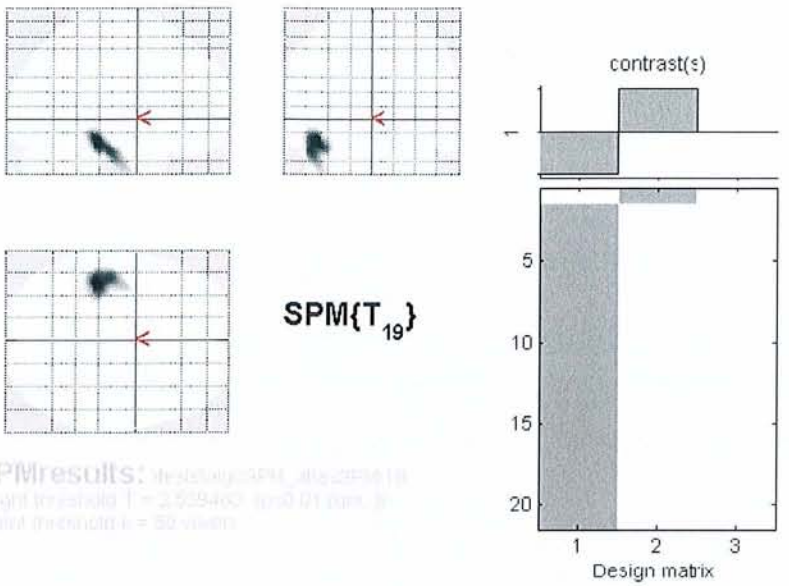


Figure 13 :
Ensemble de la chaîne de traitement et d'analyse des images mise en œuvre avec SPM5



Statistics: ***p-values adjusted for search volume***

cluster-level			voxel-level					mm mm mm
$p_{corrected}$	k_E	$p_{uncorrected}$	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	T	$(Z_=)$	$p_{uncorrected}$	
0.826	636	0.120	0.769	1.000	4.17	3.4[illegible]	0.000	-44 -30 -16
			0.914	1.000	3.85	3.2[illegible]	0.001	-46 -22 -24

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 2.54, p = 0.010 (1.000) (p<0.01 (u[illegible]egrees of freedom = [1.0, 19.0]
Extent threshold: k = 50 voxels, p = 0.678 (1.000)
Expected voxels per cluster, <k> = 274.400
Expected number of clusters, <c> = 9.84
Expected false discovery rate, <= 1.00
FWHM = 20.3 21.7 21.5 mm mm mm; 10.2 10.8 10.7 (voxels);
Volume: 2192264; 274033 voxels; 217.4 resels
Voxel size: 2.0 2.0 2.0 mm mm mm; (resel = 1181.64 voxels)

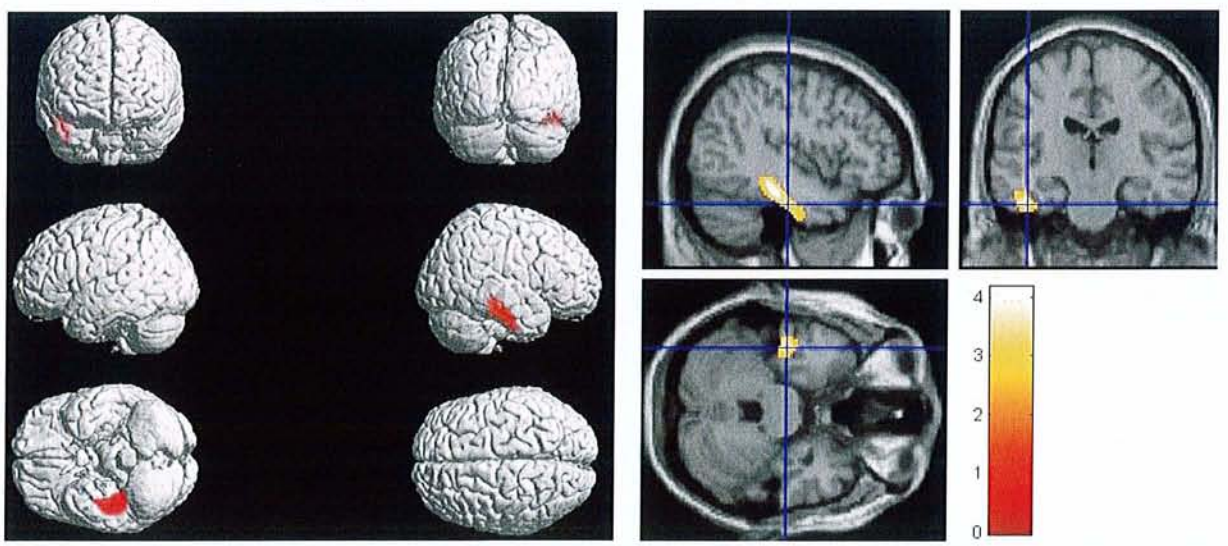


Figure 14:
Visualisation des résultats de SPM chez un patient souffrant d'une épilepsie temporale droite sur sclérose hippocampique. En haut le "glass brain" où les foyers hypométaboliques sont représentés par des tâches grises sur des projections sagittale, frontale et axial. Dans la partie médiane (« statistics ») un tableau rassemble les principales valeurs numériques des foyers significatifs (notamment le nombre de voxels de chaque foyer et le Z score, qui représente le degré de significativité statistique). En bas à gauche la visualisation du foyer en orange, en surimpression, sur un modèle anatomique 3D de cerveau. En bas à droite la visualisation sur une image template d'IRM

3.2. La méthode de l'INRIA et les principales différences avec SPM

Cette méthode a été développée par un laboratoire de l'Institut National de Recherche en Informatique et Automatique (INRIA) de Nice (G. Malandain et N. Ayache) avec lesquels nous avons collaboré pour cette étude.

Comparativement à la chaîne de traitement SPM, certaines étapes du pré-traitement initial sont identiques (réorientation-masquage, conversion en NIfTI et lissage). Les étapes finales d'analyse statistique et d'affichage des résultats sont aussi identiques entre les 2 méthodes d'analyse. La méthode utilisant l'algorithme de l'INRIA diffère dans la méthode de normalisation spatiale, avec à la fois un algorithme et un *template* tout à fait différents (le *template* étant généré par l'algorithme INRIA lui-même sur la base de la population étudiée) Le principe de l'algorithme de normalisation spatiale de l'INRIA et la façon dont il génère un *template* à partir du groupe de patients étudié sont développés plus en détails en annexe (paragraphes 2.2 et 2.3).

Très succinctement, l'algorithme INRIA diffère du traitement standard par SPM sur deux points :

1) La création d'un *template* TEP à partir de la population étudiée, en lieu et place d'un *template* TEP arbitraire fourni avec la suite logicielle SPM, ce qui permet d'avoir un référentiel en accord avec les caractéristiques des images analysées (résolution spatiale, rapport signal/bruit...).

2) La normalisation spatiale est basée sur une approche non plus globale comme le fait SPM mais par petits « blocs » de voxels. Ce principe oblige à une gestion locale des zones anormales, ce qui nous a semblé être un avantage par rapport à SPM.

   En effet, comme nous l'avons vu précédemment, cette étape de normalisation avec « déformation » des images de TEP cérébrale se fait en minimisant la différence entre l'image TEP analysée et l'image de référence du « *template* ». Ceci peut poser des problèmes lorsqu'il existe des zones non présentes dans le *template*, comme des foyers extra-cérébraux de la sphère ORL, ou des zones cérébrales très anormales (zones d'hypo ou d'hypermétabolisme étendues). Dans ce cas, le logiciel SPM, comme d'ailleurs celui de l'INRIA, ne vont pas permettre de répartir précisément les zones anormales sur les voxels anatomiques correspondants du *template* (l'intensité du signal étant trop différente entre les voxels anormaux de l'image traitée et ceux du *template*). Il s'ensuit donc une erreur de répartition de ce signal anormal pour les deux méthodes, mais avec le logiciel de l'INRIA, cette erreur est restreinte aux « petits blocs » de voxels couvrant l'anomalie, alors que pour SPM, elle pourra être plus étendue, expliquant alors les déformations aberrantes parfois observées. (*Figure 1* et *Figure 2*)

Etude

1. Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer une nouvelle méthode de normalisation spatiale des examens cérébraux TEP-^{18}F-FDG qui est développée par un laboratoire de l'INRIA de Nice (G. Malandain et N. Ayache) et qui pourrait être en mesure de pallier deux principaux inconvénients de la méthode SPM de référence :

- limiter les possibilités de déformations anormales des images (*Figure 1* et *Figure 2*), ce qui pourrait être lié à une gestion locale de la normalisation spatiale, par blocs de 5 à 7 voxels (cf. texte en p. précédente).
- utiliser un *template* adapté aux conditions locales d'examen, en générant un *template* à partir de la population analysée elle-même.

En pratique, nous avons comparé cette méthode de normalisation de l'INRIA à celle proposée par SPM dans une population de patients présentant une épilepsie temporale pharmaco-résistante bien caractérisée. Cette comparaison a aussi été réalisée dans une population témoin de référence, pour apprécier la spécificité des anomalies observées.

2. Matériels et méthodes

Dans cette étude, nous avons utilisé trois groupes de patients et deux groupes de témoins.

2.1. Sélection des patients

Un groupe de patient et un groupe de témoins ont été constitués rétrospectivement et un groupe témoin a été constitué prospectivement.

Un groupe de patients a été sélectionné rétrospectivement à partir de ceux ayant eu un examen de TEP cérébrale au ^{18}F-FDG et qui étaient adressés par le département de Neurologie du CHU de Nancy. La population étudiée était limitée aux patients présentant une épilepsie temporale pharmaco-résistante, bien définie et bien latéralisée sur un faisceau de données électro-cliniques et paracliniques (IRM, clinique, EEG percritique et intercritique, SPECT de perfusion per-critique...). Nous avons exclu les patients pour lesquels le degré de certitude sur le diagnostic d'épilepsie temporale et sur le lobe temporal incriminé (gauche ou droit) était insuffisant. Pour cela, nous n'avons retenu que les patients ayant été traités chirurgicalement avec une évolution favorable (disparition des crises, classification IA de Engel), ainsi que ceux non encore opérés mais présentant à la fois des anomalies IRM et des données cliniques et d'EEG cohérentes avec le diagnostic d'épilepsie provenant d'un lobe temporal clairement identifié.

2.2. Sujets témoins

Pour débuter notre étude, nous n'avions à notre disposition aucune population témoin de référence. C'est pourquoi nous avons utilisé une population de référence comprenant 20 sujets et qui avait été constituée dans le service de Médecine Nucléaire de l'Hôpital de la Timone à Marseille avec une caméra TEP G.E, dont les propriétés sont très proches de celles de nos caméras TEP Siemens et avec un protocole d'acquisition et de traitement d'image qui était lui aussi très proche. Il s'agissait de patients adressés en médecine nucléaire pour un examen TEP corps entier et pour lesquels l'anamnèse, l'examen clinique et l'analyse des examens TEP/TDM n'ont retrouvé aucun élément en faveur d'une atteinte neurologique ancienne ou évolutive. Chez ces patients, un enregistrement TEP/TDM a alors été programmé avant l'enregistrement corps entier.

Parallèlement, il a été initié le recrutement d'une deuxième population témoin, à partir de ceux adressés dans notre service pour un examen TEP-^{18}F-FDG corps entier, afin de disposer d'examens cérébraux normaux issus des enregistrements effectués avec nos caméras. Treize patients avaient été recrutés au moment de la rédaction de l'étude via le service d'Hématologie clinique du CHU de Nancy. Ces patients répondaient aux critères suivants :

- ils avaient un lymphome considéré comme étant possiblement en rémission complète ou dans une forme chronique peu invalidante,
- ils n'avaient pas eu de chimiothérapie parentérale ou de traitement glucocorticoïde depuis au moins un mois,
- ils n'avaient pas d'altération de l'état général.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- affection neuro-dégénérative connue, maladie générale ou troubles psychiques majeurs pouvant interférer avec le fonctionnement cognitif,
- antécédents de pathologie cérébrale,
- patient n'ayant pas eu au moins quatre années d'éducation formelle,
- traitement anxiolytique ou antidépresseur,
- refus de participation à l'étude ou patient incapable de donner un consentement éclairé (tutelle, curatelle).

Ces patients ont aussi eu un examen clinique avec des tests neuropsychologiques le jour de l'examen TEP et les critères de sélection finale étaient les suivants :

- absence d'anomalie à l'examen neurologique,
- tests neuropsychologiques normaux ou subnormaux (Mini Mental Test>27 pour un niveau d'éducation équivalent au certificat d'étude ou niveau collège, une BREF (Batterie Rapide d'Efficience Frontale) <15, sans syndrome dépressif majeur selon les critères du DSM-IV-R, avec une MADRS (*Montgomery and Asberg Depression Rating Scale*) <15),
- absence d'anomalie cérébrale patente sur la TEP ou la TDM.

L'inclusion de chaque sujet témoin a été précédée d'un recueil écrit de son consentement éclairé.

2.3. Conditions de réalisation de l'examen TEP/TDM

Les patients épileptiques étaient tous à jeun depuis plus de 6h et n'avaient pas présenté de crise dans les 24h précédentes. Tous les examens ont été menés sans interruption du traitement antiépileptique habituel. Après pose d'une perfusion de sérum salé isotonique, les patients ont été placés au repos sensoriel, dans une pièce au calme avec lumière tamisée pendant au moins 20 minutes. Tous ont reçu ensuite une dose fixe de 110MBq de ^{18}F-FDG par voie intraveineuse, injection suivie d'une nouvelle période de repos sensoriel de 30 mn avant de procéder à l'exploration.

Les patients ont tous bénéficié de la réalisation d'une TEP/TDM au ^{18}F-FDG sur l'un de nos deux imageurs hybrides Siemens (Emotion Duo ou Biograph6). Les patients étaient positionnés en décubitus dorsal avec les bras le long du corps et leurs têtes étaient installées dans une têtière. L'examen débutait par une acquisition tomodensitométrique, utilisée pour la correction d'atténuation. Les paramètres d'acquisition étaient les suivants : tension 130kV, intensité de 130 à 180 mAs (CAREDOSE activé), coupes de 2 à 3 mm d'épaisseur, feed rot de 3mm, reconstruction par rétroprojection filtrée avec incrément de 1,5 à 2,0 mm.

L'acquisition TDM était suivie de l'acquisition TEP avec un pas unique centré sur le cerveau de 15 minutes, quelque soit l'imageur. Les paramètres de reconstruction des TEP étaient les suivants : matrice 256x256, reconstruction itérative avec 8 itérations et 8 subsets et filtre gaussien avec une valeur de FWHM (Full Width at Half Maximum) à 2,0mm.

Les patients témoins ont eu la même procédure en dehors du fait : 1) que l'activité injectée était plus élevée, correspondant à l'activité recommandée pour les acquisitions TEP corps entier (4,0 à 5,5 MBq/kg) et 2) le temps d'enregistrement des images était réduit à 10 mn et retardé d'un délai de 40 mn suivant l'injection, de manière à pouvoir ensuite débuter l'enregistrement corps entier (classiquement réalisé 50 à 60 mn après l'injection)

2.4. Prétraitement des images avec le logiciel SPM et le logiciel de l'INRIA

2.4.1. *SPM*

Les images TEP ont été analysées en utilisant SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK)[13] via Matlab® 7.5 (MathWorks Inc.,

Sherborn, MA) dans sa version Windows®. Nous nous sommes efforcés de réaliser une analyse par SPM la plus conventionnelle possible, en utilisant des paramètres habituellement retrouvés dans les diverses publications internationales portant sur TEP, épilepsie et SPM [2, 7, 15-16, 19-20, 60, 77, 79-89].

Avant analyse statistique, toutes les images ont subi une normalisation spatiale basée sur un *template* TEP standard qui est fourni par SPM afin de servir de référence anatomique (MNI *template*, Montréal Neurological Institute, Mc Gill University, Canada).

Les images normalisées ont été ensuite lissées par convolution, en utilisant un filtre gaussien isotrope (FWHM=12mm) afin d'augmenter le rapport signal/bruit et pour aussi réduire les variations interindividuelles du signal. Il a été ensuite réalisé une normalisation globale de l'activité enregistrée, l'activité de chaque voxel étant exprimée en fonction de la moyenne de l'activité cérébrale totale.

2.4.2. *INRIA*

La chaine de traitement des images via l'algorithme INRIA différait de la chaine de traitement avec SPM (exposée dans la *Figure 13*) essentiellement au niveau de l'étape de normalisation, qui est effectuée par le biais d'algorithmes originaux dont les principes mathématiques ont été détaillés en annexe. La grande originalité du principe de l'algorithme de normalisation développé par l'INRIA était son approche non pas globale comme dans celui de SPM mais par blocs. En effet, en lieu et place d'une normalisation globale de l'ensemble du volume TEP sur le *template*, l'algorithme de l'INRIA utilisait une approche de normalisation par blocs de 5 à 7 voxels. Comme vu précédemment, dans notre expérience, cette approche de normalisation par blocs minimisait grandement les déformations aberrantes d'images.

L'algorithme de l'INRIA avait également la particularité supplémentaire de générer un *template* TEP basé sur les TEP de la population étudiée. Ce *template*, par opposition au *template* TEP fourni par SPM, était de facto adapté aux conditions locales de réalisation de l'examen, que ce soit au niveau de l'isotope ou de l'imageur utilisé mais aussi de la dose de ^{18}F-FDG injectée ou des conditions de préparation du patient avant l'examen (durée du repos neurosensoriel, durée entre l'injection et la réalisation du TEP etc.). En pratique le *template* que nous avons généré via l'algorithme de l'INRIA a été extrait à partir d'un groupe de 92 TEP-^{18}F-FDG cérébrales : 72 ont été réalisées dans notre service dans des indications de bilan d'épilepsies, incluant donc les patients de notre série, et 20 correspondaient à la population de patients témoins provenant de Marseille.

2.4.3. *Analyse croisée*

Comme nous l'avons vu, la technique de l'INRIA diffère de celle de SPM, non seulement en raison de l'algorithme de normalisation, mais aussi en raison des caractéristiques du *template* (image de référence anatomique). C'est pourquoi nous avons aussi réalisé une analyse croisée permettant d'évaluer séparément l'apport du *template* INRIA où l'algorithme SPM a été appliqué sur le *template* de l'INRIA.

2.4.4. *Analyse statistique des images par SPM*

Comme nous l'avons déjà vu, cette partie d'analyse statistique finale, qui permet ensuite d'aboutir aux pages de résultats, est identique entre la technique proposée par SPM et par l'INRIA. Cette étape d'analyse statistique finale des images a donc été réalisée avec le logiciel de SPM et donc, sur des images prétraitées de trois manières différentes : 1) association de l'algorithme SPM et du *template* SPM, 2) association de l'algorithme SPM au *template* de l'INRIA et 3) association de l'algorithme INRIA au *template* de l'INRIA.

Dans chacune de ces trois conditions, après normalisation et lissage, les images de chaque patient épileptique, de même que chez chacun des 13 patients du groupe témoins nancéens, ont été comparées via des tests statistiques voxel par voxel aux images du groupe de 20 patients témoins du CHU de Marseille. L'objectif était de rechercher des zones significativement hypométaboliques, ces zones étant définies par un nombre minimal k de 50 voxels (cluster) présentant des valeurs significativement plus faibles que les 20 témoins, avec un seuil de significativité fixé à p=0,01. L'étude de la population épileptique a ici permis de déterminer la sensibilité de la technique pour détecter un hypométabolisme sur les lobes temporaux incriminés. L'étude de la population témoin a permis de déterminer un indice de spécificité : le taux de normalité (pourcentage d'examens normaux dans une population présentant, a priori, une très faible incidence d'anomalie cérébrale, en particulier temporale).

Les résultats ont été analysés sur la page globale proposée par le logiciel SPM (cf. Figure 14:). Ont été recueillis : le nombre total de foyers détectés, ainsi que la présence et la latéralisation des foyers temporaux. Nous avons aussi précisé la taille (en cm^3) de ces foyers temporaux et leur intensité (en fonction du Z score), ainsi que leur classement dans la liste de l'ensemble des foyers cérébraux détectés en fonction de l'intensité (Z score).

2.5. Analyses statistiques des résultats de notre étude et des comparaisons entre les différentes techniques de normalisation spatiale

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne±écart-type et les variables qualitatives, en pourcentages. Les résultats obtenus avec les trois méthodes (algorithme SPM ou INRIA associé au *template* SPM ou INRIA) ont été comparés par des analyses multi-groupes en ANNOVA pour les variables quantitatives ou par des tests du χ^2 pour les variables qualitatives.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des populations étudiées

3.1.1. *Patients étudiés*

Notre population étudiée était constituée de trente patients souffrant d'une épilepsie temporale bien caractérisée répondant aux critères d'inclusion exposés en paragraphe 2.1. Ces trente patients, dont 14 femmes et 16 hommes, étaient âgés de 17 à 78 ans (en moyenne 40,3±12 ans) Les examens TEP de ces patients ont été réalisés de décembre 2004 à avril 2008. Leurs caractéristiques sont exposées dans le ***Tableau 9***:.

L'épilepsie était temporale interne droite dans 15 cas, temporale interne gauche dans 13 cas, bitemporale dans 1 cas et à la fois temporale interne et latérale droite dans un cas. Vingt-et-un patients, dont seulement 3 avaient une IRM normale, ont été ultérieurement opérés avec succès (Classe IA dans la classification d'Engel) au niveau du lobe temporal incriminé.

Tableau 9:

Caractéristiques de la population des patients épileptiques.

Patient	Age	Sexe	Type d'épilepsie temporale	Source du diagnostic de certitude	Résultats post-chirurgicaux	Anomalies IRM
BA-AL	29	F	interne gauche	chirurgie	IA	SH G
BO-CE	22	M	interne gauche	chirurgie	IA	dysplasie pôle temporal G
BR-RA	78	M	bitemporale	EC+IRM+	*	post-traumatique
CU-MA	33	F	interne droite	chirurgie	IA	dysplasie amygdale D
DO-ST	25	F	interne et latérale droite	EC+IRM+	*	SH + dysplasie D
FE-CH	50	M	interne droite	EC+IRM+	*	SH G
FE-LA	33	F	interne gauche	chirurgie	IA	SH G
FU-RA	30	M	interne droite	chirurgie	IA	0
GA-BE	54	F	interne gauche	chirurgie	IA	SH et dyplasie temporale G
GI-BL	49	F	interne gauche	chirurgie	IA	oui (non précisées)
GR-SA	44	F	interne gauche	chirurgie	IA	SH G
HE-MA	44	F	interne gauche	EC+IRM+	*	SH et dyplasie temporale G
KA-IS	45	F	interne droite	chirurgie	IA	0
LA-PA	44	F	interne droite	chirurgie	IA	SH D
LE-AL	50	M	interne gauche	chirurgie	IA	SH G
LO-EM	36	M	interne gauche	chirurgie	IA	SH G
MA-LU	17	M	interne gauche	EC+IRM+	*	SH G
MA-JE	33	M	interne droite	chirurgie	IA	0
MI-CL	43	M	interne droite	EC+IRM+	*	oui (non précisées)
NA-AL	43	M	interne gauche	EC+IRM+	*	SH G
NA-BR	40	M	interne droite	chirurgie	IA	lésion temporale D
PI-FA	47	M	interne gauche	EC+IRM+	*	SH G
PR-CO	46	F	interne droite	chirurgie	IA	SH et dysplasie temporale D
QU-PA	48	M	interne droite	chirurgie	IA	SH D
RA-PA	55	M	interne droite	chirurgie	IA	SH D
RE-SY	44	F	interne gauche	EC+IRM+	*	SH G
RE-VE	32	M	interne droite	chirurgie	IA	SH +dysplasie temporale D
SH-RA	26	F	interne droite	chirurgie	IA	SH +dysplasie temporale D
VI-SY	42	F	interne droite	chirurgie	IA	SH +dysplasie temporale D
WO-LU	28	M	latérale droite	chirurgie	IA	atrophie temporale D

Les résultats post-chirurgicaux correspondent à la classification d'Engel. SH=Sclérose Hippocampique.EC+=tableau électro-clinique très évocateur. IRM+=anomalie IRM potentiellement causale mise en évidence. G=gauche. D=droite.

3.1.2. *Population témoin de Marseille*

La population témoin issue du CHU de la Timone à Marseille était constituée de 20 sujets sans affection neurologique ayant bénéficié d'une TEP-^{18}F-FDG dans le cadre d'un bilan oncologique. Les critères de sélection de ces sujets ont été exposés en paragraphe 2.2. Cette population témoin était constituée de 11 femmes et 9 hommes (32±13 ans)

3.1.3. *Population témoin de Nancy*

Notre population témoin, en cours de constitution, était comprise au moment de la rédaction de notre étude de 13 patients, dont 6 femmes et 7 hommes (58±18 ans). Les critères de sélection de ces témoins sont détaillés plus haut en paragraphe 2.2.

3.2. Comparaison des résultats de normalisation spatiale

Etude de la population patients :

Le tableau 10 résume les résultats des tests statistiques entre chaque sujet de la population avec épilepsie temporale authentifiée et le groupe témoin de Marseille. Les paramètres analysés sont ; 1) le nombre total de foyers détectés par patient, 2) la fréquence avec laquelle un foyer significatif était observé sur le lobe temporal incriminé, ce qui correspond à la sensibilité et 3) la fréquence avec laquelle le foyer le plus significatif chez un patient donné est situé sur le lobe temporal incriminé.

D'autre part, pour les foyers ayant été détectés par chacune des 3 méthodes, nous avons anlysé la significativité (représentée par le Z score) et le volume (en mm^3) de ce foyer temporal.

Tableau 10:
Résultats des analyses réalisées chez les patients du groupe épilepsie temporale (n=30), avec une comparaison entre les 3 méthodes utilisées : algorithme SPM associé au template SPM ou INRIA, et algorithme INRIA associé au template INRIA.

Algorithme Template	SPM SPM	SPM INRIA	INRIA INRIA
Nombre total de foyers détectés / patient	11,1±6,3 †	7,2±5,0 †*	2,4±2,3 *
Un foyer est sur le lobe temporal incriminé	93% † (28/30)	87% (26/30)	73% * (22/30)
Le foyer maximal est sur le lobe temporal incriminé	30% † (9/30)	40% (12/30)	60% * (18/30)
Pour les foyers ayant été détectés sur le lobe temporal incriminé par chacune des 3 méthodes (n=13)			
- importance de la différence à la normale (Z score)	4,4±0,5 †	3,7±0,6 *	3,5±0,8 *
- étendue (mm^3)	783±1701 †	378±891	432±837

*: P<0,05 pour les comparaisons vs. SPM-SPM
†: P<0,05 pour les comparaisons vs. INRIA-INRIA

L'utilisation de SPM (*template* et algorithme, noté « SPM/SPM ») s'avérait significativement plus sensible que la méthode INRIA (notée « INRIA/INRIA ») pour mettre en évidence des anomalies sur le lobe temporal incriminé (93% vs. 73%), Cependant les résultats observés avec SPM semblent moins spécifiques avec la visualisation de beaucoup d'autres foyers dans d'autres régions du cerveau, ce qui n'était pas le cas de la méthode INRIA. Le nombre total de foyers détectés était d'ailleurs nettement plus faible avec la méthode INRIA que la méthode SPM (2±2 vs 11±6).

De plus, la fréquence avec laquelle le lobe temporal incriminé était le siège de l'anomalie la plus étendue était beaucoup plus élevée avec l'algorithme INRIA (60% versus 30% pour SPM/SPM). Ceci est un élément supplémentaire conférant aux résultats obtenus avec l'algorithme INRIA une plus grande clarté pour l'interprétation, comme en attestent les deux exemples présentés en Figures 15 et 16.

Enfin, l'étendue marquée des foyers hypométabolique avec SPM (783±1701 mm^3 en technique SPM/SPM versus seulement 432±837 mm^3 en moyenne avec la méthode INRIA/INRIA) suggère une moindre précision dans la détermination de la localisation précise des anomalies. Le caractère plus volontiers multifocal et étendu des foyers

hypométaboliques obtenus avec SPM peut être une source de gêne majeure pour l'interprétation des résultats.

Les deux exemples en Figures 15 et 16 illustrent les difficultés diagnostiques qui peuvent être rencontrées sur les analyses conventionnelles avec SPM (foyers multiples, diffus et souvent extra-temporaux) tandis que les analyses d'images basées sur l'INRIA apparaissent nettement moins ambivalentes.

Finalement, les résultats observés avec la technique mixte, associant l'algorithme SPM au *template* de l'INRIA, s'avèrent intermédiaires entre les 2 méthodes. Ceci montre qu'une partie non négligeable de la différence entre les 2 méthodes est liée au *template*, indépendamment de l'algorithme utilisé.

Etude de la population patients :

Le tableau 11 représente les résultats des comparaisons entre chaque sujet de notre groupe témoin et le groupe témoin de Marseille. Les paramètres analysés sont : le nombre total de foyers détectés par patient, le pourcentage de patients sans foyer temporal (taux de normalité), et le pourcentage de lobes temporaux sans foyer.

Tableau 11 :
Résultats des analyses statistiques du groupe « base normale » (13 patients) versus groupe « témoins sains » (20 individus) avec les différents algorithmes et templates.

Algorithme Template	SPM SPM	SPM INRIA	INRIA INRIA
Nombre total de foyers détectés / patient	2,4±3,4	0,9±1,1	1,1±1,3
Absence de foyer sur les lobes temporaux (/patient)	69% (9/13)	92% (12/13)	85% (11/13)
Lobe temporaux normaux (/ lobe temporal)	85% (22/26)	96% (25/26)	93% (24/26)

*: P<0,05 pour les comparaisons vs. SPM-SPM
†: P<0,05 pour les comparaisons vs. INRIA-INRIA

Les résultats préliminaires intéressant les sujets de la base normale en cours de constitution ont permis d'objectiver que l'algorithme SPM individualisait plus d'anomalies chez ces sujets que la méthode INRIA (2,4±3,4 vs 1,1±1,3) bien que la différence ne soit pas significative.

A noter que le taux de normalité (pourcentage de patients sans foyer sur un lobe temporal) était plus élevé avec la méthode de l'INRIA (85%) qu'avec la méthode SPM (seulement 69%), mais la différence n'était pas, là encore, significative.

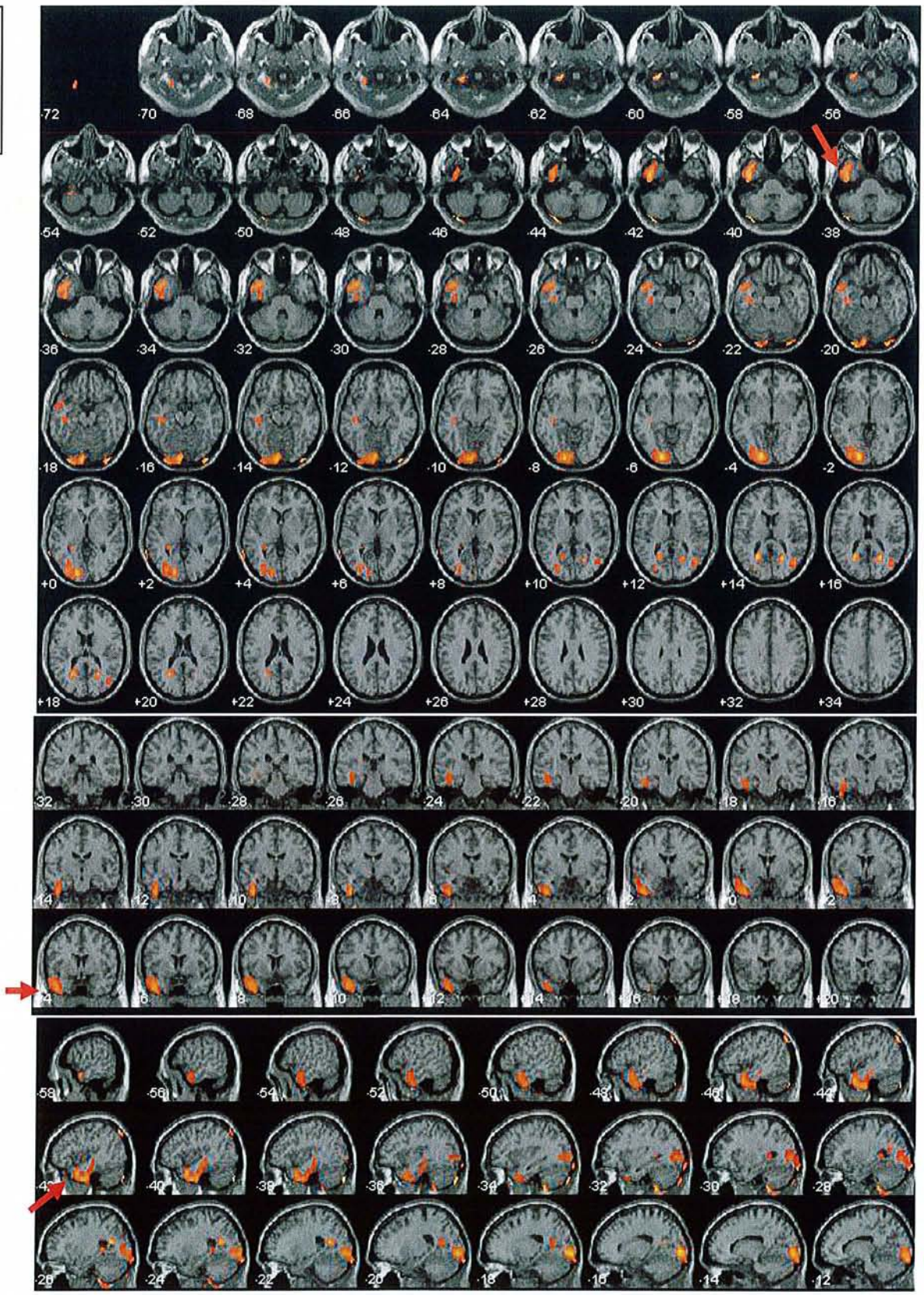
Ainsi, ces comparaisons, bien que non significatives, montrent un plus fort taux de normalité avec la méthode de l'INRIA, ce qui confirme la tendance à une meilleure spécificité déjà observée dans la population « patients épileptiques ».

Enfin, l'utilisation combinée de l'algorithme SPM avec le *template* INRIA donne elle aussi de très forts taux de normalité, équivalents et même un peu supérieurs à ceux observés avec la technique de l'INRIA.

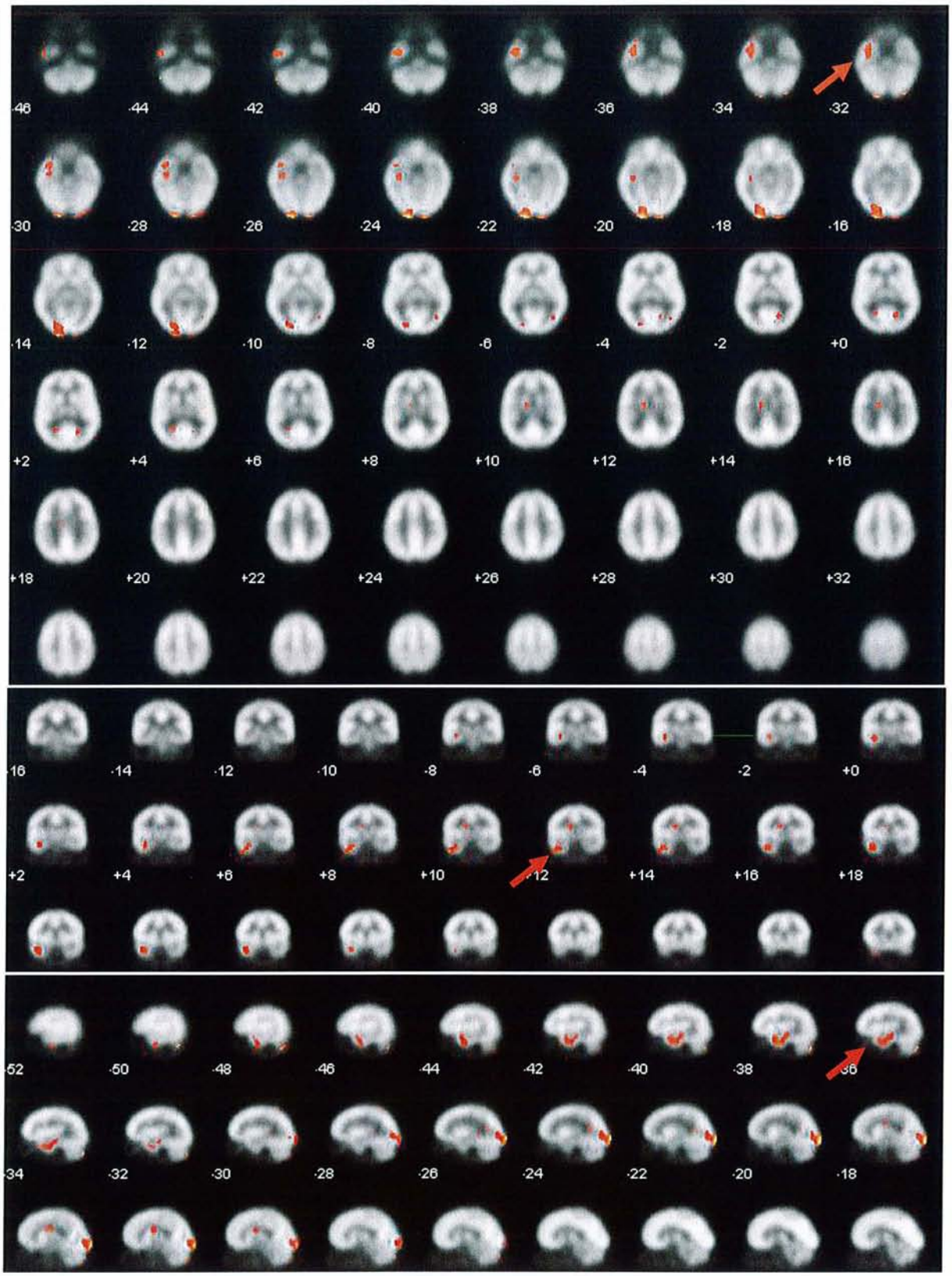
Quatre exemples détaillés de patients dans les pages suivantes illustrent les performances différentes des méthodes SPM/SPM, SPM/INRIA et INRIA/INRIA. A noter que, en raison de limitations logicielles, les résultats ne peuvent être visualisés en conjonction avec un *template* IRM qu'avec la méthode SPM/SPM tandis que les résultats de la méthode SPM/INRIA sont visualisés sur un *template* TEP SPM et que ceux de la méthode INRIA/INRIA sont visualisés sur le *template* TEP INRIA.

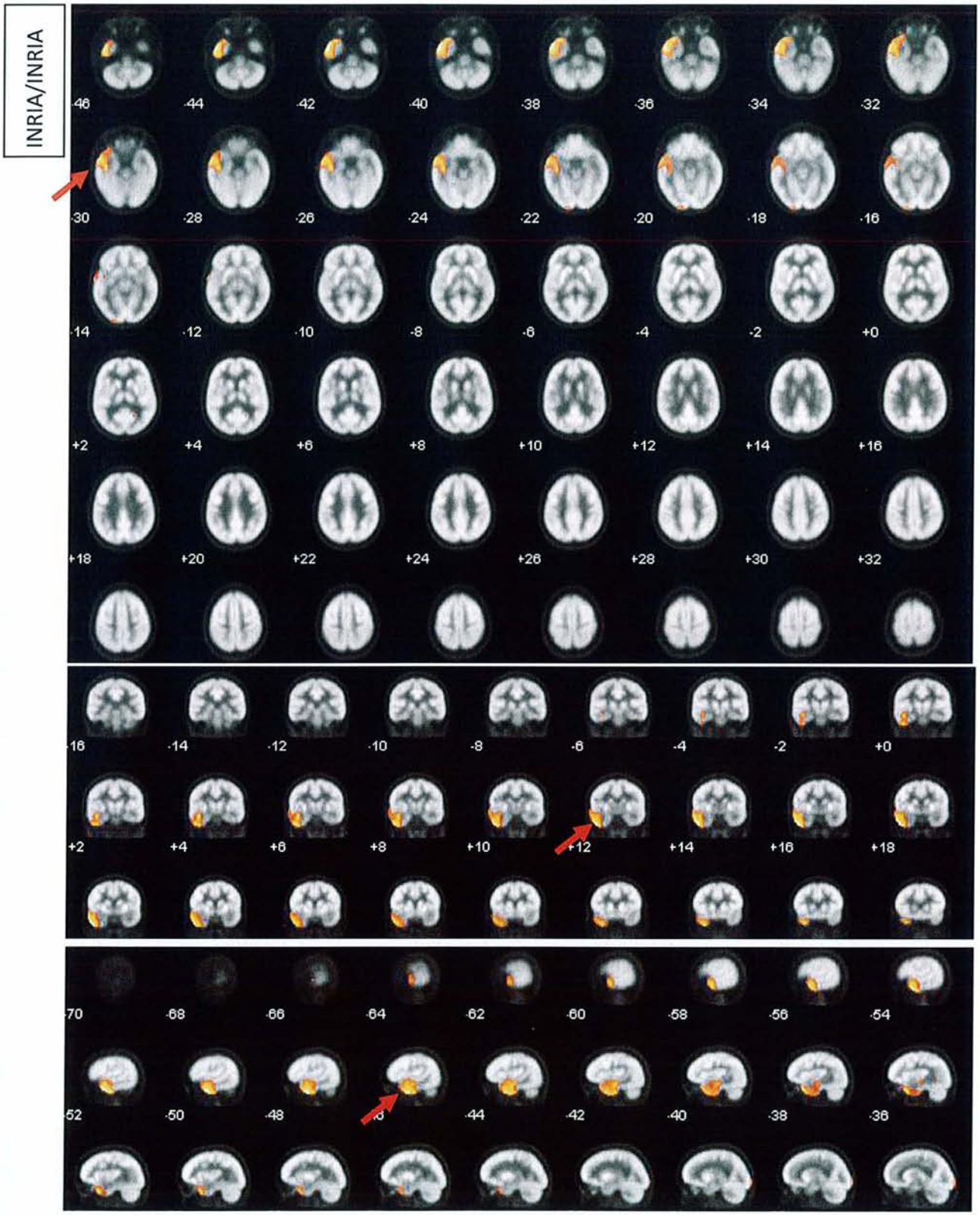
Figure 15 : *Exemple de TEP difficile à interpréter avec SPM (foyers multiples et notamment foyers temporaux bilatéraux) et nettement plus franc avec l'algorithme INRIA (patient avec TLE droite sur lésion de nature indéterminée à l'IRM).*

SPM/SPM

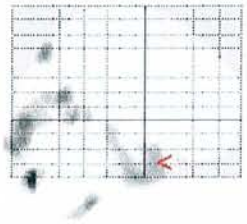


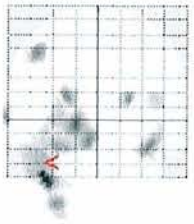
SPM/INRIA

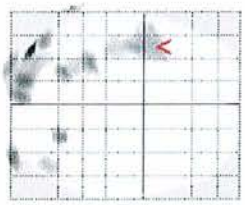

-46 -44 -42 -40 -38 -36 -34 -32
-30 -28 -26 -24 -22 -20 -18 -16
-14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 +0
+2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16
+18 +20 +22 +24 +26 +28 +30 +32
16 -14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 +0
+2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16 +18
-52 -50 -48 -46 -44 -42 -40 -38 -36
-34 -32 -30 -28 -26 -24 -22 -20 -18


INRIA/INRIA
-46
-44
-42
-40
-38
-36
-34
-32
-30
-28
-26
-24
-22
-20
-18
-16
-14
-12
-10
-8
-6
-4
-2
+0
+2
+4
+6
+8
+10
+12
+14
+16
+18
+20
+22
+24
+26
+28
+30
+32
-16
-14
-12
-10
-8
-6
-4
-2
+0
+2
+4
+6
+8
+10
+12
+14
+16
+18
-70
-68
-66
-64
-62
-60
-58
-56
-54
-52
-50
-48
-44
-42
-40
-38
-36

SPM/SPM

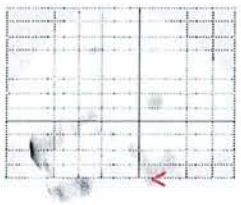


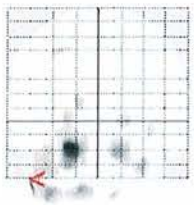


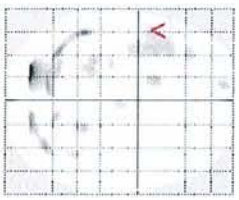


$SPM\{T_{19}\}$

SPM/INRIA

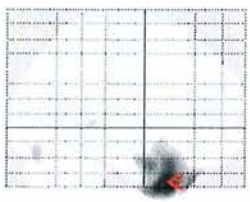


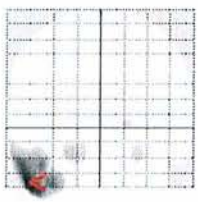


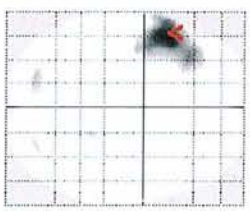


$SPM\{T_{19}\}$

INRIA/INRIA



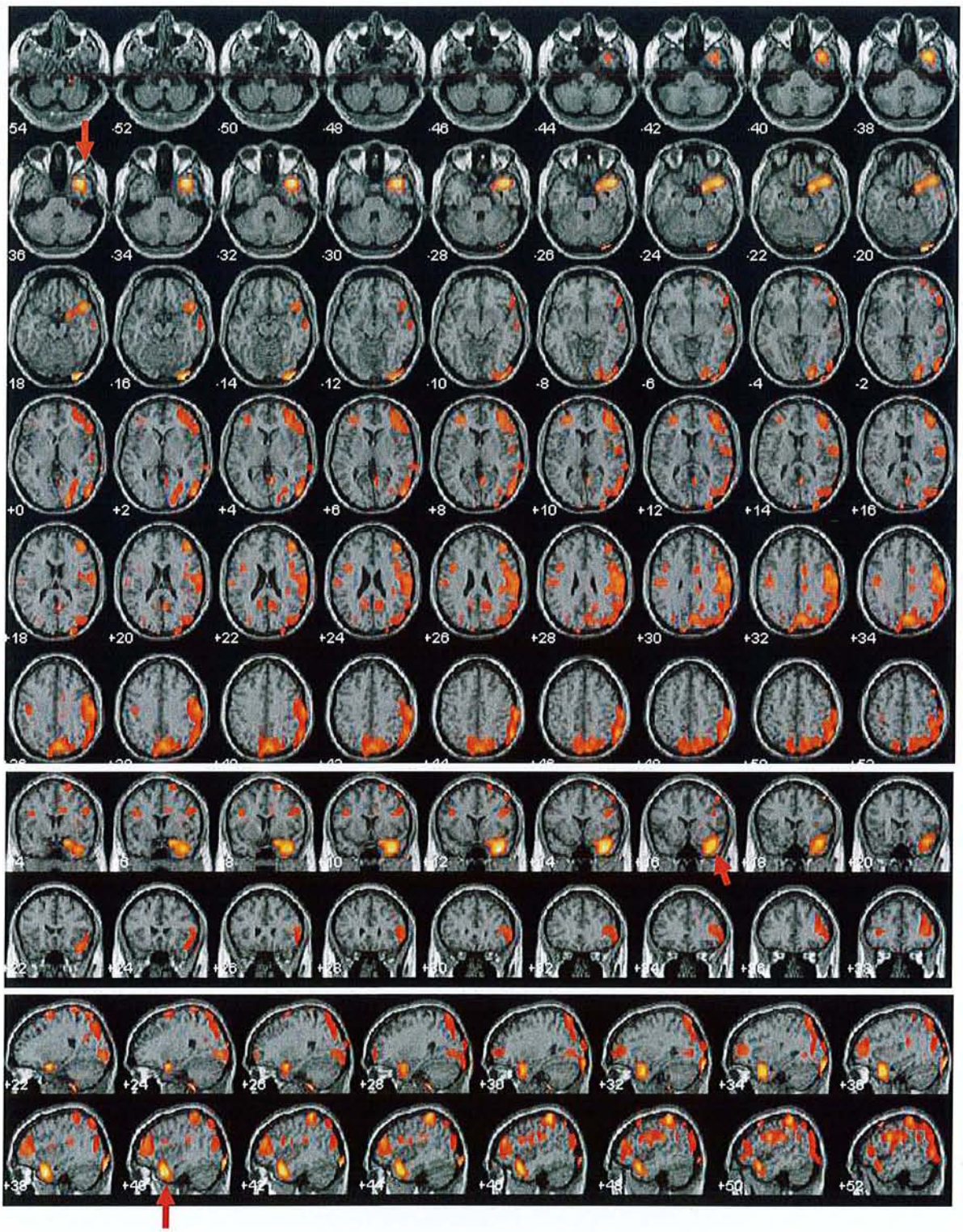




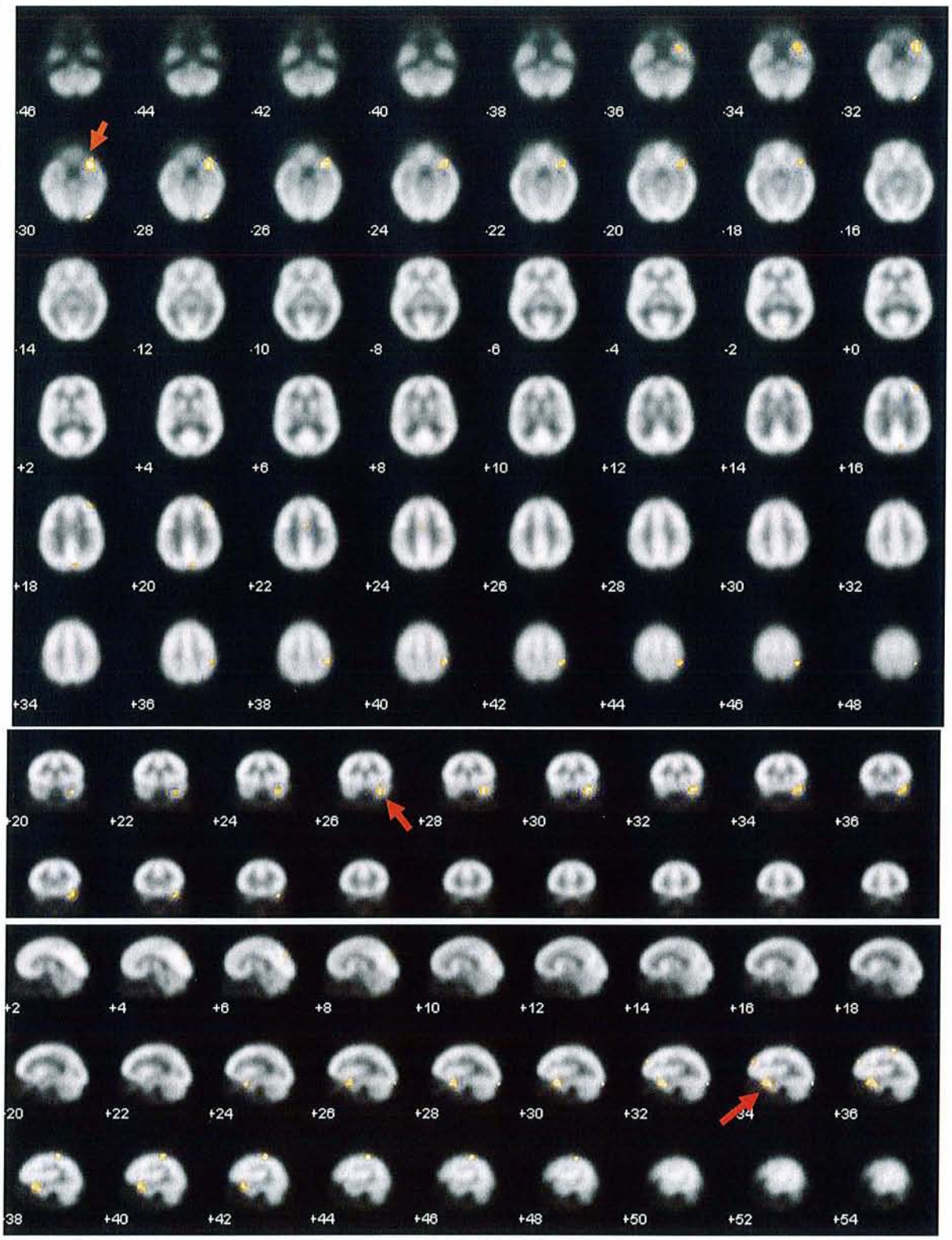
$SPM\{T_{19}\}$

Figure 16: Deuxième exemple de patient illustrant cette fois-ci une performance similaire des méthodes de normalisation spatiale. Dans les trois cas, le foyer le plus significatif est temporal gauche. Néanmoins, les images produites avec la méthode INRIA/INRIA apparaissent nettement plus simples à interpréter (patient avec TLE médiale gauche)

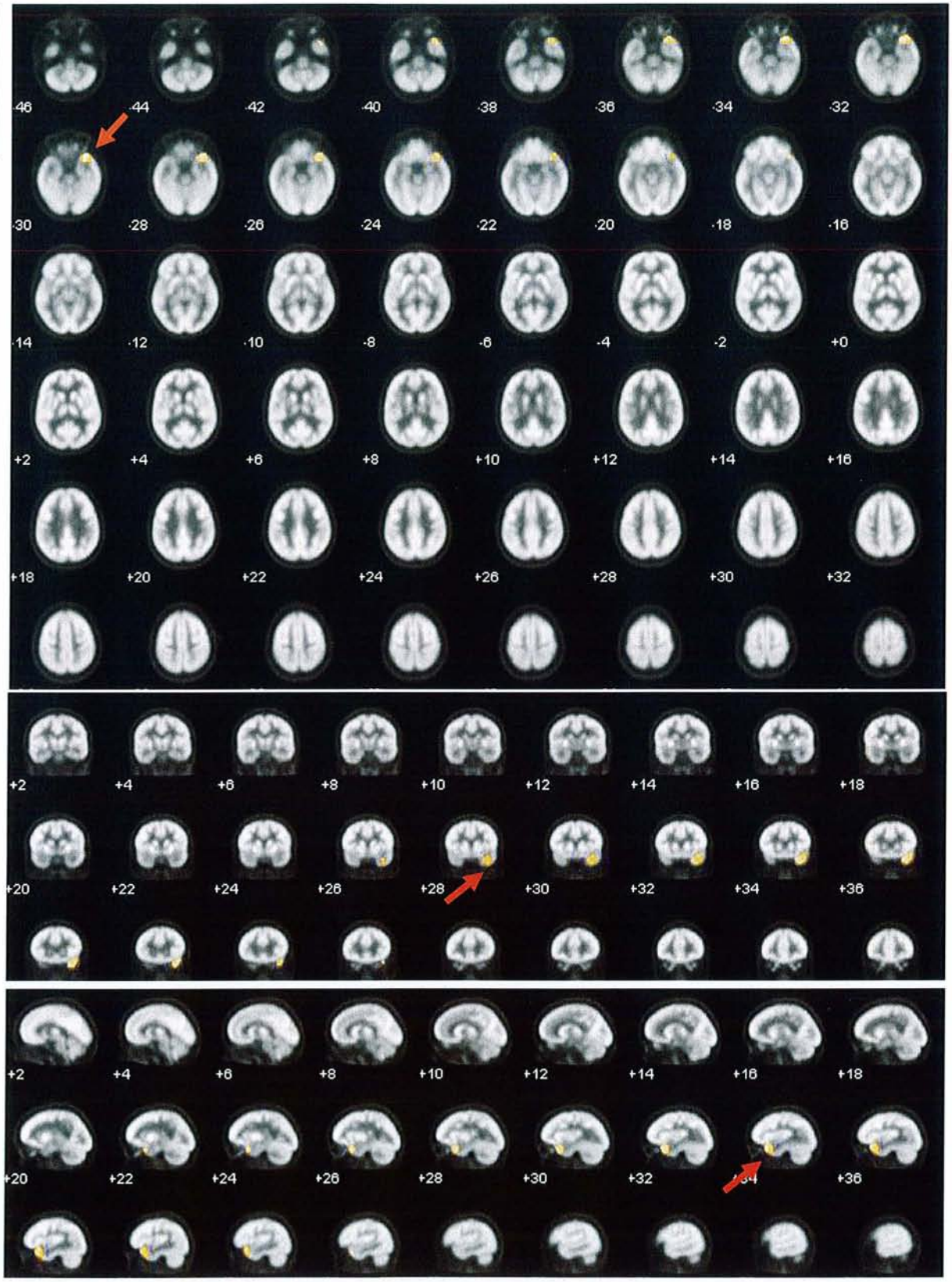
SPM/SPM



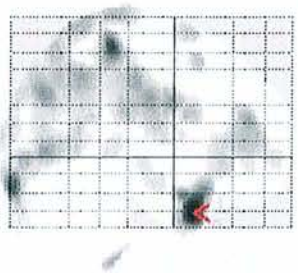
SPM/INRIA

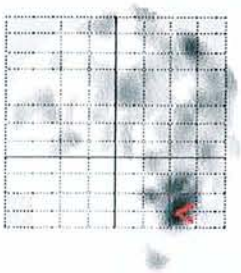

-46 -44 -42 -40 -38 -36 -34 -32
-30 -28 -26 -24 -22 -20 -18 -16
-14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 +0
+2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16
+18 +20 +22 +24 +26 +28 +30 +32
+34 +36 +38 +40 +42 +44 +46 +48
+20 +22 +24 +26 +28 +30 +32 +34 +36
+2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16 +18
+20 +22 +24 +26 +28 +30 +32 +36
+38 +40 +42 +44 +46 +48 +50 +52 +54

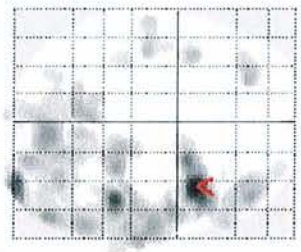
INRIA/INRIA


-46
-44
-42
-40
-38
-36
-34
-32
-30
-28
-26
-24
-22
-20
-18
-16
-14
-12
-10
-8
-6
-4
-2
+0
+2
+4
+6
+8
+10
+12
+14
+16
+18
+20
+22
+24
+26
+28
+30
+32
+2
+4
+6
+8
+10
+12
+14
+16
+18
+20
+22
+24
+26
+28
+30
+32
+34
+36
+2
+4
+6
+8
+10
+12
+14
+16
+18
+20
+22
+24
+26
+28
+30
+32
+36

SPM/SPM

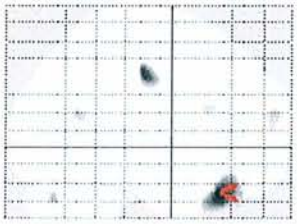


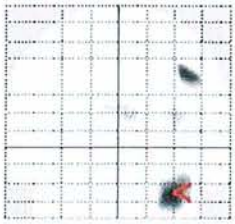


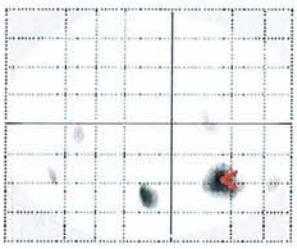


$SPM\{T_{19}\}$

SPM/INRIA

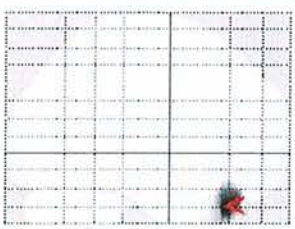


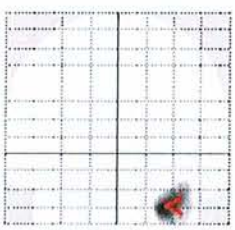


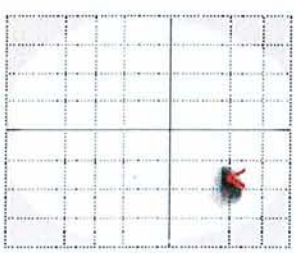


$SPM\{T_{19}\}$

INRIA/INRIA



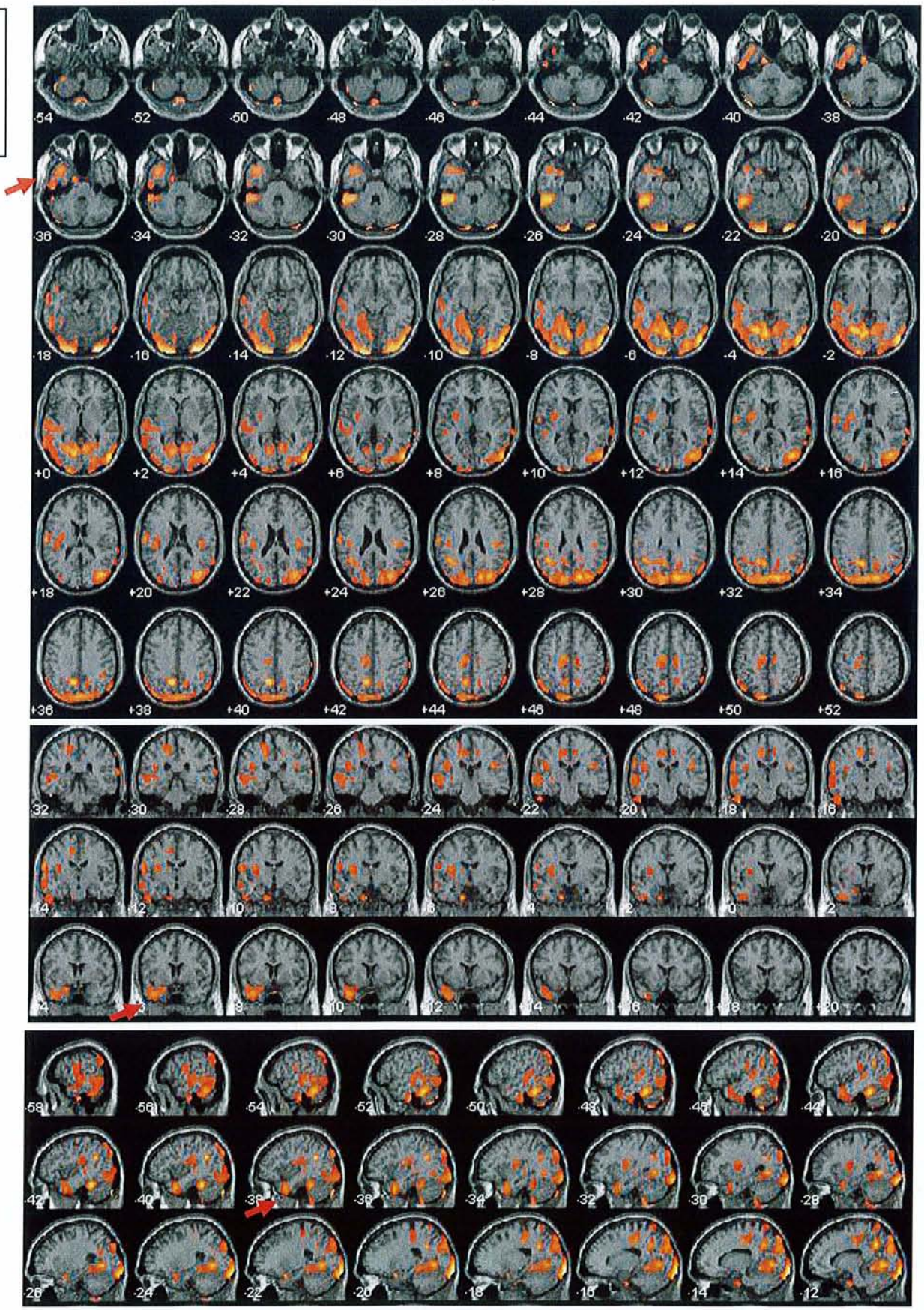


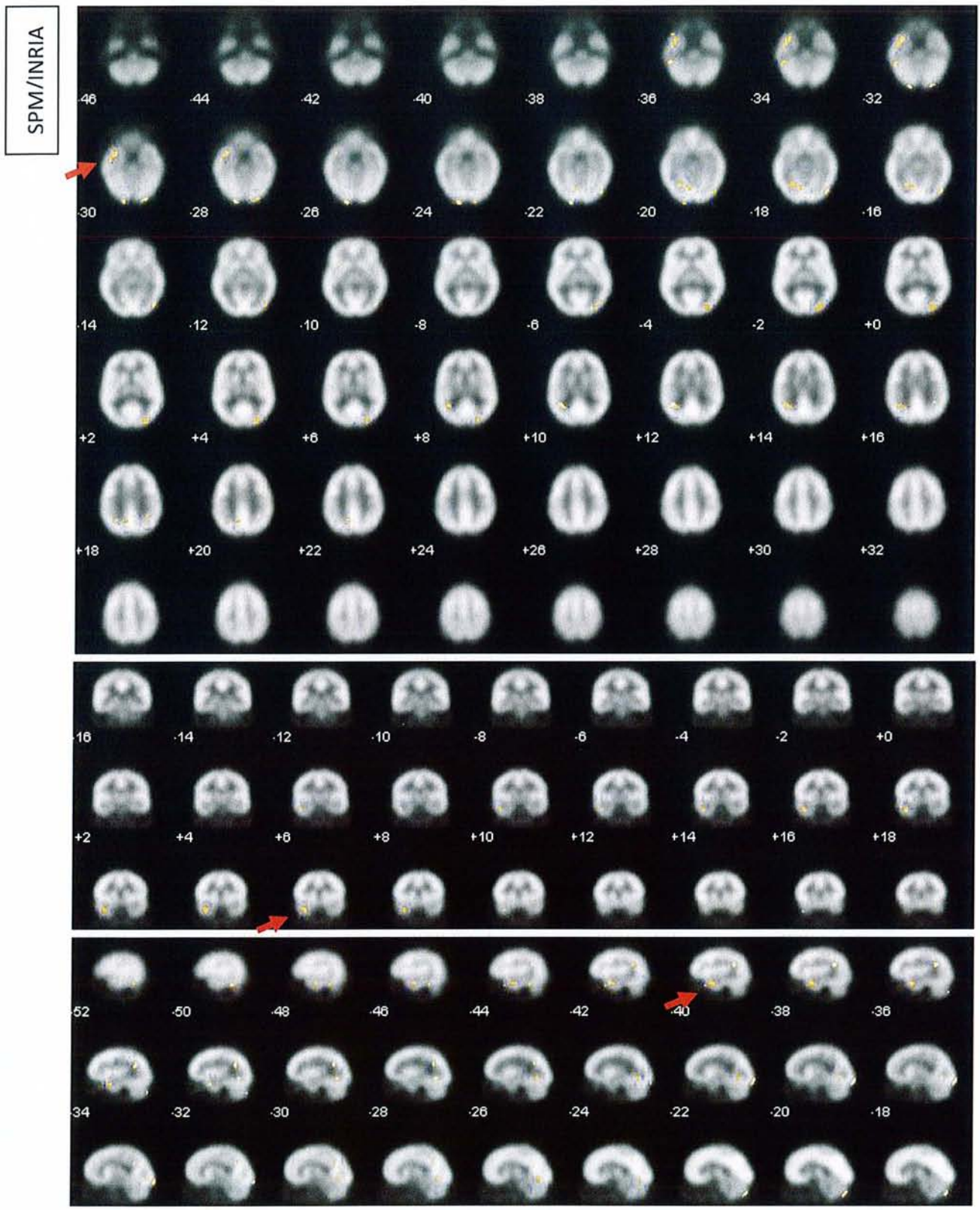


$SPM\{T_{19}\}$

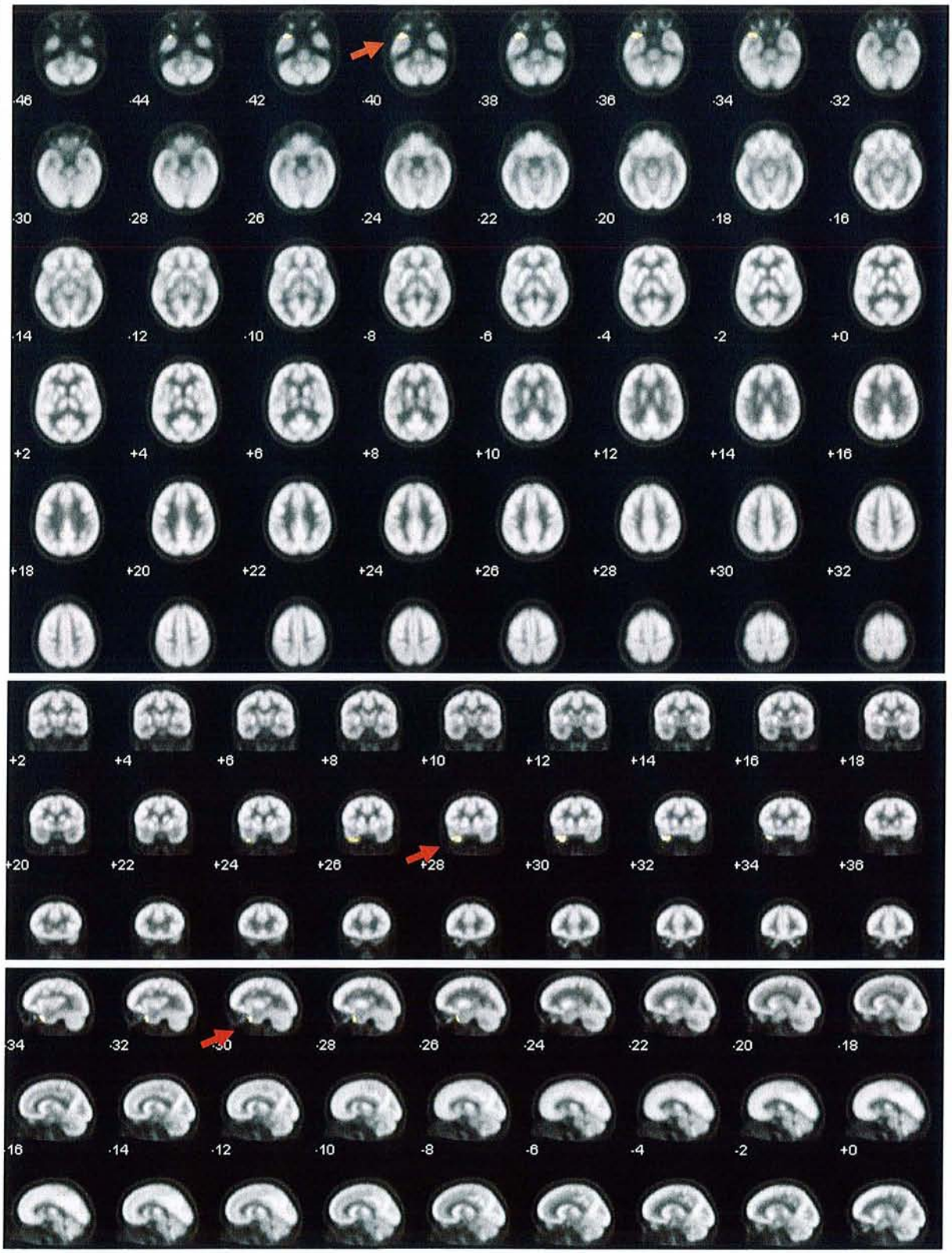
Figure 17: Second exemple d'analyse bien plus aisée avec la méthode INRIA. (Patient avec TLE latérale droite)

SPM/SPM

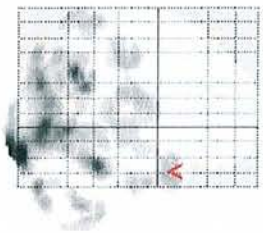


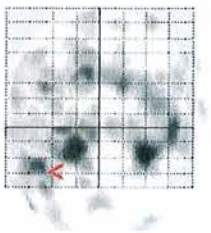

SPM/INRIA
-46
-44
-42
-40
-38
-36
-34
-32
-30
-28
-26
-24
-22
-20
-18
-16
-14
-12
-10
-8
-6
-4
-2
+0
+2
+4
+6
+8
+10
+12
+14
+16
+18
+20
+22
+24
+26
+28
+30
+32
-16
-14
-12
-10
-8
-6
-4
-2
+0
+2
+4
+6
+8
+10
+12
+14
+16
+18
-52
-50
-48
-46
-44
-42
-40
-38
-36
-34
-32
-30
-28
-26
-24
-22
-20
-18

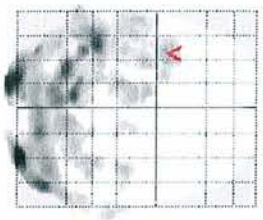
INRIA/INRIA


-46 -44 -42 -40 -38 -36 -34 -32
-30 -28 -26 -24 -22 -20 -18 -16
-14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 +0
+2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16
+18 +20 +22 +24 +26 +28 +30 +32
+2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16 +18
+20 +22 +24 +26 +28 +30 +32 +34 +36
-34 -32 -30 -28 -26 -24 -22 -20 -18
-16 -14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 +0

SPM/SPM

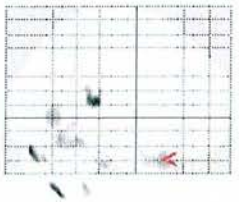


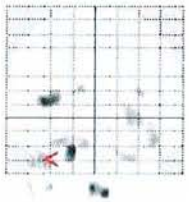


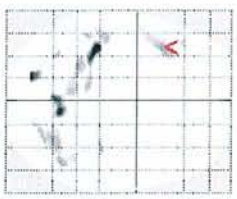


SPM{T_{19}}

SPM/INRIA

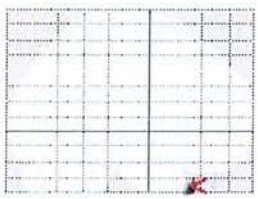




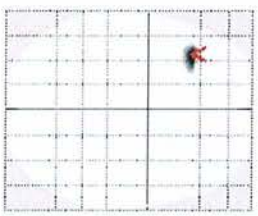


SPM{T_{19}}

INRIA/INRIA



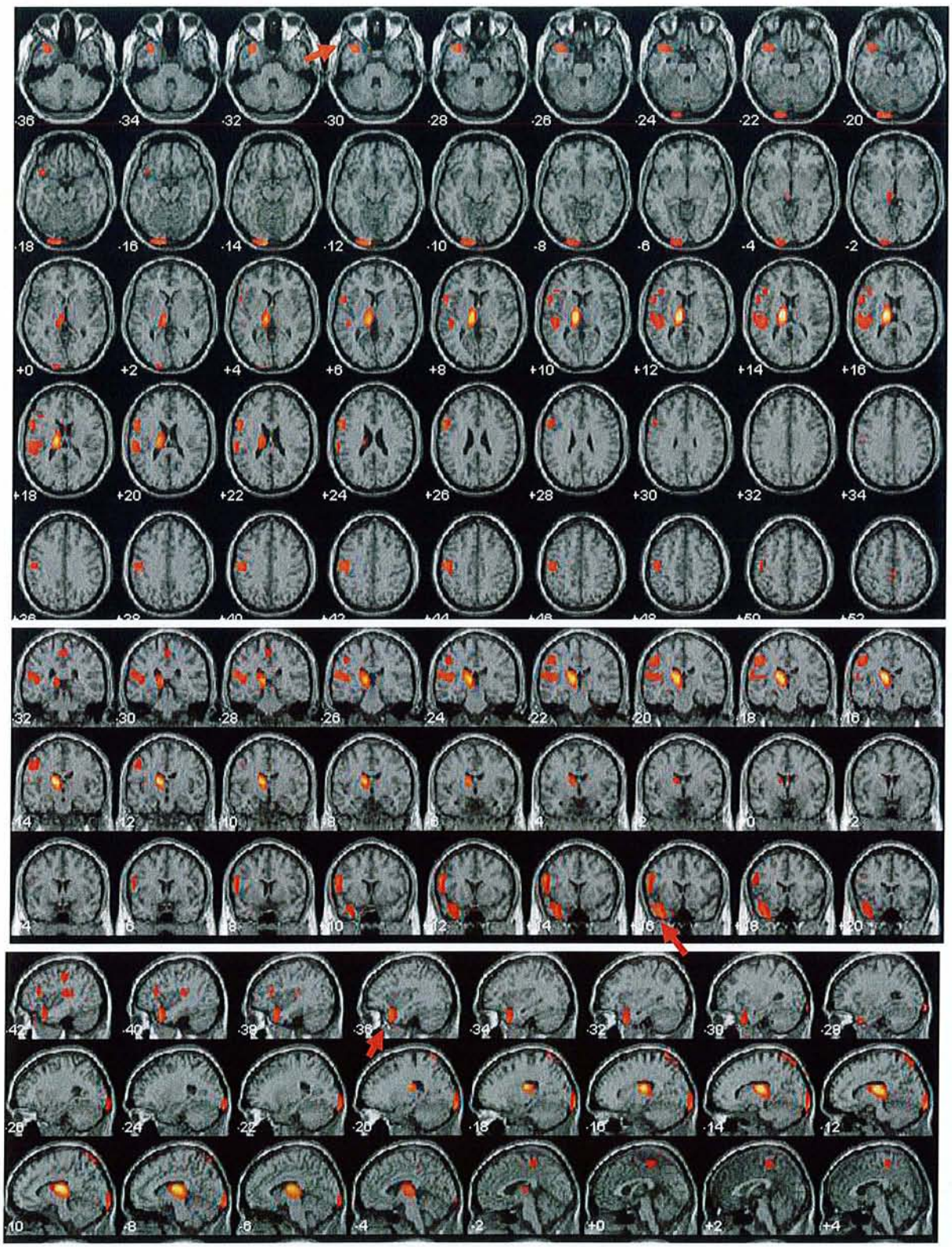




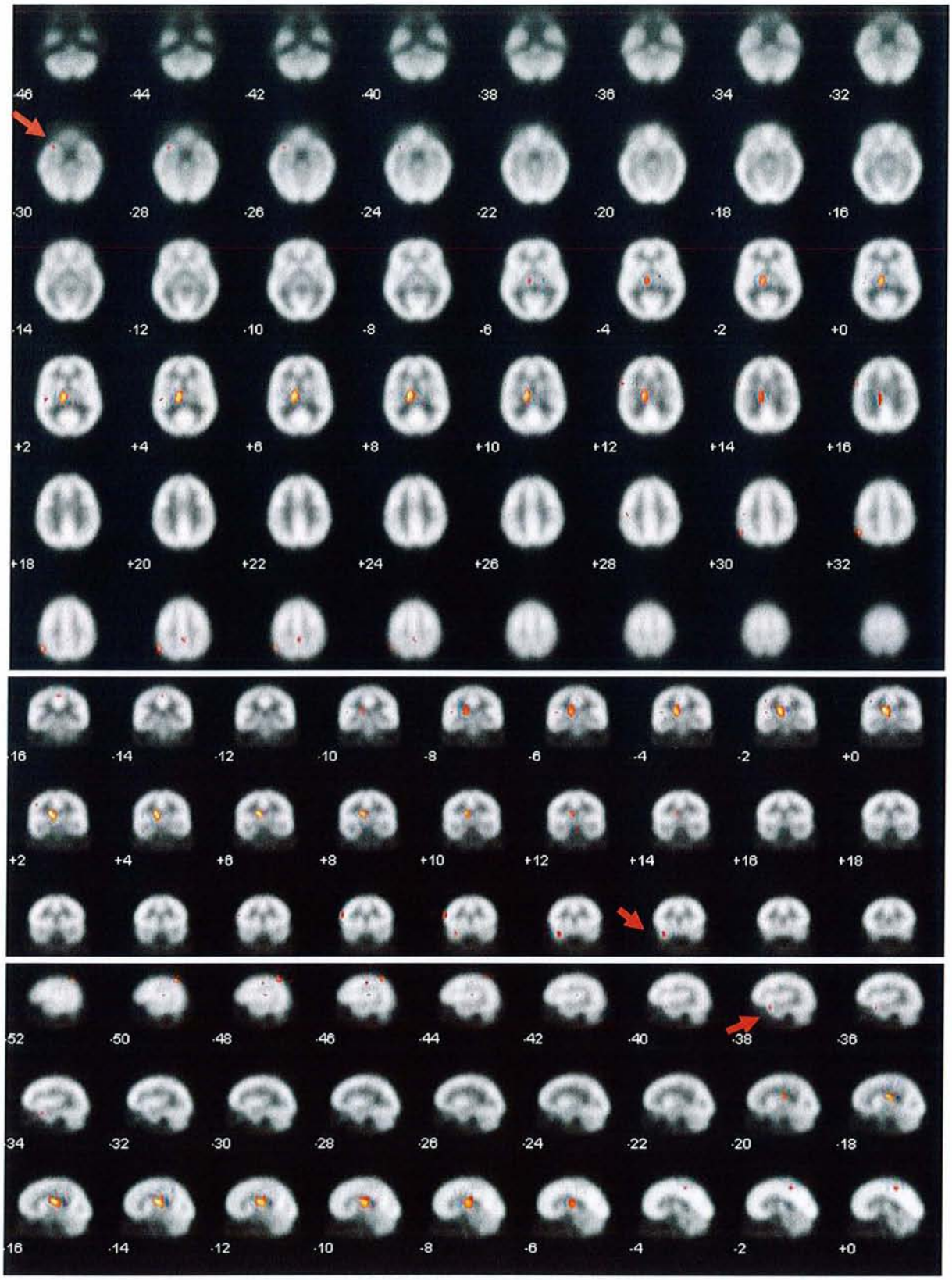
SPM{T_{19}}

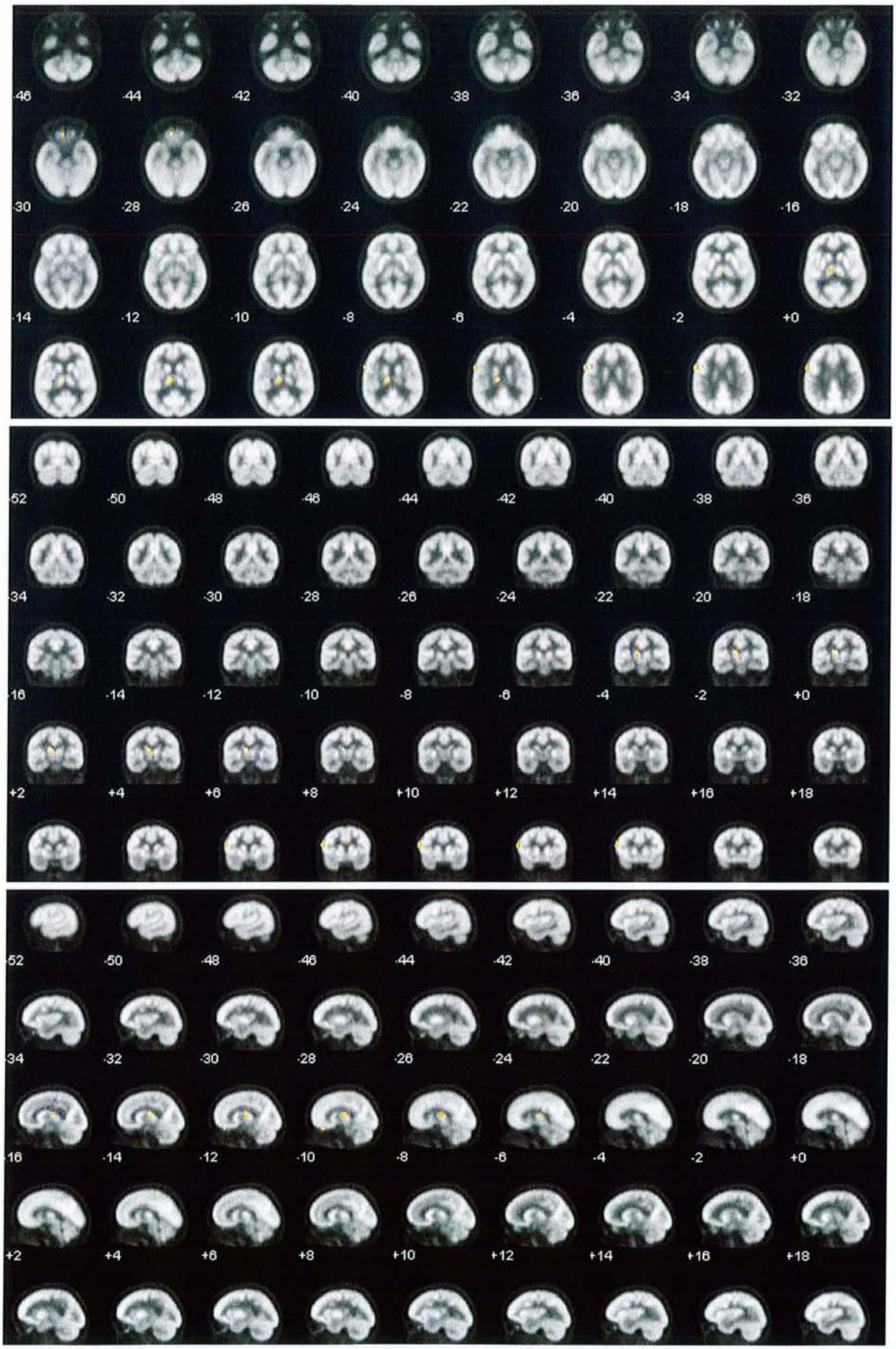
Figure 18 : Exemple où les 2 méthodes d'analyse basées sur SPM objectivent un foyer temporal droit (qui n'est pas le foyer le plus significatif) tandis que la méthode INRIA ne retrouve pas de foyer significatif à ce niveau (patient souffrant d'une TLE droite)

SPM/SPM

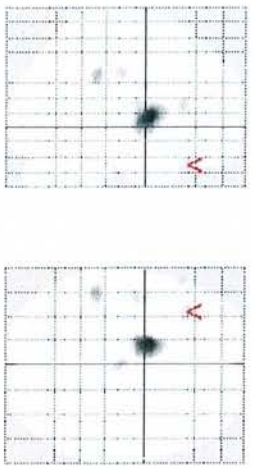


SPM/INRIA


-46 -44 -42 -40 -38 -36 -34 -32
-30 -28 -26 -24 -22 -20 -18 -16
-14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 +0
+2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16
+18 +20 +22 +24 +26 +28 +30 +32
-16 -14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 +0
+2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16 +18
-52 -50 -48 -46 -44 -42 -40 -38 -36
-34 -32 -30 -28 -26 -24 -22 -20 -18
-16 -14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 +0

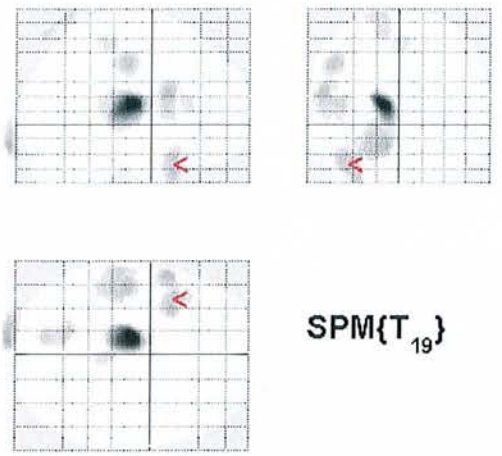

-46 -44 -42 -40 -38 -36 -34 -32
-30 -28 -26 -24 -22 -20 -18 -16
-14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 +0
-52 -50 -48 -46 -44 -42 -40 -38 -36
-34 -32 -30 -28 -26 -24 -22 -20 -18
-16 -14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 +0
+2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16 +18
-52 -50 -48 -46 -44 -42 -40 -38 -36
-34 -32 -30 -28 -26 -24 -22 -20 -18
-16 -14 -12 -10 -8 -6 -4 -2 +0
+2 +4 +6 +8 +10 +12 +14 +16 +18

SPM/SPM



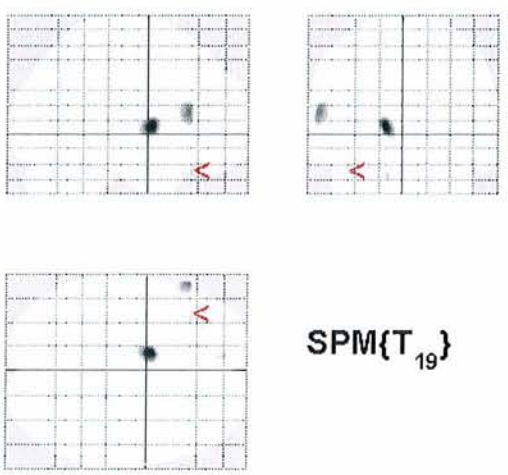
SPM{T_{19}}

SPM/INRIA



SPM{T_{19}}

INRIA/INRIA



SPM{T_{19}}

4. Discussion

La TEP-^{18}F-FDG cérébrale est devenue très utilisée dans le bilan des épilepsies partielles d'indication chirurgicale. Les analyses quantitatives de comparaison voxel-à-voxel à des populations témoins se sont développées dans l'aide à l'interprétation de ces examens. SPM est la méthode classiquement utilisée et elle nécessite une normalisation spatiale soumise à certains écueils méthodologiques (déformations aberrantes des images et image anatomique de référence (*template*) inadaptée). Nous avons comparé la méthode SPM à une nouvelle méthode de normalisation spatiale développée par l'INRIA et qui pourrait pallier au moins en partie les inconvénients de SPM. Trente patients ayant une épilepsie temporale bien caractérisée ainsi que 13 patients témoins ont ainsi bénéficié d'une TEP-^{18}F-FDG cérébrale analysée en utilisant successivement la normalisation spatiale avec SPM et avec la méthode INRIA, par comparaison à une population témoin de 20 sujets. La méthode de l'INRIA s'est révélée un peu moins sensible que celle de SPM pour détecter les foyers temporaux épileptogènes des patients (73% versus 93%). Elle semble apporter des résultats plus spécifiques avec beaucoup moins de foyers extra-temporaux détectés et un taux d'examen normal un peu plus élevé dans la population témoin (85% versus 69%).

Nos résultats fournis par SPM, et en particulier la sensibilité de 93%, sont cohérents avec les études ayant déjà évalué l'apport de SPM dans la détection de foyer épileptogène par la TEP-^{18}F-FDG.

Ces précédentes études, en dépit de leur grande hétérogénéité, avancent des niveaux de sensibilité situés entre 73 et 88% chez des patients souffrant d'épilepsie temporale pharmaco-résistante [18, 84-85][15, 85-86]. Il est aussi possible de trouver des chiffres de sensibilité nettement moindre, mais dans les études ayant exclusivement recruté des patients porteurs d'épilepsie temporale à IRM normale [15] (Sensibilité de 43%).

Les performances de nos tests SPM apparaissent donc proches de la borne supérieure de la fourchette de chiffres de sensibilité publiés. Cela est très vraisemblablement lié aux critères d'inclusion très sélectifs de notre population (chirurgie avec bon résultat ou IRM positive et tableau électro-clinique très évocateur pour les patients non opérés). D'ailleurs seulement 10% de nos patients n'avaient aucune anomalie temporale décelable à l'IRM.

Comparativement à la méthode de l'INRIA, la méthode de SPM parait plus sensible pour détecter les foyers temporaux : sa sensibilité de 93% est significativement supérieure à celle de la technique de l'INRIA (73%). D'ailleurs, les anomalies temporales dans cette dernière apparaissent moins sévères et moins étendues.

Cependant, il n'est pas sûr que la méthode de l'INRIA ait été ici parfaitement paramétrée. Nous avons appliqué, pour les deux méthodes, des conditions d'analyse qui sont

classiquement utilisées avec SPM et qui favorisent la détection d'anomalies importantes : le pré-filtrage des images par un filtre Gaussien puissant et des seuils de sensibilité élévés pour définir les foyers significatifs (cluster de 50 voxels contigus, valeur de $p<0,01$).

La qualité des images normalisées étant bien meilleure avec la méthode de l'INRIA qu'avec SPM, il est tout à fait possible qu'un paramétrage différent, permettant une détection d'anomalies plus limitées soit utilisable avec la méthode de l'INRIA et permette d'obtenir une sensibilité plus élevée. Ceci pourrait faire l'objet d'études ultérieures.

D'autre part, les résultats obtenus avec la méthode de l'INRIA nous ont semblé plus faciles à analyser et probablement plus spécifiques, bien que ceci soit encore impossible à affirmer.

En effet, même si la méthode SPM s'avère très sensible, permettant de montrer un foyer temporal dans la quasi-totalité de nos patients, ces foyers sont souvent un peu « noyés » parmi de nombreux autres foyers cérébraux extra-temporaux dont la signification est loin d'être certaine.

En moyenne, 11 foyers cérébraux étaient détectés avec SPM et seulement 2,4 avec la méthode de l'INRIA. Surtout, avec la méthode de l'INRIA, le foyer le plus intense était généralement situé sur le lobe temporal incriminé, alors que cette éventualité était très rare avec SPM.

Enfin, dans une petite population de sujets témoins, nous avons pu observer que le taux de normalité (pourcentage d'examens sans anomalie temporale dans une population supposée à faible incidence d'anomalie temporale) était très élevé avec la méthode de l'INRIA (85%) et sensiblement plus élevé qu'avec SPM (69%) bien que la différence ne soit pas encore statistiquement significative, l'effectif de cette population étant encore beaucoup trop faible.

Quoi qu'il en soit, nos résultats montrent que si la sensibilité de la méthode de l'INRIA s'avère inférieure à celle de SPM, la spécificité de cette méthode pourrait être nettement supérieure, mais ceci reste encore à démontrer de manière non équivoque.

A noter que nous avons comparé les mêmes groupes de patients en utilisant une combinaison de l'algorithme INRIA et du *template* SPM. Les résultats obtenus par cette méthode étaient cependant totalement aberrants, probablement parce que l'algorithme de l'INRIA était inadapté au *template* assez grossier proposé par SPM. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi de ne pas intégrer cette analyse dans les résultats de l'étude.

D'autre part, en utilisant l'algorithme SPM avec le *template* de l'INRIA, nous avons pu obtenir des résultats intermédiaires entre la méthode SPM et la méthode INRIA avec, en particulier, un taux de normalité bien supérieur à celui observé avec SPM. Ceci suggère que la seule utilisation du *template* de l'INRIA est susceptible d'améliorer significativement la spécificité des résultats obtenus avec l'algorithme SPM.

Cette observation est cohérente avec les observations de Gispert et al.[90] qui, sur la base de TEP-^{18}F-FDG réalisées chez des patients schizophrènes, a comparé les performances de l'algorithme SPM lorsque sont utilisés le *template* SPM conventionnel (du MNI), un *template* issu des IRM cérébrales des patients analysés et un *template* obtenu à partir des images TEP des patients. Cette étude concluait en la moindre efficacité diagnostique du *template* SPM (basé, rappelons-le sur le moyennage de 12 TEP à l'^{15}O-H20 de sujets normaux) et sur la nécessité d'utiliser un *template* adapté aux conditions d'examen. D'ailleurs, l'utilisation d'un *template* inadapté serait susceptible de modifier les interprétations cliniques et d'être moins sensible comme cela a été constaté avec des études sur fantômes par Davatzikos et al., [91]). L'algorithme INRIA semble ainsi répondre à ce besoin en générant un *template* extrait à partir des images des patients étudiés. Dans ces conditions, on peut penser que l'ensemble du processus de normalisation est bien mieux adapté aux conditions locales de réalisation de l'examen (traceur bien évidemment mais aussi imageur, timing de l'injection, conditions de repos avant examen...). Ceci pourrait expliquer notre observation d'un certain gain en terme de spécificité par rapport au *template* SPM (taux de normalité plus élevé).

Cet élément souligne l'importance primordiale de la méthode utilisée pour la normalisation spatiale comme facteur de variabilité des résultats. Certains auteurs, comme par exemple Ishii et al.[92], ont comparé l'impact de l'utilisation de deux techniques différentes de normalisation spatiale (SPM99 versus NEUROSTAT) chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Les résultats n'étaient pas concordants et l'hypothèse soulevée était celle de la conséquence de déformations induites par les algorithmes de normalisation spatiale en rapport avec l'atrophie cérébrale. Finalement, la susceptibilité variable des algorithmes de normalisation spatiale à générer des déformations d'images en présence d'anomalies cérébrales patentes pourrait expliquer en partie la performance différente des algorithmes de l'INRIA et de SPM. Rappelons que nous avons pu observer que la méthode SPM générait une déformation anormale (cf. p.20-22) des images et que celle-ci était beaucoup moins marquée avec la méthode de l'INRIA (cf. *Figures* 1 et 2)

Une des limites de cette étude est sans nul doute inhérente au principe même des tests paramétriques : la nécessité d'un groupe témoin. Idéalement, ce groupe de témoins sains doit être apparié au groupe étudié d'où la nécessité de nombreux témoins repartis selon des classes d'âge et ce pour chaque sexe (des études utilisant précisément SPM ont trouvé des différences significatives de topographie du métabolisme cérébral entre individus appariés mais de sexe différent [93]). La création en elle-même de groupes de témoins sains est limitée par le coût et surtout la démarche critiquable sur le plan éthique d'exposer des sujets sains à des radiations ionisantes sans bénéfice direct.

C'est pourquoi, les performances de notre étude souffrent peut-être de l'utilisation d'un groupe contrôle imparfait. Ce groupe contrôle était constitué de 20 patients qui n'étaient pas strictement appariés à nos patients par leurs caractéristiques propres d'une part et qui n'avaient pas été étudiés dans des conditions strictement similaires à celles de nos examen

TEP d'autre part. Notre projet encore en cours de création d'une base de données normale pour les TEP-^{18}F-FDG cérébrales a justement pour objectif premier de répondre à cette problématique.

Si assurément le *template* et dans une moindre mesure l'algorithme de l'INRIA apportent des éléments intéressants pour l'aide à l'interprétation des TEP cérébrales, il convient de valider ces résultats sur des populations plus importantes et où d'autres structures cérébrales que les lobes temporaux seraient susceptible d'être anormales. De plus, comme cela a déjà été discuté précédemment, des études de validation supplémentaires permettraient de déterminer les paramètres optimaux de l'algorithme INRIA. Les paramètres utilisés dans notre étude ont en effet été extrapolés à partir de ceux habituellement utilisés pour SPM. On peut envisager d'étudier la variabilité des résultats donnés par l'algorithme INRIA en faisant varier divers paramètres (utilisation ou non du lissage spatial et si oui selon quelle valeur de FWHM, valeur de p, valeur de la taille minimale de clusters...). Il pourrait également être intéressant d'évaluer l'adoption des analyses d'asymétrie inter-hémisphériques décrites dans certaines études avec SPM [23, 88] dans la démarche utilisant l'algorithme INRIA. Ces analyses d'asymétrie semblent en effet très complémentaires des analyses classiques.

Si l'utilisation d'un *template* TEP dérivé de la population étudiée, semble apporter un gain de spécificité, certains auteurs recommandent l'utilisation d'un *template* anatomique basé sur l'IRM pour améliorer encore la sensibilité de la technique [94-97]. C'est d'ailleurs ce sur quoi nous travaillons actuellement, mais en utilisant les données de la TDM plutôt que celles de l'IRM pour la normalisation, puisque tous les enregistrements TEP sont couplés à un enregistrement TDM dans le cadre des examens de routine.

L'intérêt de cette démarche serait la dissociation des procédures de normalisation et d'analyse statistique de par l'utilisation de deux jeux indépendants de données (IRM ou TDM pour la normalisation et TEP pour l'analyse par exemple). Ce n'est pas le cas pour l'imagerie fonctionnelle, les voxels du TEP étant utilisés à la fois pour la normalisation spatiale et les tests statistiques. Cela pourrait expliquer en partie la moindre précision spatiale et/ou moindre sensibilité des tests SPM basés uniquement sur des *templates* issus de PET comme le suggère Bookstein et al. [98]. Il serait donc intéressant d'évaluer la pertinence d'un *template* anatomique versus un *template* fonctionnel, tous deux basés sur la population étudiée, indépendamment des algorithmes de normalisation spatiale utilisés

Notre étude n'a pas évalué la performance relative des divers tests paramétriques comparativement à l'interprétation visuelle des TEP. Il convient de rappeler que les tests statistiques paramétriques ont usuellement des performances comparables à l'évaluation visuelle en terme de sensibilité (exemple dans l'exploration des épilepsies frontales [16]). Leur intérêt semble surtout s'affirmer dans les cas douteux visuellement où cette analyse quantitative est complémentaire [20]. La plus grande spécificité de la méthode de l'INRIA et surtout la plus grande facilité d'interprétation de ses résultats pourraient être un

complément particulièrement appréciable à l'interprétation visuelle réalisée en pratique clinique quotidienne.

Annexes

1. SPM

Le principe de SPM est d'utiliser des analyses quantitatives voxel à voxel pour mettre en évidence les zones d'hypofixation (ou d'hyperfixation) du FDG, grâce à des comparaisons entre différents échantillons d'images. Pour cela, il est nécessaire que les mêmes structures anatomiques correspondent aux mêmes voxels sur les TEP des différents patients : une normalisation spatiale va déformer les images cérébrales vers un modèle, le *template*. Ensuite, un lissage spatial permet de réduire les différences dues aux spécificités de chaque individu qui ne seront pas pris en compte dans les comparaisons inter-sujets, puis un test de Student va finalement permettre d'obtenir les zones pathologiques.

1.1. La normalisation spatiale

La normalisation spatiale est un processus incontournable si l'on veut réaliser des études de groupes, afin de pouvoir effectuer des comparaisons entre les examens de différents patients, étant donné la grande variabilité de taille et de forme qu'il peut exister. Ce processus permet de normaliser les images d'IRM, de TEP ou de SPECT dans un espace standard défini par une image *template*. Les images *templates* fournies dans SPM sont conformes à l'espace défini par le projet ICBM, NIH P-20 du Montreal Neurological Institute (MNI), et se rapprochent de l'espace décrit dans l'atlas de Talairach et Tournoux [99].

L'algorithme minimise la somme des carrés des différences entre l'image qui doit être normalisée et une image *template* (ou une combinaison linéaire de plusieurs images *templates*). L'algorithme recherche simplement une solution optimale. Si les conditions de normalisation initiales sont mauvaises, alors l'optimum trouvé peut ne pas s'avérer être l'optimum global.

La première étape de la normalisation permet de déterminer la transformation affine optimale à 12 paramètres [The FIL Methods Group]. Initialement, l'algorithme est exécuté en mettant en correspondance toute l'image avec le *template*. L'algorithme a pour but de faire correspondre les cerveaux, par des pondérations appropriées des voxels du *template*. Il s'agit d'une procédure complètement automatisée.

Les transformations affines sont suivies de déformations non-linéaires, définies par une combinaison linéaire des fonctions de base d'une transformation en cosinus discrète (DCT) à

trois dimensions [11]. Les options par défaut de SPM aboutissent à une description des déformations par 1176 paramètres, où ceux-ci représentent les coefficients des déformations dans trois directions orthogonales.

1.1.1. *Les transformations affines*

Les transformations linéaires sont les transformations les plus simples et sont incontournables dans des études statistiques inter-sujets. Elles transforment un point (x1, x2, x3) d'un espace à trois dimensions en un point (y1, y2, y3) d'un autre espace, qui est défini par :

$$y_1 = m_{11}\, x_1\, m_{12}\, x_2\, m_{13}\, x_3\, m_{14}$$
$$y_2 = m_{21}\, x_1\, m_{22}\, x_2\, m_{23}\, x_3\, m_{24}$$
$$y_3 = m_{31}\, x_1\, m_{32}\, x_2\, m_{33}\, x_3\, m_{34}$$

Ce qui peut s'écrire sous la forme matricielle y = M x : $\begin{pmatrix} y1 \\ y2 \\ y3 \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} & m_{13} & m_{14} \\ m_{21} & m_{22} & m_{23} & m_{24} \\ m_{31} & m_{32} & m_{33} & m_{34} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ 1 \end{pmatrix}$

La matrice M est constituée d'une matrice $\begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} & m_{13} \\ m_{21} & m_{22} & m_{23} \\ m_{31} & m_{32} & m_{33} \end{pmatrix}$ qui traduit toutes les rotations possibles dans les trois dimensions et qui contient des facteurs de zooms et de cisaillements ;

M est également constituée d'un vecteur $\begin{pmatrix} m_{14} \\ m_{24} \\ m_{34} \end{pmatrix}$ qui traduit les translations selon les trois axe.

Cette transformation se traduit donc par une composition de rotations, de cisaillements, de zoom et de translations dans les trois dimensions, qui est appliquée à toute l'image : il s'agit d'une transformation globale.

Les 12 paramètres mij de cette matrice de transformation sont déterminés par un algorithme de minimisation d'un critère au sens des moindres carrés. Le critère à minimiser est :

$J = \sum_i |image(x_{i,} p) - \alpha.\ template\ (x_{i,})^2$

où le paramètre α est un facteur d'échelle d'intensité

x_i contient les coordonnées du voxel i, et p est le vecteur contenant les paramètres m_{ij} décrivant les transformations spatiales.

Ainsi, *image*(x_i, p) correspond à l'intensité du voxel i de l'image obtenue après avoir appliqué à l'image initiale à normaliser les transformations spatiales du vecteur p, et *template*(x_i) est l'intensité du voxel i de l'image *template*.

L'ajustement des paramètres m_{ij} du vecteur p et du paramètre α vont ainsi permettre de minimiser J.

Il est aussi possible d'utiliser plusieurs *templates*, en considérant l'hypothèse que toute image peut être exprimée comme une combinaison linéaire de plusieurs images de référence. Par exemple, on pourrait utiliser des images de diverses modalités (IRM, TEP, ou encore CT). Le critère à minimiser en utilisant deux *templates* (et qui se généralise pour un nombre quelconque de *templates*) s'écrit alors :

$$J=\sum_i |image(x_i, p)-(\alpha .templateA(x_i)+\beta.templateB(x_i))|^2$$

L'algorithme d'optimisation permet ainsi de minimiser les différences d'intensité voxel à voxel entre l'image initiale et le *template* en effectuant des rotations et des translations dans les trois dimensions, et il s'achève lorsque le critère à minimiser J cesse de décroître.

L'algorithme est sensible aux conditions initiales sur les paramètres m_{ij} et α, et peut converger vers un minimum local plutôt que vers un minimum global ; une normalisation optimale n'est donc pas garantie.

1.1.2. *Les transformations non linéaires*

Afin de placer les images provenant de différents individus dans un même repère anatomique, il existe un certain nombre d'approches mettant en œuvre une normalisation spatiale non-linéaire. Certaines d'entre elles sont interactives, demandant à l'utilisateur de sélectionner des points de repères dans le *template* et dans l'image à normaliser, ce qui peut prendre du temps et être relativement subjectif. La méthode utilisée dans SPM s'effectue de manière entièrement automatique et a donc le mérite d'être plus objective.

Le nombre de paramètres intervenant dans la normalisation spatiale peut être très important : il s'agit donc d'un problème de grande dimension. Afin de réduire le nombre de paramètres, les transformations sont décrites par une combinaison linéaire de fonctions de base[13]. Ainsi, un point (x_1, x_2, x_3) d'un espace à trois dimensions est transformé en un point (y_1, y_2, y_3) d'un autre espace, qui est défini par :

$$y_1 = x_1 + \sum_j t_{j1}.b_{j1}(x)$$
$$y_2 = x_2 + \sum_j t_{j2}.b_{j2}(x)$$
$$y_3 = x_3 + \sum_j t_{j3}.b_{j3}(x)$$

Où t_{j1} est le j-ème coefficient pour la dimension 1,

x est le vecteur $[x_1 \ x_2 \ x_3]^T$,

et b_{j1} est la j-ème fonction de base pour la dimension 1, évaluée en x.

Les fonctions de base utilisées dans SPM sont celles de la transformée en cosinus discrète en trois dimensions. La transformée en cosinus discrète à une dimension transforme les points $x_0, x_1, \ldots, x_{N-1}$ en $X_0, X_1, \ldots, X_{N-1}$ selon la relation :

$$x_k = \sum_{n=0}^{N-1} x_n \cos\left(\frac{\pi}{N}.\left(n+\frac{1}{2}\right).k\right)$$

En trois dimensions, la transformation en cosinus discrète est composée des différentes transformations en cosinus à une dimension selon chacune des trois dimensions :

$$X_{k_1,k_2,k_3} = \sum_{n_1=0}^{N_1-1} \sum_{n_2=0}^{N_2-1} \sum_{n_3=0}^{N_3-1} X_{n_1,n_2,n_3} \cos\left(\frac{\pi}{N_1}.\left(n_1+\frac{1}{2}\right).k_1\right).\cos\left(\frac{\pi}{N_2}.\left(n_2+\frac{1}{2}\right).k_2\right).\cos\left(\frac{\pi}{N_3}.\left(n_3+\frac{1}{2}\right).k_3\right).$$

Cette transformée a été choisie car l'utilisation des coefficients des fonctions des plus basses fréquences suffit à décrire les déformations, et de plus il s'agit d'une transformée réelle.

Comme pour la normalisation linéaire, il s'agit à nouveau de minimiser un critère J au sens des moindres carrés

$$J=\sum_i |image(x_{i,} t) - \alpha. \text{ template } (x_{i,})|^2$$

où *t* contient les valeurs des coefficients *tji*, le paramètre α est un facteur d'échelle d'intensité, *image(xi , t)* correspond à l'intensité du voxel i de l'image obtenue après avoir appliqué à l'image initiale à normaliser les transformations spatiales non linéaires de paramètres *t*, et *template(xi)* est l'intensité du voxel i de l'image *template*.

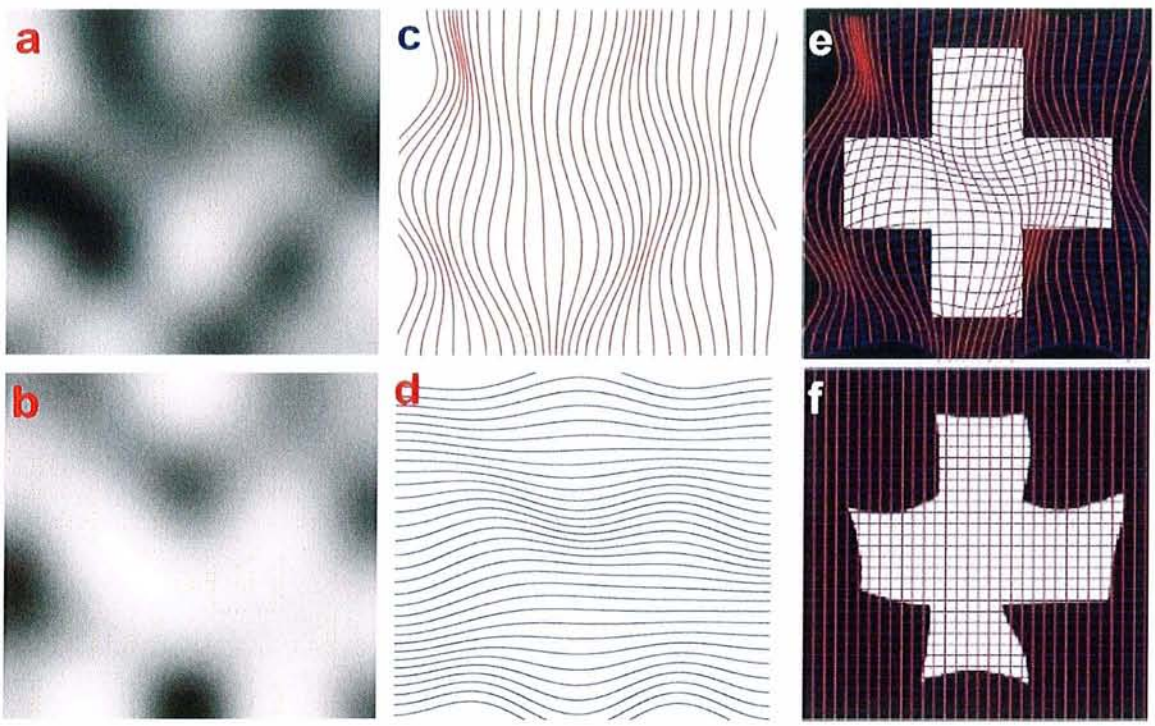


Figure 19 :
Exemple en deux dimensions de combinaison linéaire des fonctions DCT (déplacement horizontal (a) et déplacement vertical (b)), d'un champ de déformation (champ horizontal (c) et champ vertical (d)), application des champs à une image (e), et image rééchantillonnée (f)

1.2. Le lissage spatial

Le lissage spatial permet d'estomper les effets spécifiques à chaque individu qui ne doivent pas être pris en compte dans les comparaisons inter-sujets, tels que les sillons par exemple.

Il permet d'améliorer le rapport signal sur bruit des images, et d'effectuer des tests d'hypothèses en utilisant la théorie des champs aléatoires (*Random Field Theory*) selon laquelle les termes d'erreurs sont de forme gaussienne.

Le lissage est obtenu par une convolution discrète avec un noyau gaussien :

$$X_j=\frac{1}{\sigma.\sqrt{2.\pi}}.\exp(\frac{-j^2}{2.\sigma^2}).$$

La convolution entre s et G est définie par : $s\otimes G=\sum_{j=-d}^{d} s\,(i-j\,).G_j$

Dans SPM, la valeur de *d* dans cette expression représente un noyau de longueur égale à environ 6 FWMH (*Full Width at Half Maximum* : largeur à mi-hauteur de la Gaussienne). Au-delà de cette distance, la valeur de la fonction peut être considérée comme négligeable.

Pour effectuer une convolution en trois dimensions, la convolution est successivement réalisée dans trois directions orthogonales.

Lors de l'utilisation du lissage dans SPM ("Smooth"), le paramètre FWHM permet de caractériser l'importance du lissage à effectuer en modifiant l'écart-type σ du noyau gaussien

Le maximum de la Gaussienne Gj vaut $\frac{1}{\sigma.\sqrt{2.\pi}}$

Les valeurs de j pour lesquelles G_j est égal à la moitié de ce maximum sont telles que :

$$\frac{1}{\sigma.\sqrt{2.\pi}}.\exp(\frac{-j^2}{2.\sigma^2})=\frac{\frac{1}{2}}{\sigma.\sqrt{2.\pi}}$$

$$\exp(\frac{-j^2}{2.\sigma^2})=\frac{1}{2}$$

$$\frac{j^2}{2.\sigma^2}=\ln(2)$$

$$j=\pm\sigma\sqrt{2.\ln(2)}$$

La valeur du FWHM est donc telle que : FWHM= $\sigma\sqrt{2.\ln(2)}-(-\sigma\sqrt{2.\ln(2)})$

Donc FWHM = $2.\sigma\sqrt{2.\ln(2)} \approx 2.35.\sigma$

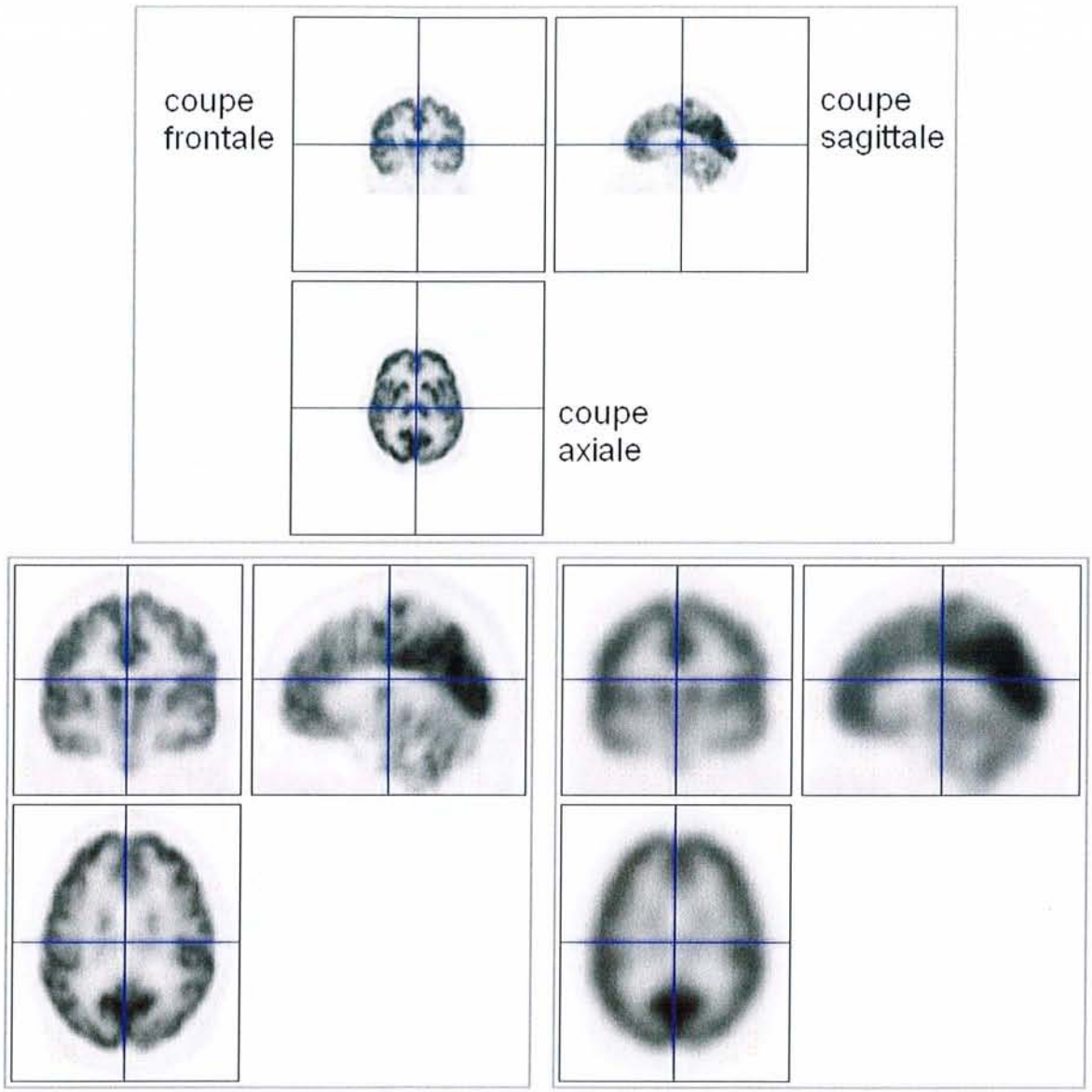


Figure 20 :
Image TEP initiale (en haut), image normalisée (en bas à gauche), et image normalisée lissée (en bas à droite)

1.3. Les tests statistiques

La comparaison des images se fait au moyen d'un test statistique effectué voxel par voxel. Cette étape d'analyse statistique permet de comparer différents patients afin de déterminer des zones d'hypermétabolisme (captation importante du traceur radioactif) ou

d'hypométabolisme (faible captation). Il est possible de réaliser des études de groupes ou des études individuelles.

Une analyse statistique comprend quatre étapes [11] :

- la spécification du modèle permettant de décrire les données expérimentales,
- l'estimation des paramètres du modèle,
- l'estimation des contrastes, permettant de définir les régions significativement activées,
- la visualisation des résultats.

- **L'étape de spécification du modèle** commence par définir les régresseurs d'un modèle linéaire généralisé qui sera utilisé dans les tests statistiques : les régresseurs xi seront ainsi connus, et il s'agira ensuite de déterminer les paramètres βi tels que les données Y (l'intensité de chaque voxel) vérifient $Y \approx \Sigma \beta i.\, xi.$

  Une analyse de covariance (ANCOVA) peut être utilisée : il s'agit d'une analyse de variance (ANOVA) effectuée sur les images, combinée à une régression linéaire d'une covariable dont on choisit d'étudier le rôle dans les tests statistiques (l'âge par exemple). SPM permet également de normaliser les images en intensité, car il est important d'effectuer des analyses statistiques sur des images comparables : malgré un protocole d'acquisition identique, d'infimes variations de doses de traceur injecté ou de temps d'acquisition peuvent engendrer des variations non négligeables de l'intensité des images. SPM effectue cette normalisation conjointement dans toutes les images volumiques en fonction d'une valeur moyenne commune fixée par l'utilisateur (cette valeur sera donc la valeur moyenne de l'intensité de chaque image 3D). Cette solution est tout-à-fait satisfaisante dans le cas de l'étude de sujets « normaux », mais dans le cas d'un sujet pathologique, atteint de la maladie d'Alzheimer par exemple, la normalisation des images suivant une même valeur moyenne aura tendance à augmenter artificiellement l'intensité des zones normales.

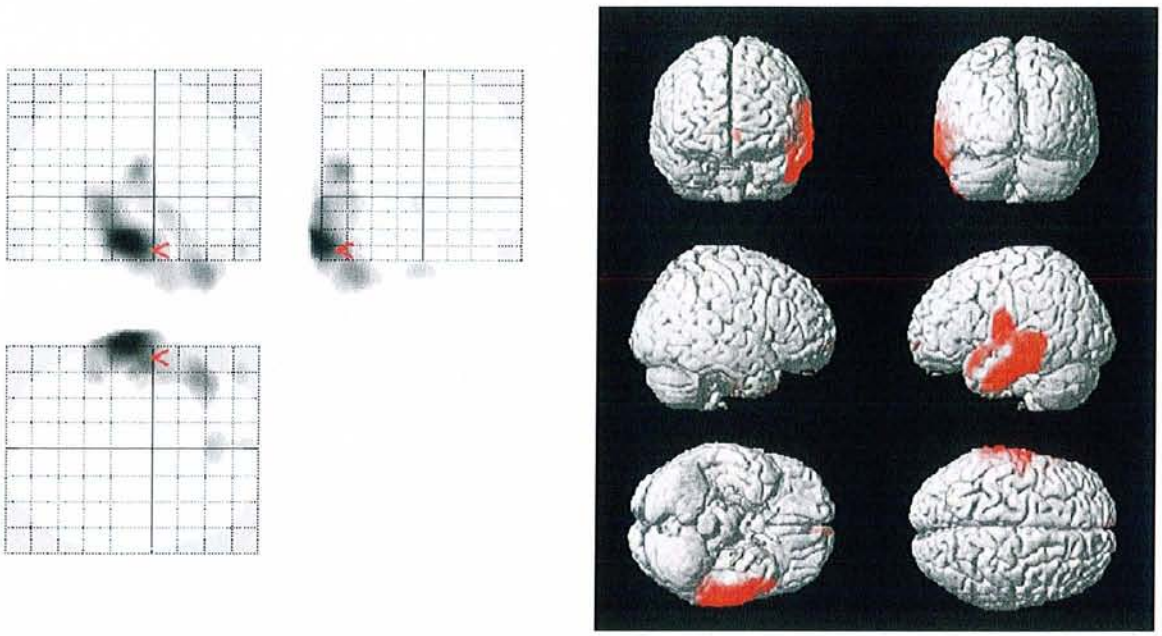
- **L'étape d'estimation des paramètres du modèle** consiste à appliquer aux données les paramètres du modèle défini à l'étape de spécification du modèle. Il s'agit d'effectuer, pour chaque voxel, une régression linéaire des données sur l'ensemble des régresseurs théoriques, afin de minimiser l'erreur par une méthode des moindres carrés.

- **L'étape d'estimation des contrastes** permet d'effectuer des tests statistiques sur les valeurs des paramètres estimés afin de déterminer les variations significatives entre différents groupes. Un paramètre β significativement différent de 0 correspondra à un régresseur contribuant à expliquer des différences significatives entre les groupes testés. De même, un test peut être effectué sur une combinaison linéaire de paramètres βi : cette combinaison linéaire $\Sigma j.c\,j\,.\beta j$ (où $\Sigma j.c\,j=0$) est appelée contraste. La définition du contraste permet de définir les conditions dans lesquelles le test statistique doit être effectué, l'hypothèse à tester étant : (H0) $\Sigma jc\,j\,.\beta j=0$.

  Dans SPM, il est possible de définir des contrastes F pour effectuer des tests de Fisher, ou des contrastes T pour effectuer des tests de Student. C'est le contraste T qui est utilisé si l'on cherche à déterminer les régions cérébrales qui sont les moins fortement activées (respectivement les plus activées), ce qui est le cas lorsque l'on recherche les zones hypométaboliques (respectivement hypermétaboliques) en imagerie TEP.

  En pratique, pour comparer deux groupes (l'un des deux groupes pouvant être constitué uniquement d'un individu), dans le module "Results" de SPM, le contraste doit être défini par le vecteur [-1 1] pour étudier les zones hypométaboliques du groupe 1. En effet, le groupe 1 correspondant aux patients à étudier et le groupe 2 aux témoins, le vecteur [-1 1] correspond au test de l'hypothèse - [groupe 1] + [groupe 2] > 0, c'est-à-dire [groupe 1] < [groupe 2], ce qui représente les zones hypométaboliques du groupe 1.
  Le choix de la valeur du seuil statistique va alors avoir son importance : une faible valeur du seuil fera apparaître uniquement les différences importantes qui seront les seules à être considérées comme significatives.
  Il est également possible de définir la taille des clusters à considérer dans les tests statistiques, un cluster étant un groupement de voxels contigus. Par exemple, si l'on choisit la valeur 10, seules les zones constituées d'au moins 10 voxels contigus seront considérées comme significatives, ce qui permet d'exclure les zones d'activation constituées de voxels isolés, qui peuvent être dues à des artefacts. En effet, il paraît peu réaliste de trouver une zone pathologique en un seul voxel sans que les voxels voisins ne soient eux aussi pathologiques.

- **L'étape de visualisation des résultats** permet tout d'abord d'afficher un "glass-brain" : il s'agit de trois vues du cerveau (vues sagittale, frontale et axiale) sur lesquelles sont projetés en niveaux de gris les voxels activés à l'issue du test, comme s'il s'agissait d'un cerveau transparent. Un voxel où l'activation est importante y apparaît en noir. Il est aussi possible d'afficher les zones d'activation sur une image *template* IRM, ou encore sur un volume 3D.



<u>Figure 21</u> :
Affichage du "glass-brain" et du volume

2. Méthode proposée par le laboratoire de l'INRIA

L'algorithme de normalisation spatiale développé à l'INRIA Sophia-Antipolis [25] permet de recaler un groupe d'images entre elles, créant d'une part une « image moyenne » (ou *template*), et calculant d'autre part les transformations à appliquer à chaque image pour la rapprocher du *template*. Cet algorithme met en œuvre une transformation affine globale, suivie de transformations non-linéaires locales.

Ces transformations locales sont calculées en optimisant le recalage par rapport au *template* de blocs définis sur tout le volume. Ensuite, une régularisation (Log-Euclidienne) de ces transformations est utilisée.

Il s'agit d'un processus itératif au cours duquel, à chaque itération, des corrections sont calculées pour les transformations, et sont ensuite régularisées ; la transformation finale est alors obtenue par composition des transformations calculées aux étapes précédentes.

2.1. Le recalage linéaire

La première étape du recalage consiste à calculer les transformations linéaires globales entre les images. Ces transformations peuvent s'exprimer sous la forme d'une matrice $T = \begin{pmatrix} R & t \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$

(Où R est une matrice 3x3, et t est un vecteur de dimension 3 qui transforme un point $X=(x_1\ x_2\ x_3\ 1)^T$ en Y=T.X.

Les transformations linéaires ne suffisant pas à obtenir les déformations locales nécessaires à un recalage satisfaisant entre les différentes structures cérébrales, et l'application de transformations non linéaires uniquement constituant une solution ayant trop de degrés de liberté, le meilleur compromis consiste ainsi à débuter par des transformations linéaires, avant d'appliquer des transformations non linéaires.

2.2. Le recalage non linéaire

Approche « *Block-Matching* » pour estimer les similarités entre les images :

- L'étape de l'algorithme succédant aux transformations affines consiste à définir des blocs régulièrement espacés à l'intérieur des zones délimitées sur l'image de référence, chaque bloc ayant typiquement pour dimensions 5x5x5 ou 7x7x7 voxels.
  Chaque bloc BX de l'image est mis en correspondance avec le bloc BY le plus similaire dans l'image de référence, la mesure de similarité étant quantifiée par

$$\frac{Cov^2(B_x, B_y)}{Var(B_x).Var(B_y)}$$

Chaque paire (B_x, B_y) constituée par l'algorithme Block-Matching est considérée indépendamment pour calculer la transformation affine correspondante.

Il s'agit d'une méthode rapide car un système complexe est ainsi réduit à plusieurs sous-systèmes indépendants de faibles dimensions, dans chacun desquels une transformation affine est calculée. De plus, des déplacements importants entre les images peuvent être obtenus, tout en demeurant robustes à d'éventuels minima locaux de la mesure de similarité.

- Régularisation des transformations affines locales
  D'importantes déformations incohérentes avec les structures anatomiques réelles peuvent apparaître dans les zones d'interpolations entre les différents blocs, c'est pourquoi il est nécessaire d'utiliser des régularisations.
  Une transformation affine peut s'écrire sous la forme matricielle : $M=\begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} & m_{13} & m_{14} \\ m_{21} & m_{22} & m_{23} & m_{24} \\ m_{31} & m_{32} & m_{33} & m_{34} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$

On peut alors définir la matrice logarithme de cette transformation, qui peut s'écrire sous la forme : log(M) = $\begin{pmatrix} A & v \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$ où *A* est une matrice 3x3, et *v* est un vecteur 3D.

Cette matrice logarithme est définie de telle sorte que : exp (log M) = M.

Il a été montré [24] que l'utilisation du logarithme d'une transformation affine équivaut à linéariser le groupe affine autour de l'identité : on se place alors dans un espace vectoriel dans lequel toutes les opérations euclidiennes classiques, telles que l'invariance par rapport à l'inversion par exemple, peuvent être utilisées. Dans cet espace Log-Euclidien, les transformations affines peuvent donc être représentées par des vecteurs.

Définissons V_i, le champ de vecteurs vitesse correspondant à la transformation log(M_i) calculée par une méthode des moindres carrés pour le bloc i, au point $x \in \mathbb{R}^3$.

Alors $\dot{x} = V_i(s) \cdot x = A_i \cdot x + v_i$

où $s \in [0,1]$ est un paramètre temporel. [24]

En notant $X=(x_1, x_2, x_3, 1)^T$, cette équation s'écrit : $\dot{X} = \log(M_i) \cdot X$

Il s'agit d'une équation linéaire dont on peut écrire la solution sous la forme :

$X = \exp(s \cdot \log(M_i)) \cdot X_0 = M_i^s \cdot X_0$

Pour calculer la transformation globale M à partir des transformations affines locales M_i, on utilise des fonctions poids w_i associées à chaque bloc, afin de définir l'influence de la $i^{ième}$ composante au point x, telles que

$$\dot{x} = \sum_i w_i\,(x).\,(A_i.x+v_i) \text{ où } \sum_i w_i\,(x) = 1$$

Cette transformation est inversible, la transformation inverse étant constituée des mêmes poids w_i, mais avec des composantes affines inverses. En effet, soit une transformation affine T, alors la transformée d'un point $X=(x_1, x_2, x_3, 1)^T$ est T.X, celle d'une fonction poids $X \rightarrow w_i(X)$ est $Y \rightarrow w_i(T^{-1}.Y)$, et celle d'une transformation affine M_i s'écrit $T.M_i.T^{-1}$

Après application d'une transformation affine T, l'équation précédente devient alors :

$$Y = \sum_i x_i\,(T^{-1}.Y).log(T.M_i.T^{-1}).Y = \sum_i w_i\,(T^{-1}.Y).T.log(M_i).T^{-1}.Y$$

A partir des logarithmes, on peut définir une distance log-euclidienne entre deux transformations affines T1 et T2 : $d(T_1,T_2) = \|log(T_1) - log(T_2)\|$ où $\|.\|$ est une norme euclidienne ; ici en particulier, il s'agit de la norme de Frobenius définie par :

$$\|M\|_{Frob} = (Tr(M^T.M))^{1/2}$$

On définit alors l'énergie de régularisation élastique [25] permettant de régulariser les transformations :

$$E_e = \frac{1}{2}.\sum_{i=1}^{N}\sum_{j\neq i} p_{i,j}.\|log(T_i) - log(T_j)\|^2$$

où les poids de corrélations $p_{i,j}$ sont définis par :

$$p_{i,j} = \frac{\sum_{x\in\mathbb{R}} w_i\,(x).w_j(x)}{\sum_{x\in\mathbb{R}} w_i\,(x)}$$

La dérivée partielle de l'énergie élastique, qui s'écrit

$$\frac{\partial E_e}{\partial \log\,(T_k)} = \sum_{j\neq k} p_{j,k}.(\log(T_k) - \log(T_j))$$

peut alors être minimisée par une méthode de descente du gradient.

De même, on définit une énergie fluide qui est elle aussi à minimiser pour régulariser les corrections des transformations :

$$E_j = \frac{1}{2} \cdot \sum_{i=1}^{N} \sum_{j \neq i} p_{i,j} \cdot \| log(\partial T_i) - log(\partial T_j) \|^2$$

où ∂T_i est une correction de la transformation T_i du bloc i, calculée lors d'une itération.

Ayant alors deux termes de régularisations, on peut définir deux paramètres $\lambda_e \in [0,1]$ pour déterminer l'influence de la régularisation élastique et $\lambda_f \in [0,1]$ pour la régularisation fluide.

Cette méthode de régularisation permet d'obtenir des interpolations plus lisses entre les différents blocs où les transformations affines locales avaient été calculées.

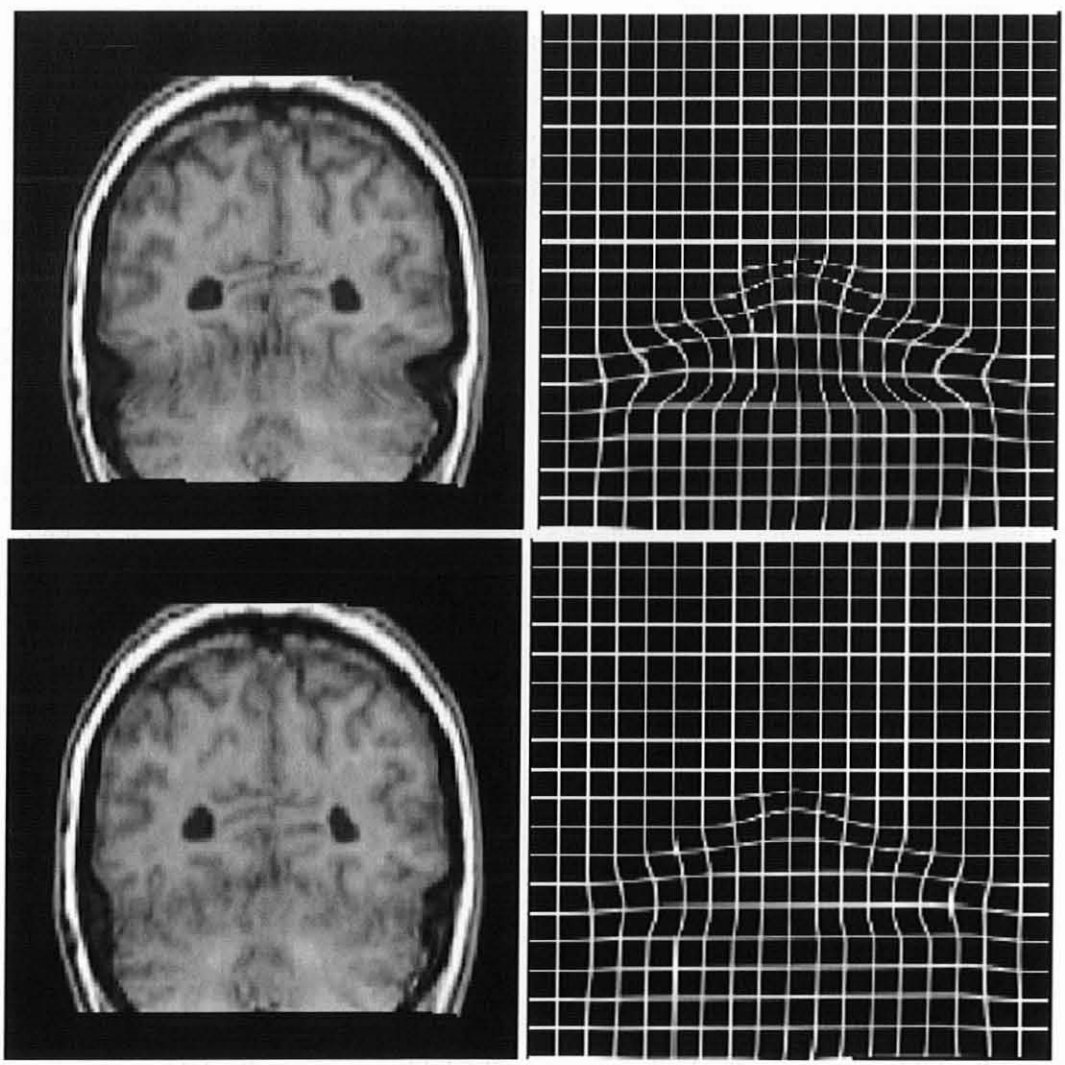


Figure 22 :
Images obtenues après recalage sans régularisation (λe = λf = 0 en haut) et avec des régularisations élastique et fluide (λe = 0,3 et λf = 0,2 en bas)[25]

2.3. Création d'un *template*

Disposant de N images, on souhaite réaliser une image « moyenne » qui servira de référence pour normaliser de futurs examens à analyser. La méthode permettant d'obtenir ce *template* est la suivante :

a) Calcul des déformations pour normaliser N-1 images sur la $N^{ème}$ image servant de référence,
b) Calcul de la moyenne des N-1 images normalisées,
c) Calcul des déformations pour normaliser les N images initiales sur l'image moyenne,
d) Calcul de la nouvelle moyenne des N images normalisées,
e) Réitérer le processus à partir de (c) pour normaliser les N images initiales en utilisant la nouvelle image moyenne comme image de référence.

L'augmentation du nombre d'itérations permet de réduire l'influence de la référence, la moyenne se rapprochant alors de la solution théorique. Le *template* obtenu est alors représentatif de l'échantillon d'images utilisées pour le construire. Dans la pratique, quatre itérations suffisent à l'obtention d'un *template* exploitable.

Références

1. Alavi, A., et al., *Positron emission tomography imaging of regional cerebral glucose metabolism.* Semin Nucl Med, 1986. **16**(1): p. 2-34.
2. Chassoux, F., et al., *Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study.* Brain, 2004. **127**(Pt 1): p. 164-74.
3. Ryvlin, P., et al., *Functional neuroimaging strategy in temporal lobe epilepsy: a comparative study of 18FDG-PET and 99mTc-HMPAO-SPECT.* Ann Neurol, 1992. **31**(6): p. 650-6.
4. Theodore, W.H., et al., *Temporal lobectomy for uncontrolled seizures: the role of positron emission tomography.* Ann Neurol, 1992. **32**(6): p. 789-94.
5. Henry, T.R., J.C. Mazziotta, and J. Engel, Jr., *Interictal metabolic anatomy of mesial temporal lobe epilepsy.* Arch Neurol, 1993. **50**(6): p. 582-9.
6. Semah, F., et al., *Is interictal temporal hypometabolism related to mesial temporal sclerosis? A positron emission tomography/magnetic resonance imaging confrontation.* Epilepsia, 1995. **36**(5): p. 447-56.
7. Kim, Y.K., et al., *Differential Features of Metabolic Abnormalities Between Medial and Lateral Temporal Lobe Epilepsy: Quantitative Analysis of 18F-FDG PET Using SPM.* J Nucl Med, 2003. **44**(7): p. 1006-1012.
8. Engel, J., Jr., et al., *Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG.* Neurology, 1990. **40**(11): p. 1670-7.
9. Engel, J., Jr., et al., *Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes.* Ann Neurol, 1982. **12**(6): p. 510-7.
10. Hajek, M., et al., *Mesiobasal versus lateral temporal lobe epilepsy: metabolic differences in the temporal lobe shown by interictal 18F-FDG positron emission tomography.* Neurology, 1993. **43**(1): p. 79-86.
11. Manno, E.M., et al., *Predictors of outcome after anterior temporal lobectomy: positron emission tomography.* Neurology, 1994. **44**(12): p. 2331-6.
12. Henry, T.R., et al., *Quantifying interictal metabolic activity in human temporal lobe epilepsy.* J Cereb Blood Flow Metab, 1990. **10**(5): p. 748-57.
13. Friston KJ, A.J., Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ, *Spatial registration and normalization of images.* Hum Brain Mapp, 1995. **2**: p. 165–189.
14. Bartenstein, P., et al., *European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain imaging using [(18)F]FDG.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29**(10): p. BP43-8.
15. Carne, R.P., et al., *"Magnetic resonance imaging negative positron emission tomography positive" temporal lobe epilepsy: FDG-PET pattern differs from mesial temporal lobe epilepsy.* Mol Imaging Biol, 2007. **9**(1): p. 32-42.
16. Kim, Y.K., et al., *(18)F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis.* J Nucl Med, 2002. **43**(9): p. 1167-74.
17. Knowlton, R.C., *The role of FDG-PET, ictal SPECT, and MEG in the epilepsy surgery evaluation.* Epilepsy Behav, 2006. **8**(1): p. 91-101.
18. Lee, S.K., et al., *Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy.* Ann Neurol, 2005. **58**(4): p. 525-32.
19. Plotkin, M., et al., *Use of statistical parametric mapping of (18) F-FDG-PET in frontal lobe epilepsy.* Nuklearmedizin, 2003. **42**(5): p. 190-6.
20. Kim, M.A., et al., *Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: Analysis of 18F-FDG PET using SPM.* Seizure, 2006. **15**(1): p. 56-63.

21. Yun, C.H., et al., *Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis.* Epilepsia, 2006. **47**(3): p. 574-9.
22. Casse, R., et al., *Positron emission tomography and epilepsy.* Mol Imaging Biol, 2002. **4**(5): p. 338-51.
23. Jeong, Y., et al., *18F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients.* J Nucl Med, 2005. **46**(2): p. 233-9.
24. Arsigny Vincent, C.O., Pennec Xavier, Ayache Nicholas, *A Fast and Log-Euclidean Polyaffine Framework for Locally Affine Registration.* 2006, INRIA – Sophia Antipolis, Equipe ASCLEPIOS.
25. Commowick, O., et al., *An efficient locally affine framework for the smooth registration of anatomical structures.* Med Image Anal, 2008. **12**(4): p. 427-41.
26. Fisher, R.S., et al., *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE).* Epilepsia, 2005. **46**(4): p. 470-2.
27. Vespignani, H., *EPILEPSIES DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE.* Référentiel national du collège national des enseignants de Neurologie. 2002.
28. Hauser, W.A. and L.T. Kurland, *The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967.* Epilepsia, 1975. **16**(1): p. 1-66.
29. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.* Epilepsia, 1989. **30**(4): p. 389-99.
30. French, J.A., et al., *Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination.* Ann Neurol, 1993. **34**(6): p. 774-80.
31. Williamson, P.D., et al., *Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology.* Ann Neurol, 1993. **34**(6): p. 781-7.
32. Engel, J., Jr., *Introduction to temporal lobe epilepsy.* Epilepsy Res, 1996. **26**(1): p. 141-50.
33. Dupont, S., *Epilepsies partielles symptomatiques*, in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, Elsevier, Editor. 2004, Elsevier. p. 17-044-0-10.
34. *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.* Epilepsia, 1981. **22**(4): p. 489-501.
35. Dupont, S., *[MRI exploration of partial epilepsy].* Rev Neurol (Paris), 2002. **158**(5 Pt 2): p. 4S19-26.
36. Jackson, G.D., et al., *Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging.* Neurology, 1990. **40**(12): p. 1869-75.
37. Jackson, G.D., et al., *Optimizing the diagnosis of hippocampal sclerosis using MR imaging.* AJNR Am J Neuroradiol, 1993. **14**(3): p. 753-62.
38. Chapman, K., et al., *Seizure outcome after epilepsy surgery in patients with normal preoperative MRI.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(5): p. 710-3.
39. Van Paesschen, W., *Ictal SPECT.* Epilepsia, 2004. **45 Suppl 4**: p. 35-40.
40. Devous, M.D., Sr., et al., *SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis.* J Nucl Med, 1998. **39**(2): p. 285-93.
41. la Fougere, C., et al., *PET and SPECT in epilepsy: a critical review.* Epilepsy Behav, 2009. **15**(1): p. 50-5.
42. Drzezga, A., et al., *18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis.* J Nucl Med, 1999. **40**(5): p. 737-46.
43. Wong, C.Y., et al., *Outcome of temporal lobe epilepsy surgery predicted by statistical parametric PET imaging.* J Nucl Med, 1996. **37**(7): p. 1094-100.
44. Henry, T.R. and R.L. Van Heertum, *Positron emission tomography and single photon emission computed tomography in epilepsy care.* Semin Nucl Med, 2003. **33**(2): p. 88-104.
45. Ben Mahmoud, S., *Tomoscintigraphie de perfusion cerebrale dans l'epilepsie lobaire temporale pharmacoresistante : Comparaison de differentes methodes d'analyse*. 2007. 123 p. Th.D: Médecine Nucléaire: NANCY

46. Baumgartner, C., et al., *Preictal SPECT in temporal lobe epilepsy: regional cerebral blood flow is increased prior to electroencephalography-seizure onset.* J Nucl Med, 1998. **39**(6): p. 978-82.
47. Duncan, R., et al., *Ictal/postictal SPECT in the pre-surgical localisation of complex partial seizures.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993. **56**(2): p. 141-8.
48. Newton, M.R., et al., *Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. **55**(10): p. 891-4.
49. Bouilleret, V., et al., *Correlation between PET and SISCOM in temporal lobe epilepsy.* J Nucl Med, 2002. **43**(8): p. 991-8.
50. Duncan, J.S., *Imaging and epilepsy.* Brain, 1997. **120 (Pt 2)**: p. 339-77.
51. Newton, M.R., et al., *Ictal postictal and interictal single-photon emission tomography in the lateralization of temporal lobe epilepsy.* Eur J Nucl Med, 1994. **21**(10): p. 1067-71.
52. Duncan, R., et al., *Interictal temporal hypoperfusion is related to early-onset temporal lobe epilepsy.* Epilepsia, 1996. **37**(2): p. 134-40.
53. Lee, D.S., et al., *The usefulness of repeated ictal SPET for the localization of epileptogenic zones in intractable epilepsy.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. **29**(5): p. 607-14.
54. Newton, M.R., et al., *Ictal SPECT using technetium-99m-HMPAO: methods for rapid preparation and optimal deployment of tracer during spontaneous seizures.* J Nucl Med, 1993. **34**(4): p. 666-70.
55. O'Brien, T.J., et al., *Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus.* Neurology, 1998. **50**(2): p. 445-54.
56. Camargo, E.E., *Brain SPECT in neurology and psychiatry.* J Nucl Med, 2001. **42**(4): p. 611-23.
57. Noachtar, S., et al., *Ictal technetium-99m ethyl cysteinate dimer single-photon emission tomographic findings and propagation of epileptic seizure activity in patients with extratemporal epilepsies.* Eur J Nucl Med, 1998. **25**(2): p. 166-72.
58. Rowe, C.C., et al., *Patterns of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: qualitative and quantitative analysis.* Neurology, 1991. **41**(7): p. 1096-103.
59. Van Paesschen, W., et al., *SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis.* Brain, 2003. **126**(Pt 5): p. 1103-11.
60. Nelissen, N., et al., *Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis.* Neuroimage, 2006. **32**(2): p. 684-95.
61. Duncan, R., et al., *Ictal cerebral blood flow in seizures originating in the posterolateral cortex.* J Nucl Med, 1996. **37**(12): p. 1946-51.
62. Avery, R.A., et al., *Reproducibility of serial peri-ictal single-photon emission tomography difference images in epilepsy patients undergoing surgical resection.* Eur J Nucl Med, 2000. **27**(1): p. 50-5.
63. Avery, R.A., et al., *Effect of injection time on postictal SPET perfusion changes in medically refractory epilepsy.* Eur J Nucl Med, 1999. **26**(8): p. 830-6.
64. Spanaki, M.V., et al., *Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization.* J Nucl Med, 1999. **40**(5): p. 730-6.
65. McIntosh, A.M., S.J. Wilson, and S.F. Berkovic, *Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings.* Epilepsia, 2001. **42**(10): p. 1288-307.
66. Wieser, H.G., et al., *ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery.* Epilepsia, 2001. **42**(2): p. 282-6.
67. Willmann, O., et al., *The contribution of 18F-FDG PET in preoperative epilepsy surgery evaluation for patients with temporal lobe epilepsy A meta-analysis.* Seizure, 2007. **16**(6): p. 509-20.
68. Swartz, B.E., et al., *The use of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose (FDG-PET) positron emission tomography in the routine diagnosis of epilepsy.* Mol Imaging Biol, 2002. **4**(3): p. 245-52.
69. Swartz, B.E., et al., *Neuroimaging in temporal lobe epilepsy: test sensitivity and relationships to pathology and postoperative outcome.* Epilepsia, 1992. **33**(4): p. 624-34.

70. Delbeke, D., et al., *Postsurgical outcome of patients with uncontrolled complex partial seizures and temporal lobe hypometabolism on 18FDG-positron emission tomography.* Invest Radiol, 1996. **31**(5): p. 261-6.
71. Radtke, R.A., et al., *Temporal lobe hypometabolism on PET: predictor of seizure control after temporal lobectomy.* Neurology, 1993. **43**(6): p. 1088-92.
72. Bouilleret, V., et al., *Insular cortex involvement in mesiotemporal lobe epilepsy: a positron emission tomography study.* Ann Neurol, 2002. **51**(2): p. 202-8.
73. Goffin, K., et al., *Neuronuclear assessment of patients with epilepsy.* Semin Nucl Med, 2008. **38**(4): p. 227-39.
74. Gaillard, W.D., et al., *FDG-PET and volumetric MRI in the evaluation of patients with partial epilepsy.* Neurology, 1995. **45**(1): p. 123-6.
75. O'Brien, T.J., et al., *Hippocampal atrophy is not a major determinant of regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy.* Epilepsia, 1997. **38**(1): p. 74-80.
76. Koutroumanidis, M., et al., *Significance of interictal bilateral temporal hypometabolism in temporal lobe epilepsy.* Neurology, 2000. **54**(9): p. 1811-21.
77. Vinton, A.B., et al., *The extent of resection of FDG-PET hypometabolism relates to outcome of temporal lobectomy.* Brain, 2007. **130**(Pt 2): p. 548-60.
78. Dupont, S., et al., *Is amygdalohippocampectomy really selective in medial temporal lobe epilepsy? A study using positron emission tomography with (18)fluorodeoxyglucose.* Epilepsia, 2001. **42**(6): p. 731-40.
79. Joo, E.Y., et al., *Postoperative alteration of cerebral glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy.* Brain, 2005. **128**(Pt 8): p. 1802-10.
80. Bouilleret, V., et al., *Involvement of the basal ganglia in refractory epilepsy: an 18F-fluoro-L-DOPA PET study using 2 methods of analysis.* J Nucl Med, 2005. **46**(3): p. 540-7.
81. Lee, D.S., et al., *Disparity of perfusion and glucose metabolism of epileptogenic zones in temporal lobe epilepsy demonstrated by SPM/SPAM analysis on 15O water PET, [18F]FDG-PET, and [99mTc]-HMPAO SPECT.* Epilepsia, 2001. **42**(12): p. 1515-22.
82. Akanuma, N., et al., *Hemisphere-specific episodic memory networks in the human brain: a correlation study between intracarotid amobarbital test and [(18)F]FDG-PET.* J Cogn Neurosci, 2009. **21**(3): p. 605-22.
83. Buch, K., et al., *Evaluating the accuracy of perfusion/metabolism (SPET/PET) ratio in seizure localization.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(3): p. 579-88.
84. Kim, M.A., et al., *Relationship between bilateral temporal hypometabolism and EEG findings for mesial temporal lobe epilepsy: analysis of 18F-FDG PET using SPM.* Seizure, 2006. **15**(1): p. 56-63.
85. Kim, Y.K., et al., *Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: quantitative analysis of (18)F-FDG PET using SPM.* J Nucl Med, 2003. **44**(7): p. 1006-12.
86. Lee, J.J., et al., *Diagnostic performance of 18F-FDG PET and ictal 99mTc-HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET.* Seizure, 2005. **14**(3): p. 213-20.
87. Ohta, Y., et al., *Voxel- and ROI-based statistical analyses of PET parameters for guidance in the surgical treatment of intractable mesial temporal lobe epilepsy.* Ann Nucl Med, 2008. **22**(6): p. 495-503.
88. Van Bogaert, P., et al., *Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in mesial temporal lobe epilepsy.* Neuroimage, 2000. **12**(2): p. 129-38.
89. Muzik, O., et al., *Statistical Parametric Mapping: Assessment of Application in Children.* Neuroimage, 2000. **12**(5): p. 538-549.
90. Gispert, J.D., et al., *Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans.* Neuroimage, 2003. **19**(3): p. 601-12.

91. Davatzikos, C., et al., *Accuracy and Sensitivity of Detection of Activation Foci in the Brain via Statistical Parametric Mapping: A Study Using a PET Simulator.* Neuroimage, 2001. **13**(1): p. 176-184.
92. Ishii, K., et al., *Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains.* J Nucl Med, 2001. **42**(4): p. 548-57.
93. Kawachi, T., et al., *Gender differences in cerebral glucose metabolism: a PET study.* Journal of the Neurological Sciences, 2002. **199**(1-2): p. 79-83.
94. Lancaster, J.L., et al., *Global spatial normalization of human brain using convex hulls.* J Nucl Med, 1999. **40**(6): p. 942-55.
95. Sugiura, M., et al., *Anatomic validation of spatial normalization methods for PET.* J Nucl Med, 1999. **40**(2): p. 317-22.
96. Kochunov, P., et al., *Evaluation of octree regional spatial normalization method for regional anatomical matching.* Human Brain Mapping, 2000. **11**(3): p. 193-206.
97. Ashburner, J. and K.J. Friston, *Nonlinear spatial normalization using basis functions.* Hum Brain Mapp, 1999. **7**(4): p. 254-66.
98. Bookstein, F.L., *"Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images.* Neuroimage, 2001. **14**(6): p. 1454-62.
99. Talairach J, T.P., *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System : An Approach to Cerebral Imaging*. 1988: Thieme Medical Publishers.

VU

NANCY, le **20 septembre 2009**
Le Président de Thèse

Professeur G. KARCHER

NANCY, le **29 septembre 2009**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, **2 octobre 2009**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

Résumé

OBJECTIF : La TEP-^{18}F-FDG cérébrale est devenue très utilisée dans le bilan des épilepsies partielles d'indication chirurgicale. Les analyses quantitatives de comparaison voxel-à-voxel à des populations témoins se sont développées dans l'aide à l'interprétation de ces examens. SPM est la méthode classiquement utilisée et elle nécessite une normalisation spatiale soumise à certains écueils méthodologiques (déformations aberrantes des images et image anatomique de référence (*template*) inadaptée). Nous avons comparé la méthode SPM à une nouvelle méthode de normalisation spatiale développée par l'INRIA et qui pourrait pallier au moins en partie les inconvénients de SPM. MATERIELS ET METHODES : Trente patients ayant une épilepsie temporale bien caractérisée ainsi que 13 patients témoins ont bénéficié d'une TEP-^{18}F-FDG analysée en utilisant successivement la normalisation spatiale avec SPM et avec la méthode INRIA, par comparaison à une population témoin de 20 sujets. RESULTATS : la méthode de l'INRIA s'est révélée un peu moins sensible que celle de SPM pour détecter les foyers temporaux épileptogènes des patients (73% versus 93%). Elle semble apporter des résultats plus spécifiques avec beaucoup moins de foyers extra-temporaux détectés et un taux d'examen normal un peu plus élevé dans la population témoin (85% versus 69%). CONCLUSION : chez les patients ayant eu une TEP-^{18}F-FDG pour épilepsie temporale pharmaco-résistante, la quantification des anomalies par une nouvelle méthode développée par l'INRIA semble apporter un gain en terme de spécificité, mais avec peut-être une moindre sensibilité. Des études sont actuellement en cours pour optimiser l'utilisation de cette nouvelle méthode.

Titre en anglais : ^{18}F-FDG Positron emission tomography quantitative analysis in drug résistant temporal lobe epilepsy: Comparison of two spatial normalization algorithms.

Abstract :

PURPOSE: cerebral ^{18}F-FDG-PET is often used in the pre-surgical work up of drug refractory temporal lobe epilepsy. Voxel-by-voxel quantitative statistical analysis with control populations are increasingly used in order to make the interpretation of these exams easier. SPM is the reference method, using a normalization process but with some issues (abnormal images deformations and unsuitable anatomical template). We compared the SPM procedure with a new INRIA-developed spatial normalization method which could be able to, at least partially, overcome these SPM issues. METHODS: INRIA method was less sensible than SPM in the detection of temporal epileptogenic foci (73% vs 93%) but seemed to bring more specific results since it detected less extra-cerebral abnormalities with a slightly better normality rate in the control population (85% vs 69%). CONCLUSION: in cerebral ^{18}F-FDG-PET performed in the temporal lobe epilepsy work-up, abnormalities quantification with the new INRIA-developed method seems to bring a better specifity, maybe at the price of a lower sensibility. Ongoing studies are conducted to optimize this new method.

Thèse de médecine spécialisée (Médecine Nucléaire) – Année 2009

Mots-clefs : épilepsie temporale, TEP, FDG, tests statistiques paramétriques

---

Keywords: temporal epilepsy, PET, FDG, statistical parametric tests

---

Intitulé et adresse de l'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex