

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 076/14

LES EPILEPSIES PHARMACORESISTANTES (A propos de 25 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/06/2014

PAR

Mr. BEN SGHIER AHMED

Né le 15 Août 1986 à Old Ahmed Tissaf

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Pharmacorésistance - Epilepsie temporale - Sclérose hippocampique
Vidéo-EEG - Chirurgie de l'Épilepsie

JURY

M. KHATOUF MOHAMMED.....	PRESIDENT	
Professeur d'Anesthésie réanimation		
Mme. MESSOUAK OUAFAE.....	RAPPORTEUR	
Professeur de Neurologie		
M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	} JUGES	
Professeur de Neurologie		
M. KHABBAL YOUSSEF.....		
Professeur agrégé de Pharmacologie		
M. SOUIRTI ZOUHAYR.....	MEMBRE ASSOCIE	
Professeur assistant de Neurologie		

SOMMAIRE

CHAPITRE THEORIQUE	4
I. Généralités	5
A. Introduction–définitions.....	5
B. Historique	6
C. Diagnostic de l'épilepsie	8
1. Généralités	8
2. Examens complémentaires	9
D. Classification.....	11
1. Des crises épileptiques.....	11
2. Classification des syndromes épileptiques	15
3. Syndromes épileptiques.....	18
a) Epilepsie partielle	18
b) Epilepsie généralisée	22
II. Epilepsie pharmacorésistante	24
A. Introduction–définitions	24
B. LA PHARMACORÉSISTANCE EN PRATIQUE CLINIQUE.....	27
1. Les indicateurs de la pharmacorésistance en pratique clinique	27
2. Les aspects de PSEUDO–PHARMACORÉSISTANCE	28
C. LES RISQUES DE LA PHARMACORÉSISTANCE	30
D. Bilan devant une épilepsie pharmacorésistante	32
1. L'IRM morphologique	32
2. L'exploration électro–clinique.....	34
3. L'imagerie fonctionnelle	36
4. Le bilan neuropsychologique	38
5. Evaluation psychiatriques	39
III. Physiopathologie.....	42
A. Les mécanismes étiologiques des crises épileptiques	42
1. Facteurs génétiques	42
2. Les facteurs acquis	42
3. Mécanisme de la décharge épileptique	42
B. Neuro–anatomie de la crise épileptique	45
1. Initiation de la décharge épileptique	45
2. Propagation de la décharge épileptique	46
3. Fin de la décharge épileptique	46
C. Mécanismes de l'épileptogénèse	48
1. Rôle de la barrière hémato–encéphalique	50
2. Réactions inflammatoires	52
3. Modifications des gènes	53
D. Les mécanismes de pharmacorésistance	53
1. Les transporteurs multidrogues	55

2. Modifications des cibles des antiépileptiques	56
3. Spectre d'action limité des antiépileptiques disponibles	56
IV. Etiologies	58
A. Sclérose hippocampique	58
B. Malformations	60
1. Anomalies du développement cortical.....	60
2. Malformations vasculaires	73
C. Les hamartomes hypothalamiques	75
D. Lésions séquellaires	75
1. Séquelles post-traumatique.....	76
2. Lésions anoxo-ischémiques	76
3. Séquelles post-infectieuse/inflammatoire.....	77
V. Prise en charge de l'épilepsie pharmacorésistante	78
A. Médicaments antiépileptiques	78
1. Principaux mécanismes d'action	79
2. Règles d'utilisation	84
3. Instauration d'un traitement antiépileptique	85
4. Les antiépileptiques dans le cadre d'épilepsie pharmacorésistante .	85
B. Traitement chirurgical de l'épilepsie	87
1. Généralités	87
2. Candidats à une chirurgie de l'épilepsie.....	88
3. Acteurs de la prise en charge chirurgicale de l'épilepsie.....	90
4. Objectif de la chirurgie de l'épilepsie	91
5. Examens réalisés au cours du bilan préchirurgical.....	92
6. Contre-indications à la chirurgie de l'épilepsie	95
7. Techniques chirurgicales	96
a) Chirurgie curative	96
b) Chirurgie palliative	101
C. Autres moyens thérapeutiques.....	105
CHAPITRE PRATIQUE.....	107
INTRODUCTION	108
MATERIELS ET METHODES.....	109
RESULTATS	110
DISCUSSION	126
CONCLUSION.....	143
RESUMES	145
REFERENCES	151
ANNEXE	175

LISTE DES ABREVIATIONS

BHE	: Barrière hémato–encéphalique
CHU	: Centre hospitalier universitaire
DCFT	: Dysplasie corticale focale type Taylor
DNT	: Tumeur dysembryoplasique neuroépithéliale
EEG	: Electroencéphalographie
FLAIR	: <i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
GABA	: Acide gamma–aminobutyrique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LICE	: Ligue internationale contre l'épilepsie
MAE	: Médicament antiépileptique
MAV	: Malformation artério–veineuse
OMS	: Organisation mondiale de la santé
SH	: Sclérose hippocampique
SNV	: Stimulation du nerf vague
SUDEP	: Sudden Unexpected Death in Epilepsy
TEMP	: Tomographie d'émission monophotonique
TEP	: Tomographie d'émission de positons

CHAPITRE THEORIQUE

I. Généralités

A. Introduction-définitions (1) (2) (3)

L'épilepsie est une affection neurologique qui traduit une anomalie du fonctionnement cérébral. Cette affection se manifeste par des épisodes paroxystiques : les crises épileptiques. Aujourd'hui, on estime que parmi les 3,5 millions de personnes qui développent une épilepsie chaque année à travers le monde, 40% sont âgées de moins de 15 ans (Guerrini, 2006) (4).

Il faut différencier entre crise épileptique et épilepsie :

Le mot épilepsie recouvre plusieurs formes : il n'existe pas une épilepsie mais des formes diverses et variées d'épilepsie.

La maladie épileptique (« l'épilepsie » au sens large) était définie par la répétition sur un mode chronique, chez un même sujet, de crises de nature épileptique spontanées.

Cette définition a récemment évolué : le concept central de cette nouvelle définition est une altération persistante dans le cerveau qui augmente la probabilité de crises ultérieures.

L'épilepsie n'est donc plus définie par la répétition de plusieurs crises mais par la survenue d'au moins une crise épileptique associée à une perturbation cérébrale persistante qui peut entraîner la survenue d'autres crises.

Les crises ont des manifestations motrices, sensitives, sensorielles ou psychiques, parfois accompagnées d'une altération de la conscience, secondaires à une décharge anormale, **excessive** et **hypersynchrone** de neurones.

C'est la conséquence d'un déséquilibre brutal entre des phénomènes excitateurs et inhibiteurs régissant la stabilité de la membrane du neurone et l'efficacité synaptique. La dépolarisation paroxystique brutale de la membrane neuronale est un phénomène pathologique fondamental de la crise épileptique.

Ces crises peuvent être le symptôme d'une affection aiguë, générale ou qui touche préférentiellement le système nerveux central.

Les données électroencéphalographiques sont d'une importance capitale dans le diagnostic des crises épileptiques mais en aucun cas le diagnostic ne sera pas porter que sur ces seules données : il n'y a pas d'épilepsie sans crise clinique.

B. Historique

Le mot épilepsie vient du verbe grec « *Epilambanein* » qui signifie surprendre, attaquer ou être possédé par des démons, puisque on croyait par le passé, et beaucoup en sont encore convaincus, qu'une personne souffrant d'épilepsie était la proie d'une force ou d'une puissance surnaturelle. La description détaillée la plus ancienne existe sous forme d'une tablette babylonienne qui se trouve à Londres au "British Museum", Il s'agit d'un chapitre d'un manuel de médecine babylonien comportant 40 tablettes qui date d'au moins 2000 ans avant Jésus-Christ. On y trouve une description des différents types de crises actuellement reconnus. La tablette met en valeur le caractère surnaturel de l'épilepsie, chaque type de crise étant associé au nom d'un esprit ou d'un dieu, le plus souvent malfaisant. De ce fait, le traitement relevait principalement du domaine spirituel (Organisation mondiale de la santé (OMS)).

La conception babylonienne de l'épilepsie préfigure celle des Grecs (au Ve siècle av. J-C.) qui l'ont surnommée "la maladie sacrée", dont on trouve la description dans le célèbre traité d'Hippocrate portant ce titre (www.hug-ge.ch). Cependant, Hippocrate voyait dans l'épilepsie non une maladie sacrée, mais un dysfonctionnement cérébral. Il recommandait des traitements en affirmant que si le mal devenait chronique, il était incurable.

La nature réelle de l'épilepsie a longtemps été déformée par les mythes et la peur, et les gens continuent d'entretenir de fausses conceptions au sujet de cette

affection. Ce n'est qu'aux XVIIIe et XIXe siècles de notre ère que l'épilepsie a commencé à être considérée comme un désordre cérébral. Pendant toute cette période, les épileptiques ont suscité la crainte, la suspicion et l'incompréhension, et ont été rejetés par la société. Au XIXe siècle, avec la neurologie qui commençait à s'imposer en tant qu'une discipline distincte de la psychiatrie, l'idée que l'épilepsie était un désordre cérébral a commencé à se répandre, notamment en Europe et aux États-Unis d'Amérique. Le premier médicament efficace contre l'épilepsie, le bromure, introduit en 1857, a commencé à se répandre au cours de la deuxième moitié de ce siècle. Les origines des conceptions modernes de la physiopathologie de l'épilepsie remontent aussi au XIXe siècle, avec les travaux de Hughlings Jackson qui en 1873 a émis l'hypothèse que les crises d'épilepsie étaient provoquées par des décharges électrochimiques brutales d'énergie dans le cerveau, et que le caractère des crises était lié à l'emplacement et à la fonction du site des décharges. C'est en 1920 que le psychiatre Hans Berger a découvert l'électroencéphalographie (EEG) qui est principalement utilisée depuis les années 1930 pour l'étude de l'épilepsie. L'EEG a révélé la présence des décharges électriques dans le cerveau et a aussi révélé l'existence de différents types d'ondes d'activité électrique cérébrale correspondante à différents types des crises. L'EEG a permis de localiser les sites de décharges épileptiques qui provoquent les crises et de développer les possibilités de traitements neurochirurgicaux qui sont devenus beaucoup plus courants à partir des années 1950.

La compréhension et le traitement de l'épilepsie ont aussi été améliorés au cours des dernières décennies par le développement du matériel de neuro-imagerie. Cette technologie a permis de découvrir un grand nombre de lésions cérébrales plus subtiles à l'origine de l'épilepsie. Tout type de lésion cérébrale (d'origine traumatique, congénitale, infectieuse, vasculaire, tumorale, dégénérative) peut provoquer des crises d'épilepsie chez certains patients. Une attention accrue est portée depuis

quelques décennies à la qualité de la vie, c'est-à-dire aux problèmes psychologiques et sociaux auxquels sont confrontées les personnes atteintes d'épilepsie. Très souvent, par contre, les épileptiques restent confrontés dans plusieurs pays aux vieilles croyances surnaturelles, au rejet social et à la discrimination. Même dans les pays développés, les crises d'épilepsie demeurent taboues et les personnes qui en souffrent préfèrent ne pas en parler. Ce qui en résulte sur les 50 millions d'épileptiques dans le monde, 35 millions n'ont pas accès à un traitement approprié soit que les services sont inexistantes, soit que l'épilepsie n'est pas considérée comme un problème médical ou comme une affection cérébrale que l'on peut soigner, surtout dans les pays en développement.

L'épilepsie est une maladie universelle, au sens où elle ne fait aucune distinction entre les classes sociales ou les régions du monde. Le degré d'intelligence n'est pas en cause. L'histoire est riche d'épileptiques célèbres, parmi lesquels Jules César, Vincent Van Gogh, Alfred Nobel et encore Napoléon.

C. Diagnostic de l'épilepsie

1. Généralités

Le diagnostic d'épilepsie ou de crise d'épilepsie isolée est généralement réalisé par un neurologue ou un épileptologue, consulté à la suite des premières manifestations.

L'examen clinique comporte l'anamnèse des ou de la crise(s) ainsi que l'interrogatoire du malade et/ou de sa famille et sera complété par la réalisation d'examens complémentaires. L'ensemble de ces informations permettront au clinicien d'éliminer les diagnostics différentiels d'épilepsie tels que d'autres pathologies neurologiques (accident ischémique transitoire, migraine, syndrome des jambes sans repos), les pathologies cardiaques (syncopes et autres événements cardiaques provoquant une perte de connaissance), les désordres endocriniens ou métaboliques

(hyponatrémie, hypoglycémie, hypokaliémie), les troubles du sommeil ainsi que les crises pseudo-épileptiques, les attaques de panique, les crises simulées, ainsi que les autres troubles paroxystiques du comportement (Thomas et Arzimanoglou 2001) (5) (Beghi 2008) (6).

Une fois les diagnostics différentiels écartés, deux paramètres majeurs doivent être réunis pour porter un diagnostic d'épilepsie : l'absence de cause immédiate au déclenchement des crises ainsi que la répétition ou récurrence dans le temps de ces crises.

2. Examens complémentaires

La majorité des examens réalisés ne le sont qu'à des fins d'éliminations de diagnostic différentiel. Cependant quelques-uns sont plus orientés vers le complément diagnostique de l'épilepsie comme les examens électroencéphalographiques et les méthodes d'imagerie cérébrale.

a) Examens électroencéphalographiques

L'EEG a permis, dès son avènement il y a plus de 70 ans, la mise en évidence de la « décharge neuronale excessive et hypersynchrone » qui reste à ce jour l'élément définissant le mieux la crise d'épilepsie.

La réalisation d'un EEG consiste en l'étude de l'activité électrique cérébrale enregistrée durant quelques minutes au moyen d'électrodes réparties sur le cuir chevelu.

La présence d'anomalies épileptiformes bien que caractéristiques ne suffit pas à porter un diagnostic. En effet, ces anomalies peuvent être retrouvées sans qu'aucune manifestation clinique ne puisse leur être associée. Ce phénomène appelé dissociation a essentiellement été décrit chez des enfants (Silverstein et Jensen 2007) (7). Ces explorations EEG sont par contre déterminantes pour une classification topologique fine des crises, la détermination de syndromes épileptiques reconnus ainsi que la détermination du traitement de première intention le plus adapté. Elles permettent

également d'identifier les patients présentant des anomalies focales qui peuvent révéler le point de départ d'une crise secondairement généralisée parfois considérée comme généralisée d'emblée sur les données de l'interrogatoire, et pour lesquels la réalisation d'une imagerie cérébrale serait particulièrement pertinente.

L'EEG conventionnel permet aussi de surveiller l'évolution de l'épilepsie. L'EEG joue donc un rôle crucial en épileptologie clinique mais il ne peut, à lui seul, établir ou réfuter le diagnostic d'épilepsie qui reste avant tout un diagnostic clinique. Cependant, 15% des patients épileptiques, tout âge confondu, ne présentent jamais d'anomalies intercritiques sur l'EEG standard (8) Donc lorsque la clinique est atypique et que la conviction première de crise d'épilepsie est forte, il faut savoir répéter les EEG.

b) Imagerie cérébrale

La réalisation d'une imagerie cérébrale est particulièrement intéressante après qu'un diagnostic d'épilepsie partielle ou focale ait été établi. Ces examens ne sont pas directement contributifs au diagnostic d'épilepsie, mais permettent dans certains cas d'objectiver une altération cérébrale ou une pathologie sous-jacente telle que les tumeurs, les malformations vasculaires, les lésions traumatiques ou les accidents vasculaires cérébraux, nécessitant un traitement spécifique. Ils permettent également par les informations apportées de préciser le diagnostic étiologique ou syndromique et d'affiner le pronostic de l'épilepsie. Plusieurs types d'examens peuvent être réalisés, les tomographies à rayon X (scanners), ainsi que les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ce dernier examen possède ainsi une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité pour la détection de petites lésions. Néanmoins celui-ci pourra être complété par un scanner pour la détection de petites calcifications (ILAE Commission Report 1997) (9). La réalisation d'une imagerie cérébrale chez l'enfant est également préférentiellement réalisée au moyen d'une IRM, en raison de l'absence d'émission de radiation (Gaillard *et al.* 2009) (10).

D. Classification

1. Des crises épileptiques (1) (11)

L'épilepsie est définie par la répétition, en général stéréotypée chez un même sujet, de crises spontanées. Les manifestations de cette maladie sont très variées, c'est pourquoi, la *Ligue internationale contre l'épilepsie (LICE)* a proposé une classification des crises, afin que tous les professionnels de la santé parlent le même langage. Cette classification est résumée dans la Figure 1.

Figure 1 : Classification des crises épileptiques proposées par la *LICE*.

Crises partielles (crises focales)

- A. Crises partielles simples (sans rupture de conscience)
 - 1. avec signes moteurs
 - 2. avec signes somato-sensitifs ou sensoriels
 - 3. avec signes végétatifs
 - 4. avec signes psychiques
 - 5. formes mixtes
- B. Crises partielles complexes (avec altération de la conscience)
 - 1. à début partiel simple, suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatisme
 - 2. avec troubles de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatismes
- C. Crises partielles secondairement généralisées
 - 1. crises partielles simple secondairement généralisées
 - 2. crises partielles complexes secondairement généralisées
 - 3. crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire

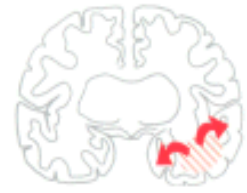
Crises d'emblée généralisées

- 1. Absences (=petit mal)
- 2. Crises myocloniques
- 3. Crises cloniques
- 4. Crises toniques
- 5. Crises tonico-cloniques (=grand mal)
- 6. Crises atoniques

Crises non classées

a) Crises partielles

Par définition, ces crises impliquent une région anatomiquement ou fonctionnellement bien délimitée. Ainsi les symptômes seront en étroite corrélation avec la zone de la décharge épileptique appelée zone épileptogène ce qui permet de les classer en fonction du lobe d'origine (frontales, temporales, pariétales,...). Ils peuvent être d'ordre moteur, sensitif, végétatif, psychique, dysphasique (trouble de la parole) ou encore dysmnésique (trouble de la mémoire). La décharge peut s'étendre sur plusieurs territoires corticaux différents, donnant ainsi naissance à plusieurs symptômes, on parle de « crise partielle simple ».



D'ailleurs les anomalies électroencéphalographiques sont restreintes aux zones de décharges épileptiques.

Si en plus de tout cela, il y a perte de conscience, on parle de « crise partielle complexe ».

Parfois la décharge peut s'étendre à l'autre hémisphère, à travers les fibres commissurales, donnant ainsi lieu à des manifestations tonico-cloniques bilatérales. On parle alors de « crise partielle secondairement généralisée ».

b) Crises d'emblée généralisées

Ces crises ne comportent aucun signe qui permet de localiser une région précise du cerveau. De plus, contrairement aux crises partielles, toutes les crises généralisées (sauf les crises myocloniques) sont associées à une perte de connaissance.



Les sujets épileptiques souffrant de crises d'emblée généralisées n'ont pas d'aura, ce qui stipule que la crise n'est pas précédée des signes annonciateurs. Il en découle qu'en l'absence de ces signes, ils ne peuvent prévoir la crise et ainsi « se mettre à l'abri » (descendre de leur vélo par exemple).

(1) **Les absences (= Petit Mal) :**

Elles se manifestent par une altération de la conscience plus ou moins brève (10 sec. en moyenne), isolée ou associée à d'autres symptômes. Ce type de crise se retrouve principalement chez les enfants.

(2) **Les crises myocloniques :**

Elles consistent en des secousses musculaires violentes, toujours brèves, bilatérales, plus ou moins rythmées et répétitives. Elles touchent préférentiellement les membres supérieurs ; les objets tenus dans la main sont alors projetés ou lâchés au moment de la crise. Elles peuvent également toucher les membres inférieurs, impliquant ainsi la chute de la personne. Attention, ce sont les seules crises d'emblée généralisées qui ne s'accompagnent pas d'altération de la conscience.

(3) **Les crises cloniques :**

Elles se caractérisent par des secousses cloniques rythmiques, plus ou moins régulières et généralisées. Un déficit moteur, régressif en quelques heures, est habituel après la crise.

(4) **Les crises toniques :**

Elles se caractérisent par une contracture musculaire soutenue, s'installant brutalement ou progressivement. Le spasme commence généralement dans la musculature du cou, puis s'étend à la face, aux muscles respiratoires et enfin à la musculature abdominale. Souvent, il touche également les muscles proximaux des membres. Ces crises toniques sont souvent responsables de chutes pouvant avoir des conséquences importantes.

(5) **Les crises tonico-cloniques (= Grand Mal) :**

Elles se divisent en trois phases. Au début, il y a une phase tonique, dans laquelle le patient perd brusquement connaissance, se raidit et chute. De plus, à cause de la contracture de la musculature respiratoire, il y a une apnée, qui peut provoquer une cyanose. Après quelques secondes survient la phase clonique caractérisée par des

secousses rythmiques des quatre membres qui durent généralement moins de quelques minutes. Durant cette phase, il peut y avoir une morsure de la langue, des pertes d'urines ou encore des pertes de selles. L'obnubilation et une respiration bruyante marquent la phase résolutive. Ensuite le patient s'endort généralement.

(6) **Les crises atoniques :**

Elles se manifestent par une diminution ou une abolition du tonus musculaire. Lorsqu'elles sont brèves, elles peuvent se limiter à la tête qui chute brusquement en avant. Si elles touchent les muscles posturaux, elles entraînent une chute brutale. Les crises atoniques peuvent également durer plus longtemps. Dans ce cas, le sujet reste immobile à terre avec une perte de connaissance.

c) **Les crises inclassables :**

Certaines crises ne peuvent être classées, soit par insuffisance des renseignements cliniques, soit en raison d'une sémiologie déroutante.

2. **Classification des syndromes épileptiques (annexe 1)**

La classification des syndromes épileptiques est définie, selon la *LICE*, par le « *groupement d'un certain nombre de symptômes et signes apparaissant ensemble d'une manière constante et non fortuite* ». Cela veut dire que l'on prend en compte :

- le type de crises (cf. *classification des crises*).
- le contexte clinique dans lequel s'inscrit l'épilepsie : âge du début, antécédents familiaux et personnels, histoire clinique.
- les manifestations neurologiques et extra-neurologiques associées à l'épilepsie.
- les données des EEGs critiques (= durant les crises) et intercritiques (= entre les crises).
- les données de l'imagerie.

Les bases de la classification des syndromes épileptiques sont constituées par deux axes : symptomatologique et étiopathogénique (=selon la cause et/ou les mécanismes sous-jacents) (Figure 2).

L'axe symptomatologique distingue, comme pour la classification des crises, les *épilepsies généralisées* et les *épilepsies partielles*.

L'axe étiopathogénique distingue :

- *Les épilepsies idiopathiques*, qui surviennent indépendamment de toute lésion cérébrale. Le facteur étiologique principal est représenté par une prédisposition génétique, réelle ou présumée.

- *Les épilepsies symptomatiques*, qui résultent d'une lésion structurelle diffuse ou focale, évolutive ou fixée, du système nerveux central (par exemple : traumatisme crânien, accident vasculaire cérébrale, alcool, infections).

- *Les épilepsies cryptogéniques* (=dont la cause est cachée) sont présumées symptomatiques d'une cause inconnue qui échappe à nos moyens d'investigation.

Cette classification est complexe et évolutive ce qui s'explique par le fait qu'elle reflète les situations réelles. Malgré tout, elle est un outil précieux, permettant de catégoriser la plupart des épilepsies.

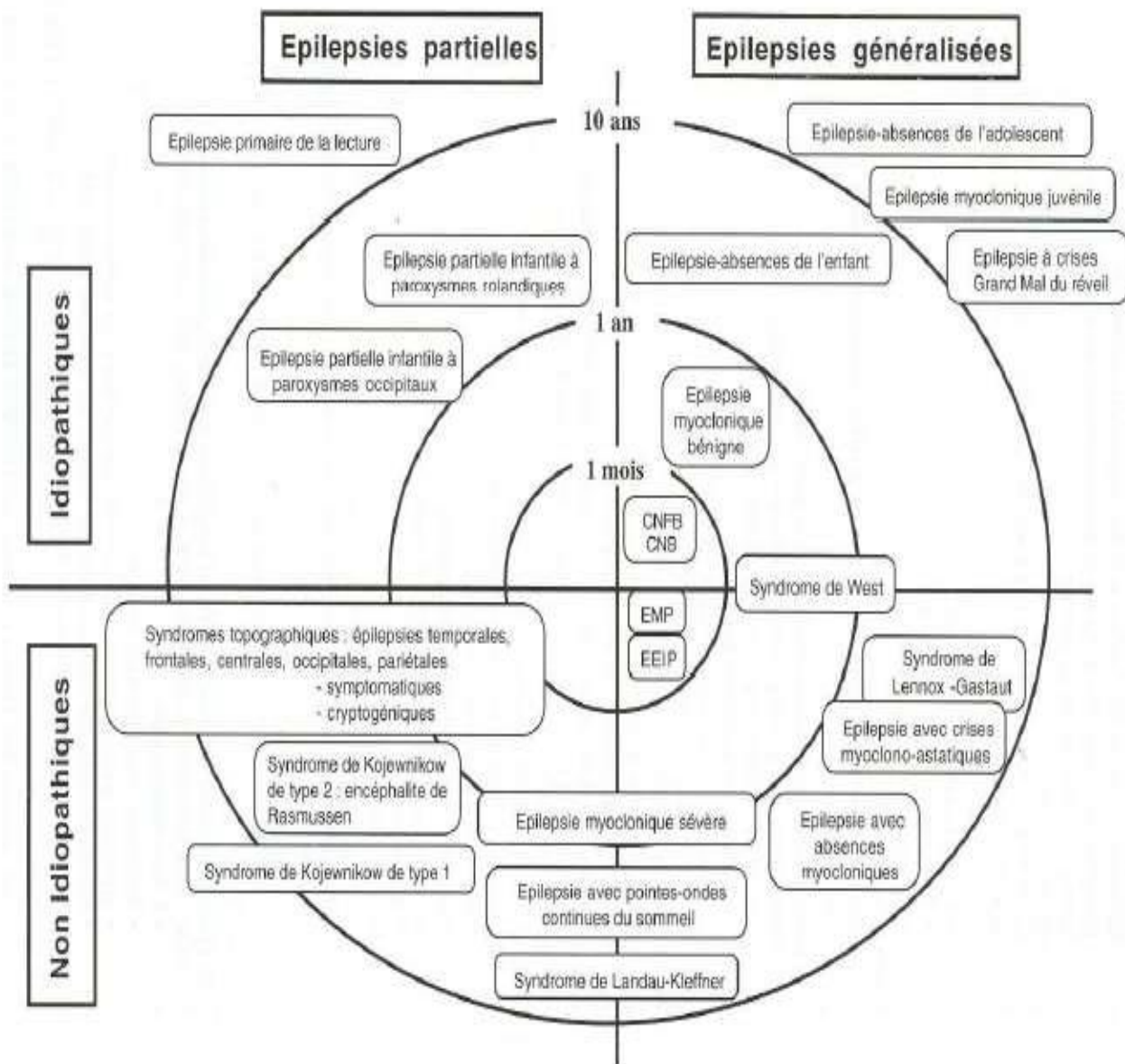


Figure 2 : Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques. (D'après Thomas & Arzimanoglou, 2000) (12).

CNFB : Convulsions néonatales familiales bénignes.

CNB : Convulsions néonatales bénignes.

EMP : Épilepsies myocloniques progressives.

EEIP : Encéphalopathie épileptique infantile précoce.

3. Syndromes épileptiques

Il existe une multitude d'épilepsies et de syndromes épileptiques, mais nous ne détaillerons que certains syndromes épileptiques.

a) Epilepsie partielle

(1) Epilepsie temporal

Les épilepsies du lobe temporal sont les plus fréquentes (Fogarasi *et al.* 2007) (13) et débutent dans l'enfance ou chez le jeune adulte (Bancaud, 1987) (14) On distingue :

(a) Épilepsie de la face mésiale du lobe temporal (Figure 3)

Ce syndrome initialement décrit par French et Williamson (15) (16) comporte une séquence temporelle évocatrice :

- survenue fréquente dans la toute petite enfance d'un événement précoce (convulsion fébrile compliquée ou traumatisme crânien).
- intervalle libre, cliniquement silencieux.
- début dans l'enfance de crises partielles de sémiologie stéréotypée évocatrice : crises partielles simples avec sémiologie neurovégétative, affective ou dysmnésique, crises partielles complexes caractérisées par des automatismes oro-alimentaires (mâchonnements), gestuels simples, et éventuellement une dystonie unilatérale (controlatérale au foyer) avec rares généralisations. Dans les cas typiques, la phase subjective initiale des crises est constante et relativement longue (une à plusieurs dizaines de secondes), parfois isolée.

L'horaire des crises est le plus souvent diurne. Fait intéressant, ce tableau clinique est associé dans la majorité des cas à l'existence d'une atrophie hippocampique sur l'IRM, corollaire neuroradiologique de la sclérose hippocampique (SH) dont le diagnostic est anatomopathologique. Le profil évolutif se fait vers une aggravation ou tout au moins une non-stabilisation de la fréquence des crises, avec apparition de troubles de mémoire intercritiques parfois invalidants. Le traitement médical est rarement efficace, contrairement au traitement chirurgical qui doit être proposé le plus précocement possible pour limiter les séquelles neuropsychologiques.

Figure 3 : Syndrome de l'épilepsie de la face médiale d'après Engel (1996) (17).

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.
- auras survenant de façon isolée.
- rares crises secondairement généralisées.
- crises disparaissant pendant quelques années au moment de l'adolescence.
- crises devenant souvent pharmacorésistantes.
- possibilité de développement de troubles du comportement, généralement d'une dépression.

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 crises partielles complexes débutent souvent par une réaction d'arrêt. Les automatismes oroalimentaires et complexes sont fréquents. Une posture anormale d'un bras, controlatérale à la décharge épileptogène peut survenir. La crise dure généralement 1 à 2 minutes.
- la phase post-critique 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.

Examen neurologique et données paracliniques

- examen neurologique habituellement normal, sauf pour les déficits mnésiques.
- pointes temporales antérieures uni- ou bilatérales à l'EEG avec une amplitude maximale sur les électrodes basales.
- activité ictale sur l'EEG de surface uniquement contemporaine des symptômes de la phase partielle complexe : début initial ou retardé d'un pattern EEG rythmique focal de 5 à 7 cycles par seconde, avec une amplitude maximale sur une des dérivations basales temporales troubles de mémoire spécifiques d'une atteinte du lobe temporal lors des tests neuropsychologiques.
- IRM cérébrale : présence d'une sclérose hippocampique.

(b) Épilepsies temporales externes

Les épilepsies temporales néocorticales peuvent débiter par des symptômes auditifs, voire neurovégétatifs, ou des sensations pseudo-vertigineuses, des phénomènes dysmnésiques peuvent être présents (18) 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 au moins précoce.

(2) Les épilepsies insulaires

Les épilepsies insulaires doivent également être mentionnées ici. La description des crises d'origine insulaire remonte à la fin des années 1950 (école de Montréal [Penfield], école de Sainte Anne [Bancaud]). À l'époque, Penfield et son équipe avaient réalisé un nombre conséquent d'insulectomies, qu'ils ont par la suite abandonnées en raison d'une morbidité importante (20 % d'hémiplégies).

L'insula est par la suite tombée en désuétude, notamment en raison de sa difficulté d'accessibilité en investigations intracérébrales. C'est l'avènement de l'IRM dans les années 1990 qui a relancé l'intérêt pour la région insulaire en montrant des anomalies de développement très localisées à l'insula. Dans une étude récente d'exploration stéréo-électroencéphalographique combinée de la région temporale médiale et insulaire (Isnard *et al.* 2004) (19) ont montré que la plupart du temps il y avait concordance des décharges dans les deux structures, ce qui rendait difficile l'attribution de la paternité de telle ou telle sémiologie. Néanmoins, dans leur série, les auteurs avaient identifié des patients dont les crises prenaient naissance authentiquement dans l'insula. Cette constatation leur a permis de souligner l'importance de certains symptômes dont la présence précoce dans un tableau clinique évocateur d'épilepsie de la face médiale du lobe temporal doit faire craindre un point de départ insulaire :

1. signes somatosensitifs non somatotopiques : paresthésies ou dysesthésies intéressant d'emblée tout un hémicorps avec diverses sensations (chaleur, brûlure, douleur, froid ...).
2. striction laryngée avec sensation angoissante d'étouffer.

(3) Épilepsies frontales

Ce sont les épilepsies partielles symptomatiques les plus fréquentes après les épilepsies temporales. Les épilepsies du lobe frontal sont caractérisées par des crises généralement brèves, durant quelques secondes (Bancaud & Talairach, 1992) (20), des signes moteurs précoces (au cours de la crise) et des généralisations fréquentes avec une rareté des signes subjectifs initiaux (aura). Les accès, souvent nocturnes, peuvent être quotidiens ou pluriquotidiens. L'altération de la conscience est variable. Les signes sont généralement peu spécifiques. L'étendue du lobe frontal et la richesse de ces connexions anatomiques corticales et sous-corticales implique de nombreuses sémiologies électro-cliniques. En fonction de l'origine des décharges, on peut distinguer les crises frontales postérieures, intermédiaires et antérieures.

(4) Épilepsies pariétales et occipitales

Ce sont les moins fréquentes des épilepsies lobaires. Les deux lobes sont principalement dotés de fonctions sensorielles, en effet les crises pariéto-occipitales sont hétérogènes et surtout caractérisées par la fréquence élevée des signes subjectifs (aura). 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.

b) Epilepsie généralisée

(1) Epilepsie généralisée idiopathique :

Les épilepsies généralisées idiopathiques

les types de crises possibles :

-Myoclonies.

-Absences.

-Crises généralisées tonico-cloniques.

-crises toniques, cloniques, atoniques.

Pas d'étiologie en dehors d'un terrain génétique.

Confirmation assez facile par l'EEG.

Neuro-imagerie non indispensable.

Traitement spécifique à faible dose (médicaments antiépileptiques à large spectre)

Aggravation possible si médicament inadapté.

(2) Encéphalopathies épileptiques

On regroupe sous ce terme des épilepsies en général sévères associées à des déficits neurologiques et cognitifs et d'importantes anomalies EEG. Il existe différents syndromes mais nous rapportons ici que les plus importants. Parfois il n'est pas toujours possible de classer un patient dans un syndrome et on parlera d'encéphalopathie épileptique au sens large.

- *Le syndrome de West* est constitué d'une triade : spasmes infantiles, régressions des acquisitions et un tracé EEG caractéristiques d'hypsarythmie. Si le tracé EEG n'est pas de type hypsarythmique, on ne parlera pas de syndrome de West mais uniquement de spasmes infantiles. Les spasmes sont de brèves contractions bilatérales symétriques des muscles survenant en série.

- *Le syndrome de Dravet* (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson) est une épilepsie dont les premières crises débutent avant un an. Ces enfants développent

des crises fébriles prolongées unilatérales ou d'allure généralisées. A partir de la deuxième année de vie, un retard psychomoteur apparaît et une épilepsie réfractaire avec plusieurs types de crise dont des états d'obnubilation correspondant à des états de mal non convulsifs.

- *Le syndrome de Lennox-Gastaut* répond à une triade : crises polymorphes (absences atypiques, crises toniques, crises tonico-cloniques généralisées), une dégradation cognitive importante et des anomalies EEG caractéristiques (pointes ondes lentes et rythmes rapides en sommeil).

II. Epilepsie pharmacorésistante

A. Introduction-définitions

Le terme de pharmacorésistance des épilepsies existe probablement depuis que l'on utilise des antiépileptiques et que l'on constate un échec du traitement, c'est à dire la persistance des crises.

Le nombre de publications sur le sujet est important. Pourtant, il faut bien reconnaître qu'il n'existe pas de définition suffisamment rigoureuse de cette condition. Par ailleurs, les populations étudiées sont souvent très hétérogènes rendant les comparaisons difficiles.

Les épilepsies partielles non idiopathiques représentent une population particulière où, dans certains cas, l'on peut et doit se poser l'indication d'un traitement chirurgical (21). Dans les rares études ayant utilisé la classification des syndromes épileptiques, elles représenteraient 30 à 50 p. 100 des épilepsies ayant débuté dans l'enfance (Berg *et al.* 1999) (22) et à près de 90 p. 100 des épilepsies de l'adulte (Jallon *et al.* 2001) (23).

Nous pourrions cependant lire dans tous les travaux se rapportant à ce sujet, que 20 à 30 p. 100 des épilepsies seraient « résistantes » au traitement (24).

La définition proposée par la *LICE* de la pharmacorésistance : « Persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'une médication antiépileptique a priori correctement prescrite, chez un patient compliant ».

Cette définition permettait, en dehors de l'évidence de la persistance des crises, d'éliminer les « pseudo-résistances » liées à un diagnostic incorrect, un traitement mal adapté, une non compliance ou encore l'intervention de facteurs « exogènes » dans le mode de vie de l'épileptique pouvant expliquer la récurrence des crises et enfin la survenue de crises psychogènes. Le délai empirique de deux ans paraît

largement suffisant pour essayer deux monothérapies substitutives et/ou une bithérapie rationnelle.

Dans une perspective chirurgicale, il est important de reconnaître tôt une pharmacorésistance ainsi que son caractère permanent. Certains travaux suggèrent que le diagnostic de pharmacorésistance peut être établi rapidement. Kwan et Brodie (2000) (25) constatent que 47% des patients épileptiques adolescents et adultes répondent complètement à un premier médicament, 13% à un deuxième et seulement 4% à un troisième médicament. Dans seulement 3% des cas l'épilepsie était contrôlée par une bithérapie antiépileptique.

Cependant, d'autres auteurs démontrent que le temps écoulé jusqu'à l'échec d'un deuxième médicament antiépileptique (MAE) peut être long, neuf ans en moyenne dans une population de patients adultes inclus dans un protocole chirurgical (Berg *et al.* 2003) (26). Dans une population pédiatrique, un travail prospectif du même groupe (Berg *et al.* 2006) (27) constate un échec à deux antiépileptiques chez 23% des patients. Cet échec survient de façon retardée, trois ans ou plus après le diagnostic d'épilepsie, chez 27,5% des jeunes patients. Le mode retardé de développement d'une pharmacorésistance est nettement plus fréquent dans les épilepsies focales que dans les épilepsies sévères du jeune enfant. Cette donnée est déroutante puisqu'il est souhaitable d'opérer sans délai une fois l'indication chirurgicale posée afin de favoriser l'insertion scolaire et professionnelle et d'éviter une aggravation de l'épilepsie (28).

Théoriquement, on pourrait observer médicalement au moins quatre modèles de pharmacorésistance (Schmidt *et al.* 2005) (29) :

- Pharmacorésistance précoce : le patient ne présente jamais la remise à partir du début de l'épilepsie.

- Pharmacorésistance avec caractère réfractaire progressif : par lequel le patient initialement ne présente plus de crises, mais après, elles se reproduisent et deviennent incontrôlables.

- Un autre modèle dont l'épilepsie alterne entre être contrôlée et non contrôlée.

- L'épilepsie est pharmacorésistante au début de la maladie, mais avec le temps elle répondra au traitement.

Il faut également avoir à l'esprit que la pharmacorésistance, loin d'être une caractéristique absolue, peut souvent, en pratique clinique, être considérée comme relative : elle ne caractérise donc pas systématiquement une épilepsie sévère, voire « catastrophique ».

Une échelle de pharmacorésistance a été proposée (Schmidt, 1991) (30) qui cote de 0 (pharmacosensibilité) à 5 (pharmacorésistance prouvée) la réponse d'une épilepsie au traitement médical (Figure 4).

Figure 4 : cotation de la pharmacorésistance (d'après Schmidt, 1991) (30).

MAE : médicament antiépileptique.

Les crises persistent malgré :

0 : MAE quelconque, quelle que soit la dose

1 : MAE adapté, dosage faible

2 : MAE adapté, dose quotidienne correcte

3 : MAE adapté, taux sanguins corrects

4 : MAE adapté, dose maximale tolérée

5 : plus d'un MAE adapté, dose maximale tolérée en monothérapie

B. LA PHARMACORÉSISTANCE EN PRATIQUE CLINIQUE (Figure 5)

1. Les indicateurs de la pharmacorésistance en pratique clinique

Le diagnostic du caractère pharmacorésistant d'une épilepsie repose sur une série de critères, qui viennent s'ajouter aux restrictions énumérées plus haut. Il faut prendre en considération le syndrome épileptique, l'étiologie de l'épilepsie, l'âge de survenue des crises et la durée d'évolution de l'épilepsie, les caractéristiques de l'EEG, mais aussi l'ancienneté de la pharmacorésistance. De nombreux autres paramètres sont liés aux conditions d'utilisation des MAEs.

Les critères liés à l'épilepsie peuvent être résumés de la manière suivante :

- l'âge de début de l'épilepsie n'a qu'une valeur très relative.
- la durée de l'épilepsie est en revanche un critère important : en effet, les épilepsies « bénignes » ont une évolution limitée dans le temps, alors qu'une durée d'activité de l'épilepsie supérieure à 3 ou 4 années est donc en faveur d'une épilepsie persistante.

- la durée depuis laquelle l'épilepsie peut être considérée comme rebelle, qui est souvent différente de la durée d'évolution totale : Pour certains, une durée très brève, permettant de vérifier la pharmacorésistance, car la réponse au premier traitement bien conduit peut prédire à 90 p. 100 la présence d'une pharmacorésistance (Brodie et Kwan, 2002) (31). Les données classiques (Collaborative Group, 1992) (32) mentionnent cependant une durée de deux ans, après laquelle une épilepsie non contrôlée a très peu de chances de s'améliorer sous l'effet des traitements.

- le type des crises au cours de l'évolution est un critère intéressant, mais relatif. Les antécédents d'états de mal témoignent de la gravité de l'épilepsie. Il faut cependant garder à l'esprit que les crises généralisées tonico-cloniques et les états de mal peuvent témoigner aussi de facteurs confondants, comme au cours des sevrages inopinés.

– la fréquence des crises, et leur répartition dans le temps, sont des critères importants. Typiquement, une épilepsie pharmacorésistante est caractérisée par une fréquence relativement stable des crises.

– le caractère invalidant des crises est extrêmement subjectif et variable. Pour certains patients, une fréquence annuelle est inacceptable, pour d'autres, une fréquence pluri-mensuelle reste compatible avec une qualité de vie appréciable, c'est cependant au patient en grande partie, d'apprécier le retentissement des crises sur sa qualité de vie.

– l'étiologie de l'épilepsie joue un rôle majeur dans la rapidité de reconnaissance de son caractère pharmacorésistant, récemment facilité par le progrès de l'IRM (exemple : SH).

Les critères liés aux traitements peuvent être résumés comme suit :

– le patient doit avoir reçu, pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité, au moins trois MAEs majeurs et au moins une association médicamenteuse. Les études contrôlées ont en effet démontré que les chances d'obtenir un contrôle de l'épilepsie au-delà sont extrêmement faibles (Brodie et Kwan, 2002) (31).

– Ces MAEs doivent avoir été donnés à des doses suffisantes, appréciées en mg/kg de poids corporel, ou mieux par la mesure des taux sanguins.

– Pour certains, il peut devenir légitime d'essayer une association de 3 MAEs, mais les données des études contrôlées ne confirment pas ce type de pratique.

– D'autres MAEs, seuls ou en association, peuvent être utilisés en fonction du terrain, de l'étiologie (comme le vigabatrin dans certaines malformations), ou de contre-indications aux MAEs classiques.

2. Les aspects de PSEUDO-PHARMACORÉSISTANCE

On peut distinguer plusieurs aspects de pseudo-pharmacorésistance :

a) Le premier aspect est représenté par l'existence de crises non épileptiques

- Il peut s'agir de crises qui n'ont jamais été épileptiques, et dont le traitement, par les MAEs, s'avère logiquement inefficace. Les cas les plus fréquents sont représentés par les crises « psychogènes », comme les attaques de panique, et dans d'autres cas, (beaucoup plus rares) par des crises dites « organiques », comme les syncopes récidivantes.

-Mais il peut aussi s'agir de la coexistence de crises épileptiques et de crises non épileptiques, les premières étant contrôlées par le traitement, les autres pouvant persister.

- Un cas particulier est représenté par la rechute sous forme de crises non épileptiques chez un patient dont l'épilepsie a guéri.

b) L'existence de facteurs extérieurs de pharmacorésistance

Le second aspect pourrait être représenté par l'existence, chez un patient épileptique traité, de facteurs extérieurs de pharmacorésistance, qui gênent l'efficacité des MAEs :

- La coexistence d'un diabète mal équilibré (surtout les hypoglycémies favorisent les crises), d'une endocrinopathie thyroïdienne, de déséquilibres hormonaux avec syndrome prémenstruel très prononcé chez certaines femmes ou d'autres pathologies associées.

-Plus souvent, il s'agira de perturbations marquées de l'hygiène de vie, avec des horaires de sommeil irrégulier et une privation chronique de sommeil, l'alcoolisme et les déviations comportementales.

- Parfois la nécessité chez des patients psychiatriques d'une co-prescription de médicaments pro-convulsivantes, antidépresseurs ou antipsychotiques.

c) **Le troisième aspect : l'existence d'une mauvaise compliance**

Chez certains patients, la difficulté à prendre régulièrement un traitement antiépileptique repose sur un refus global de la maladie, et se traduit, dans leur discours, avant tout par la survenue d'effets collatéraux multiples, récidivant avec chaque nouvelle médication essayée.

On y ajoute également l'inaccessibilité du traitement, pour des raisons sociales ou financières.

d) **Le quatrième aspect : Le traitement inadapté avec aggravation paradoxale**

L'effet paradoxal aggravant des MAEs est souvent plus difficile à démontrer, mais cette possibilité doit être gardée à l'esprit, particulièrement dans le cas d'associations médicamenteuses complexes.

Un traitement peut aussi être inadapté parce qu'il n'a jamais été donné à des doses suffisantes, ou parce qu'il n'a jamais utilisé des médicaments classiques. Nous pouvons rapprocher du problème de traitement inadapté celui des patients qui ont présenté un effet secondaire majeur avec un ou plusieurs MAEs majeurs (par exemple, une réaction allergique importante à la carbamazépine ou phénobarbital), et qui, de ce fait, n'ont jamais pu bénéficier d'un traitement classiquement efficace. Ainsi, l'utilisation erronée d'une molécule antiépileptique dans un syndrome épileptique particulier expose non seulement à une inefficacité du traitement, mais souvent aussi à une aggravation clinique (l'exemple des myoclonies aggravées par la carbamazépine).

C. LES RISQUES DE LA PHARMACORÉSISTANCE

L'enjeu du traitement d'une épilepsie est le contrôle des crises : l'échec, lié à l'inefficacité des médicaments prescrits à cette fin, implique pour le patient des risques dont le médecin doit rester conscient tout au long de la prise en charge. Ces risques sont liés à la maladie, mais aussi au traitement :

- Les plus fréquents et les plus graves, pour le patient, sont d'ordre social : exclusion directe (rejet par l'entourage familial, scolaire et professionnel), exclusion indirecte par l'impossibilité de participer à de nombreuses activités de loisir qui vont de soi pour les sujets sains, comme différentes activités sportives, la conduite de véhicules à moteur, les sorties et vacances souvent, et par les restrictions rencontrées dans l'insertion scolaire et professionnelle. Une épilepsie évoluant depuis de nombreuses années confère souvent au patient un statut particulier, et contribue surtout à un sentiment de dévalorisation bien mis en évidence par les études qui portent sur le pronostic à long terme des épilepsies rebelles (Sillanpaa *et al.* 1998) (33).

- les plus patents, pour le médecin, sont les risques liés à la thérapeutique antiépileptique qui, chez un patient pharmacorésistant, utilise souvent de fortes doses, des associations médicamenteuses, et des traitements de très longue durée. Ainsi, ce type de patient est plus exposé que d'autres aux effets collatéraux dose-dépendants, en particulier aux effets cognitifs, et aux effets idiosyncrasiques, car il devra essayer de nombreuses molécules différentes.

- les plus graves sont les complications de l'épilepsie, qu'il s'agisse des traumatismes qui peuvent avoir un effet aggravant sur l'épilepsie, et accroissent le handicap social. Mais aussi le risque de Mort subite inattendue en épilepsie (MSIE), qui désigne la mort soudaine inattendue d'une personne atteinte d'épilepsie, par ailleurs en bonne santé, qui ne peut pas s'expliquer par un traumatisme, une blessure ou un état de mal épileptique (SUDEP en anglais). Il est multiplié par un facteur de 3 chez les patients épileptiques présentant des crises non contrôlées, que ce soit par rapport à la population générale ou à celle des patients contrôlés (Nashef *et al.* 1995) (34). Le risque de suicide ne doit pas être négligé non plus.

D. Bilan devant une épilepsie pharmacorésistante (Figure 6)

Le bilan d'une épilepsie pharmacorésistante a pour objectif de préciser le syndrome épileptique et d'évaluer la faisabilité d'un traitement chirurgical comme solution alternative à l'échec du traitement pharmacologique.

En pratique, la réalisation d'une IRM cérébrale et l'analyse électro-clinique représentent les étapes initiales. Dans un plan d'action pour l'exérèse chirurgicale de la zone épileptogène, elles peuvent être complétées par l'imagerie fonctionnelle et éventuellement les méthodes invasives d'EEG.

1. L'IRM morphologique

L'IRM morphologique de l'encéphale est la méthode la plus sensible pour détecter, localiser et caractériser l'étiologie d'une épilepsie pharmacorésistante, chez l'adulte comme chez l'enfant. Les séquences IRM doivent simultanément optimiser la résolution spatiale, la résolution en contraste et l'analyse topographique. Les plans de coupe doivent être adaptés à la localisation électro-clinique des crises. En l'absence des contre-indications usuelles, le bilan IRM peut s'envisager sous la forme de deux étapes successives et complémentaires :

- 1) l'étape du diagnostic de la lésion épileptogène
- 2) l'étape du bilan préchirurgical.

➤ LE DIAGNOSTIC DE LA LÉSION ÉPILEPTOGÈNE :

L'exploration d'une épilepsie pharmacoresistante, à la recherche d'une atrophie de l'hippocampe associée à des anomalies de signal, d'une anomalie du développement cortical, d'une tumeur dysplasique, d'une anomalie vasculaire de type angiome caverneux ou de lésions séquellaires, est basée sur le protocole suivant :

a) coupes sagittales de 5 mm d'épaisseur en écho de spin en T1.

b) coupes axiales en écho de spin rapide en T2 et en *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR).

c) coupes coronales et axiales d'une épaisseur maximale de 4 mm, avec une matrice minimale de 512 x 512 pour un champ d'exploration maximal de 300 mm, en séquence pondérée en T1 (si possible en inversion-récupération), en T2 ou mieux en FLAIR (chez les patients âgés de plus de 3 ans).

L'orientation optimale des plans de coupe dépend de la localisation électro-clinique des crises. Les épilepsies temporales nécessitent des coupes axiales dans le plan bi-hippocampique et des coupes coronales perpendiculaires au grand axe de l'hippocampe. En cas d'épilepsie non temporale, les coupes axiales sont parallèles au plan bi-commissural de Talairach, qui passe par le centre des commissures blanches antérieure et postérieure, et les coupes coronales sont orthogonales à ce plan.

Aspects particuliers :

- la réalisation de coupes axiales et/ou frontales en T2 en écho de gradient est utile pour confirmer un angiome caverneux ou déceler des séquelles hémorragiques.

- l'injection de produit de contraste n'est pas systématique, mais nécessaire en cas de suspicion de lésion tumorale, vasculaire ou inflammatoire.

- chez l'enfant non coopérant et le nourrisson, l'obtention d'images de qualité peut nécessiter une sédation, voire une anesthésie générale.

- il peut être nécessaire de répéter l'IRM :

- lorsque des progrès technologiques améliorent significativement les performances de l'exploration IRM (comme l'avènement des IRM à haut champ à 3 Tesla).
- chez l'enfant dans les premières années de la vie du fait de la modification progressive des images liée à la maturation cérébrale.
- en cas de modifications du tableau clinique.

- un examen scanographique peut être nécessaire pour la recherche de calcifications.

➤ LE BILAN PRÉ-CHIRURGICAL :

L'acquisition T1 tridimensionnelle est nécessaire, car elle permet :

- des reformations multi-planaires en coupes fines (millimétriques, voire infra-millimétriques) ;
- la volumétrie des hippocampes (utile pour confirmer une atrophie hippocampique unilatérale modérée ou bilatérale dont l'appréciation visuelle peut être délicate).
- des reformations 3D surfaciques, dont les applications sont multiples (analyse fine du cortex cérébral, référentiel anatomique utilisé pour la fusion d'images avec d'autres examens d'imagerie fonctionnelle tels que la Tomographie d'émission monophotonique (TEMP), la Tomographie d'émission de positons (TEP), l'IRM fonctionnelle, la spectroscopie, la magnétoencéphalographie, etc.).

➤ LES PERSPECTIVES :

Dans l'avenir, les nouvelles antennes de surface à récepteurs multiples en réseau phasé, les techniques d'acquisitions parallèles et l'avènement des IRM à haut champ à 3 Tesla seraient des techniques à privilégier pour améliorer les performances de l'IRM encéphalique morphologique et fonctionnelle pour le diagnostic et le bilan pré-chirurgical des foyers épileptogènes.

2. L'exploration électro-clinique

L'exploration électro-clinique a pour objectifs :

- l'analyse des activités intercritiques avec la localisation de leurs sources
- l'étude des crises reposant sur les enregistrements vidéo-EEG avec surveillance clinique.

a) LA VIDÉO-EEG

La vidéo-EEG est l'enregistrement simultané et synchronisé de l'EEG et du comportement du patient. L'enregistrement vidéo-EEG, de longue durée (24 heures sur 24, le plus souvent 7 jours sur 7) est l'examen clé du bilan de l'épilepsie

pharmacorésistante, car il confirme d'une part la nature épileptique des manifestations, précise le caractère (partiel ou non) de l'épilepsie et vise à identifier le foyer épileptogène, grâce aux anomalies épileptiques intercritiques et à l'expression EEG des débuts de crises. Le bilan video-EEG impose les conditions d'enregistrement suivantes :

- un nombre d'électrodes minimal de 21 en montage référentiel (système 10-20), en acquisition numérisée en vue de relectures exhaustives.
- un système de connexion adéquat pour des enregistrements prolongés.
- une surveillance spécialisée permanente pour l'observation et l'interaction cliniques per- et post-critiques.

L'analyse sémiologique des enregistrements vidéo simultanés est également importante, car l'EEG peut ne montrer que des artéfacts en début de crise. Cette situation est fréquemment rencontrée lors des crises frontales se manifestant par des comportements moteurs précoces.

Dans le cadre du bilan préchirurgical, il est recommandé d'augmenter le nombre d'électrodes pour affiner la localisation de source et mieux explorer les régions temporales. Les durées des enregistrements (monitoring vidéo-EEG) doivent être suffisamment prolongées pour permettre le recueil d'un nombre de crises assurant la reproductibilité des corrélations électro-cliniques. Parfois, lorsque les données anatomo-électro-cliniques (issues de l'imagerie cérébrale et de vidéo-EEG) ne permettent pas d'identifier précisément la région cérébrale initiatrice, il peut être nécessaire de réaliser un enregistrement EEG intracrânien synchronisé à la vidéo.

b) LES ENREGISTREMENTS EEG INTRACÉRÉBRAUX (STÉRÉO-EEG)

Dans la perspective de l'exérèse chirurgicale, des enregistrements EEG intracérébraux peuvent s'avérer nécessaires.

L'objectif de ces explorations invasives est de confirmer les hypothèses sur l'étendue de la zone épileptogène (s'agissant notamment de régions peu accessibles

à l'analyse de surface), et de détecter des zones de propagation des décharges en vue d'une ablation chirurgicale « sur mesure ».

Cette procédure est complexe et ne permet l'étude que d'une partie restreinte du cerveau (huit à dix électrodes intracrâniennes ne permettent l'étude que de deux à trois lobes cérébraux, par exemple). Elle n'est donc réalisable que si la phase d'investigation initiale « de surface » complétée par des examens fonctionnels (TEMP et TEP) a fourni des hypothèses localisatrices ne concernant qu'un ou deux lobes (35).

Les explorations intracrâniennes consistent à introduire des électrodes intra-parenchymateuses en condition stéréotaxique (comportant chacune plusieurs contacts étagés) et/ou des électrodes sous-durales (sous forme de bandelettes, contenant des contacts étagés, ou sous forme d'une grille). Ces examens invasifs peuvent exceptionnellement se compliquer d'infections cérébrales et d'hémorragie.

3. L'imagerie fonctionnelle

Les techniques d'imagerie fonctionnelle sont nombreuses :

- TEP.
- TEMP.
- spectroscopie protonique.
- IRM de perfusion.
- IRM fonctionnelle d'activation.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, la place des différentes techniques de neuro-imagerie fonctionnelle dans l'exploration des épilepsies pharmaco-résistantes ne fait pas l'objet d'un consensus.

Ces techniques peuvent cependant contribuer à la décision thérapeutique au sein d'équipes pluridisciplinaires spécialisées. La TEMP ictale offre une bonne alternative à la TEP en contribuant à confirmer la zone épileptogène notamment dans les épilepsies temporales.

a) **Tomographie d'émission de positons**

La TEP au 18-fluorodesoxyglucose, réalisée uniquement en période intercritique, cherche une région corticale en hypo-métabolisme, qui est alors le plus souvent associée au foyer épileptogène. Cet examen doit si possible être recalé sur l'IRM du patient, afin d'identifier avec précision la région qui est éventuellement pathologique.

b) **Tomographie d'émission monophotonique**

La TEMP, utilisant un traceur de perfusion cérébrale marquée au Technetium 99m, permet d'étudier le débit sanguin cérébral local. En cas de crise partielle, la région où a lieu la décharge des neurones est hypervascularisée. Afin de déceler cette zone hypervascularisée, il est plus sensible de comparer la TEMP réalisée lors d'une crise (per-critique), à une TEMP réalisée durant une période sans crise (intercritique). Le recalage sur l'IRM du patient permet ensuite d'identifier avec précision la région corticale concernée par l'hyper-débit relatif (36). La réalisation d'une TEMP per-critique est d'obtention difficile, car l'examen doit être fait sous surveillance vidéo-EEG et nécessite l'injection très précoce du traceur. En effet, en cas d'injection trop tardive, les modifications de débit sont plus diffuses, et peuvent correspondre seulement aux différentes régions de propagation de la crise.

c) **IRM fonctionnelle et tractographie**

L'IRM fonctionnelle de la mémoire cherche quelles sont les structures temporales médiales activées lors d'une tâche de mémoire (37). D'autres méthodes d'activation peuvent être utilisées afin de localiser d'autres fonctions, comme le langage pour préciser la latéralisation hémisphérique du langage lorsqu'il existe un doute, ou la motricité. De plus, la tractographie (méthode utilisant des indices de diffusion) visualise les grands faisceaux de fibres et peut aider à planifier le geste chirurgical en réduisant les risques fonctionnels postopératoires.

L'IRMf réalisée par des équipes entraînées devient de plus en plus une alternative au test de Wada*(*cf. traitement chirurgical*) pour latéraliser le langage, compte tenu du caractère invasif de ce test.

4. Le bilan neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique est un temps essentiel dans l'évaluation d'une épilepsie pharmacorésistante. Les tests neuropsychologiques évaluent les différentes activités cognitives et émotionnelles dont les perturbations peuvent avoir une valeur localisatrice et latéralisatrice. Par exemple, un déficit de la mémoire verbale oriente vers une atteinte des formations temporales médiales de l'hémisphère dominant pour le langage. À l'inverse, un déficit de la mémoire non verbale oriente vers une atteinte des formations temporales médiales de l'hémisphère non-dominant pour le langage.

L'examen neuropsychologique est non seulement utile comme examen de référence avant une intervention chirurgicale, mais surtout il permet de déceler les patients ayant un risque de déficit postopératoire (38).

Le bilan de référence comprend :

- une évaluation générale.
- une évaluation de l'état fonctionnel (langage, mémoire, fonctions exécutives, visuo-perceptives et visuo-constructives) selon les régions cérébrales impliquées et leur latéralisation.

De plus, il convient :

- d'évaluer les déficits attentionnels
- de détecter les troubles comportementaux et de la personnalité pour aider à la prise en charge globale du patient en vue d'améliorer sa qualité de vie, et d'inventorier les troubles cognitifs liés aux traitements médicamenteux.

Ces bilans doivent être réalisés par des psychologues spécialement formés à la neuropsychologie.

Dans le cas d'un suivi postopératoire, un bilan cognitif comparatif sera effectué 6 mois à 1 an après l'intervention.

Chez l'enfant, les résultats sont à corrélés à l'âge et au développement cérébral. Un suivi cognitif régulier est justifié, car une dégradation rapide peut avoir un impact sur la rapidité des investigations et d'une décision chirurgicale. Enfin, en postopératoire, le bilan est précoce pour orienter la rééducation.

Dans le contexte d'un bilan préchirurgical, les discordances entre les résultats du bilan neuropsychologique et les autres investigations suggèrent des réorganisations fonctionnelles qui impliquent le recours à des investigations complémentaires (IRM fonctionnelle, etc.).

5. Evaluation psychiatriques

Une évaluation psychiatrique est nécessaire, dans le bilan initial et au cours du suivi, du fait de l'extrême fréquence des troubles mentaux, en vue d'une prise en charge précoce et soutenue. L'utilisation de protocoles standardisés d'évaluation psychiatrique est fortement recommandée pour la mesure de l'impact des prises en charge.

Figure 5 : Conduite à tenir devant une épilepsie pharmacorésistante.

<p>1) Vérifier la nature épileptique des manifestations critiques</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Interrogatoire du patient et de l'entourage. b. Prise en compte des antécédents et de l'évolution. c. Visualisation d'une crise si possible (vidéo « amateur »). 	<p>4) Rechercher l'étiologie de l'épilepsie</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Histoire clinique personnelle. b. Antécédents familiaux. c. IRM indispensable
<p>2) Vérifier le retentissement des crises sur la qualité de vie du patient</p>	<p>5) Faire l'historique des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Durée d'essai des médications. b. Dose quotidienne maximale et taux sanguins obtenus. c. Au moins trois antiépileptiques majeurs ont été essayés.
<p>3) Vérifier l'absence de facteurs facilitateurs des crises</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Hygiène de vie, toxiques. b. Médications associées. c. Conditions de vie, équilibre psychologique. 	<p>6) Rechercher les critères EEG de mauvais pronostic</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Sur les EEG antérieurs. b. Sur un EEG actuel.
	<p>7) Enregistrer sous vidéo-EEG au moins une manifestation critique</p>
	<p>8) Rechercher une seconde opinion compétente</p>

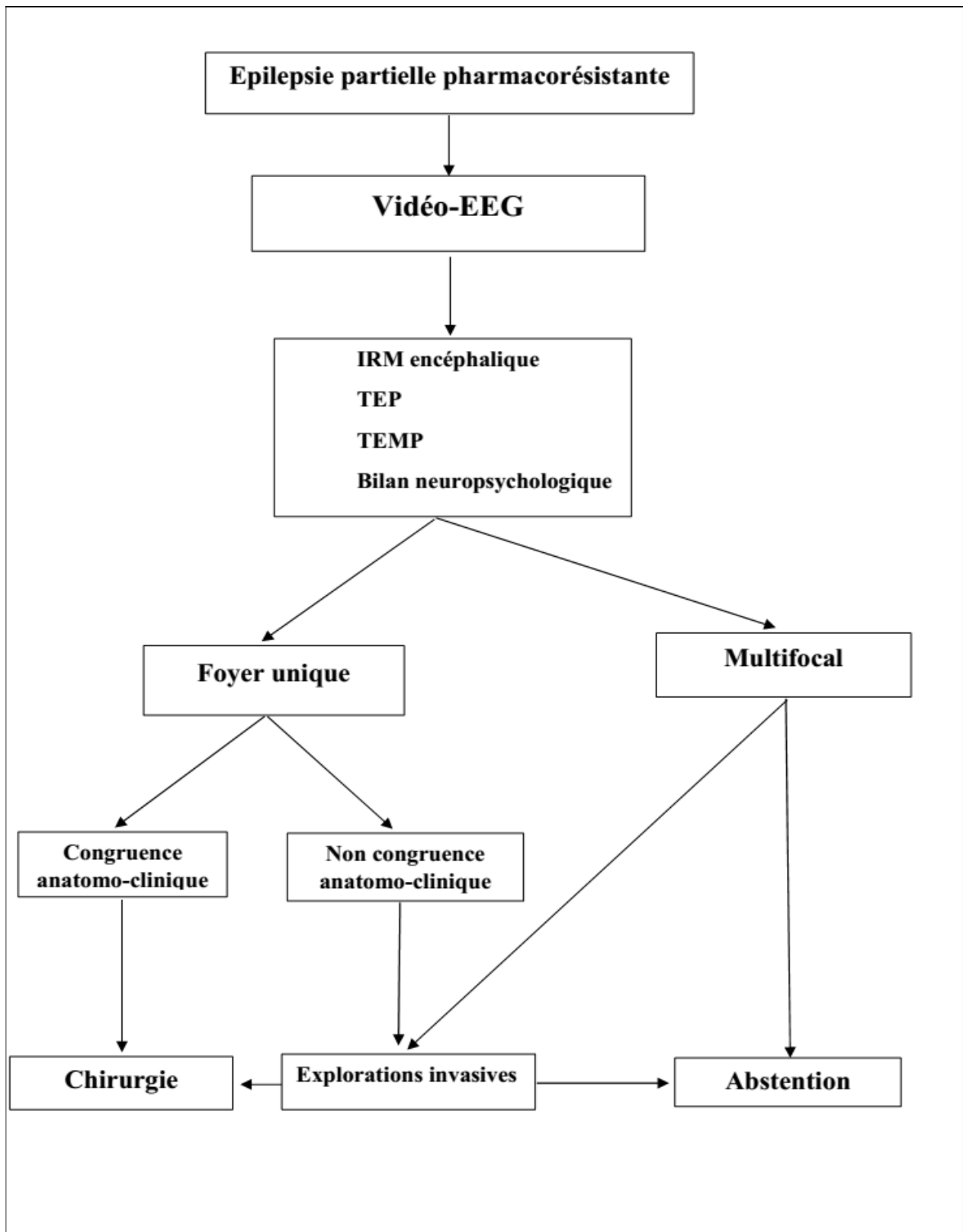


Figure 6 : Bilan devant une épilepsie partielle pharmacorésistante selon Talairach J *et al.* (39).

III. Physiopathologie

A. Les mécanismes étiologiques des crises épileptiques

Plusieurs facteurs ont été identifiés dans les mécanismes des crises épileptiques :

1. Facteurs génétiques

Les antécédents familiaux des épilepsies doivent être systématiquement recherchés, en effet il existe dans certaines familles une prédisposition à présenter des crises. Le mode de transmission est variable, exemple : épilepsie myoclonique juvénile, il existe plus de 140 maladies génétiques associées à une épilepsie, la plus part sont à transmission autosomique récessive.

2. Les facteurs acquis

Toute agression cérébrale, traumatique, vasculaire, infectieuse, tumorale ou systémique peut contribuer au développement d'une épilepsie.

3. Mécanisme de la décharge épileptique (Figure 7)

La survenue d'une décharge épileptique suppose l'existence d'un trouble constitutionnel ou acquis de l'excitabilité neuronale. Deux facteurs caractérisent les neurones épileptiques :

- *l'hyperexcitabilité* : définie comme la tendance d'un neurone à générer des décharges répétées en réponse à une stimulation ne provoquant habituellement qu'un seul potentiel d'action.

- *l'hypersynchronie* : définie comme la propriété d'un groupe de neurones à générer de façon synchrone des trains de potentiels.

Ces perturbations électrophysiologiques élémentaires peuvent être dues à diverses anomalies biochimiques qui sont organisées à 2 niveaux, cellulaire (altération des courants ioniques membranaire) et synaptique, entraînant un déséquilibre entre les mécanismes excitateurs et inhibiteurs :

a) **Altération des courants ioniques membranaires :**

L'excitabilité des neurones est liée à la présence des canaux ioniques voltages dépendants sur leurs membranes.

- Les canaux Na^+ : Lors de la crise il y a une entrée de Na^+ extracellulaire dans la cellule ce qui va entraîner une dépolarisation.
- Les canaux K^+ : lors de la crise il y a une sortie du K^+ intracellulaire à l'extérieur de la cellule ce qui va entraîner une repolarisation.
- Les canaux Ca^{++} ont un rôle dans la synchronisation des cellules.

b) **Facteurs synaptiques :**

Au niveau synaptique, l'activité épileptique se traduit par une dépolarisation paroxystique qui entraîne un potentiel post synaptique excitateur géant et prolongé, ce potentiel résulte d'un :

- Défaut des mécanismes inhibiteurs : Le neuromédiateur essentiel est l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), il agit sur les canaux ioniques (Cl^- et K^+) et entraîne une hyperpolarisation (prévention des crises).
- Excès de mécanismes excitateurs : La transmission excitatrice est liée aux acides aminés excitateurs surtout le glutamate, celui-ci entraîne une dépolarisation.

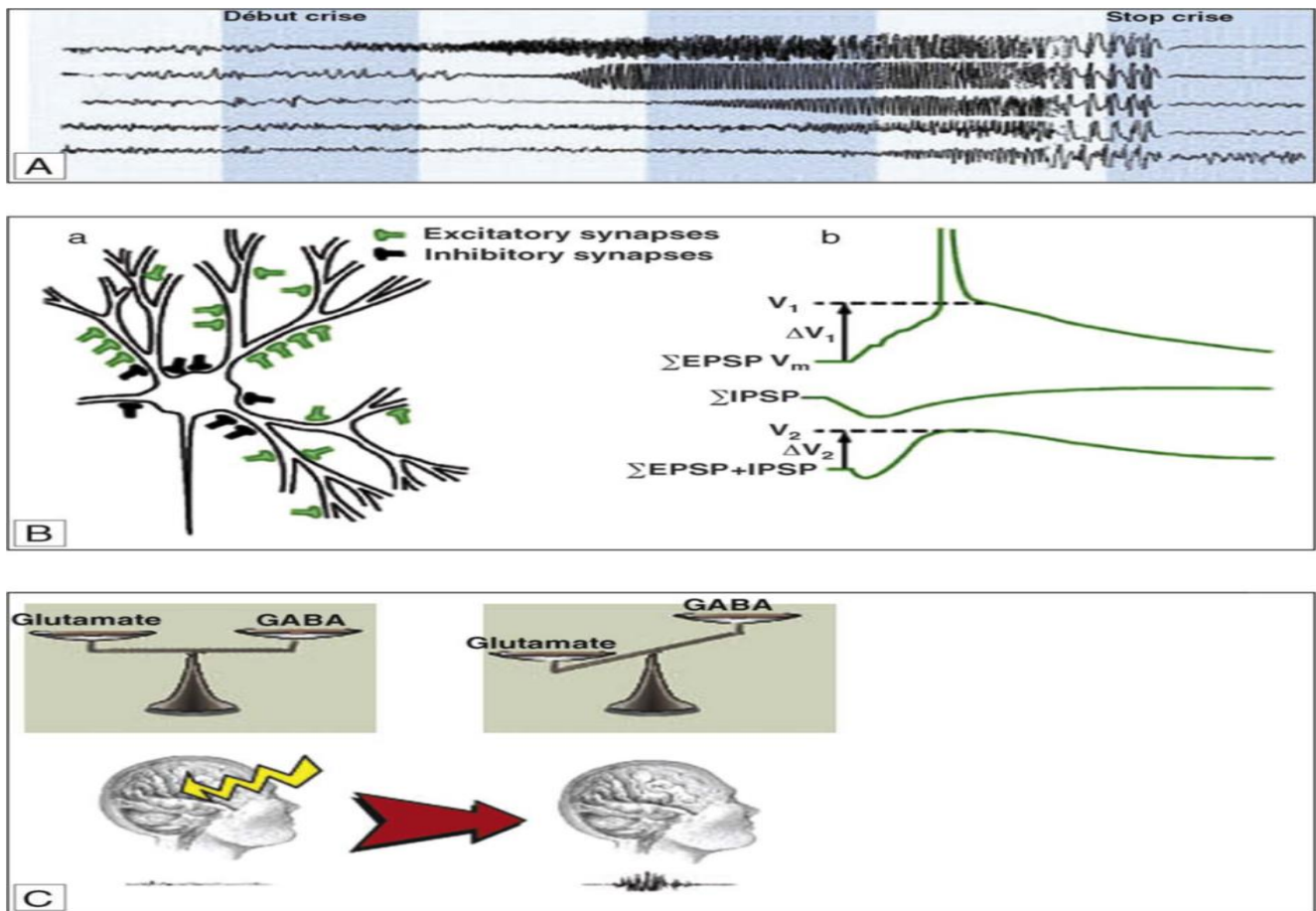


Figure 7 (40) :

A. Exemple de crise enregistrée en EEG sur 5 canaux. La crise démarre sur le canal du haut par une décharge rapide correspondant à la décharge massive et synchrone d'un grand nombre de neurones. La crise se propage ensuite sur les autres canaux de façon séquentielle

B. Représentation canonique du fonctionnement d'un neurone.

(a) Un neurone est contacté par des centaines de neurones au niveau de synapses excitatrices (glutamatergiques par exemple) et inhibitrices (GABAergiques par exemple).

(b) A tout instant, le neurone fait la somme des signaux excitateurs (EPSPs) et inhibiteurs (IPSPs). Lorsque le potentiel de membrane du neurone atteint une valeur seuil (V_1), un potentiel d'action est émis.

C. Représentation simpliste du fonctionnement du cerveau. En condition physiologique, il y a un équilibre entre excitation et inhibition. Suite par exemple à une agression, le cerveau devient épileptique, ce qui pourrait être dû à un déséquilibre entre excitation et inhibition.

B. Neuro-anatomie de la crise épileptique (Figure 9)

1. Initiation de la décharge épileptique

L'activité épileptique est caractérisée par une dépolarisation massive paroxystique, qui génère des bouffées de potentiels d'action au sein d'une population de neurones (Figure 8). Cette dépolarisation que l'on peut enregistrer sur des cellules nerveuses inaccessibles dans la pratique courante, s'expriment pour le clinicien sous la forme de « *pointe* » sur l'EEG d'un patient épileptique. Sur l'enregistrement cellulaire, on remarque, qu'après la phase de dépolarisation massive, il apparaît une forte hyperpolarisation. Ce phénomène est encore plus marqué dans les cellules avoisinantes, ce qui permettrait « d'encercler » la décharge et ainsi, éviter qu'elle ne se propage et ne se répète immédiatement. Selon un des modèles, les neurones hyperexcitables qui produisent beaucoup de potentiels d'action, seraient au centre de ce que l'on appelle le *foyer épileptique*. Entourant ce centre, se trouve une zone de cellules hyperpolarisées.

Chez la personne épileptique, on retrouve ces manifestations électriques entre les crises (anomalies intercritiques), sans pour autant qu'il y ait des symptômes. En effet, normalement la propagation des potentiels d'action répétitifs est prévenue par l'intégrité de l'hyperpolarisation suivant la dépolarisation massive et l'existence d'une zone environnante d'inhibition créée par des neurones inhibiteurs.

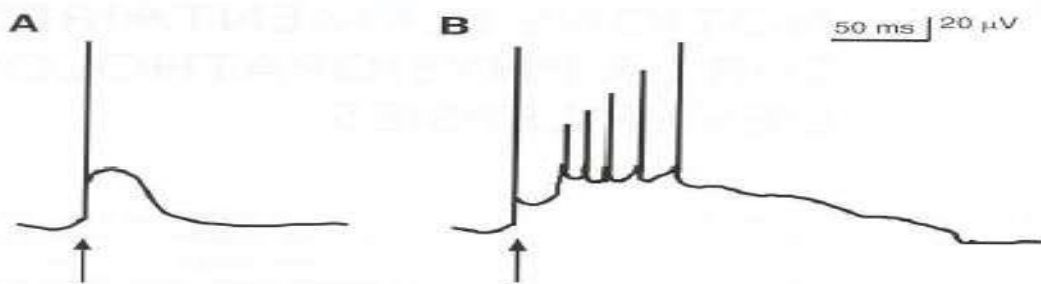


Figure 8 : *Enregistrement intracellulaire sur pièce de résection chirurgicale de cortex épileptique humain. (D'après Schwarzkroin, 1987)(41)*

En A : neurone avec potentiel d'action unique.

En B : neurone hyperexcitable épileptique : la stimulation électrique entraîne une bouffée de potentiels d'action répétitifs.

2. Propagation de la décharge épileptique

Au cours d'une activation suffisante, il y a un recrutement des neurones environnants. En effet, s'il y a une mobilisation d'un nombre suffisant de neurones, le système inhibiteur entourant le foyer va s'épuiser, permettant ainsi la synchronisation et la propagation de la décharge épileptique aux structures avoisinantes, à travers des connexions corticales locales ou à des zones plus éloignées, par le biais des fibres commissurales.

Les symptômes dépendent de la zone corticale touchée par la décharge épileptique. Par exemple, si la décharge se propage à travers le cortex sensitif, le sujet atteint percevra des paresthésies (picotements, fourmillements...)

3. Fin de la décharge épileptique

Il y a plusieurs mécanismes qui peuvent arrêter la décharge. Dans ces mécanismes interviennent l'accumulation des déchets cellulaires secondaires à la crise, les astrocytes qui ont un rôle dans la recapture du potassium et enfin des neurotransmetteurs inhibiteurs.

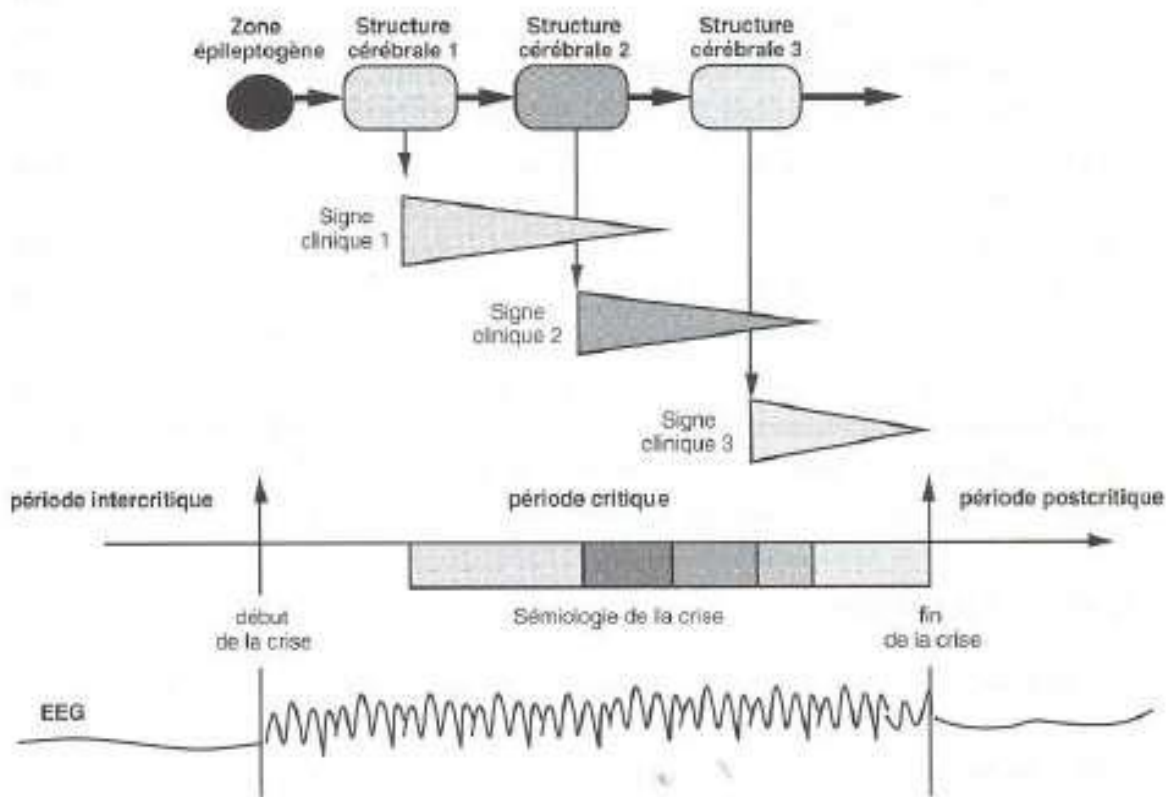


Figure 9 : Dynamique de la symptomatologie clinique critique dans une crise partielle (d'après Bancaud *et al.* 1992) (42).

A partir de la zone épileptogène, la décharge se propage au niveau de diverses structures cérébrales organisées en réseau. La désorganisation séquentielle de ces structures induit une succession de signes cliniques élémentaires dont l'intégration spatiotemporelle produit la symptomatologie clinique critique finale. Dans l'exemple proposé, la zone épileptogène siège dans une zone cliniquement muette, le premier signe clinique de la crise ne correspond de ce fait qu'à une sémiologie de propagation.

C. Mécanismes de l'épileptogénèse

S'il est difficile aujourd'hui de comprendre les mécanismes responsables de la survenue des crises, de nombreux chercheurs se sont tournés vers les mécanismes de l'épileptogénèse (Figure 10). L'idée est que l'agression initiale va déclencher une série de processus qui vont modifier la circuiterie, et que ces modifications vont petit à petit construire des réseaux capables de générer des crises par des mécanismes qui restent à déterminer (43). L'idée est donc de remonter à la source, de comprendre les processus mis en jeu par l'agression initiale, pour interférer avec eux, afin de bloquer ou de retarder l'épileptogénèse.

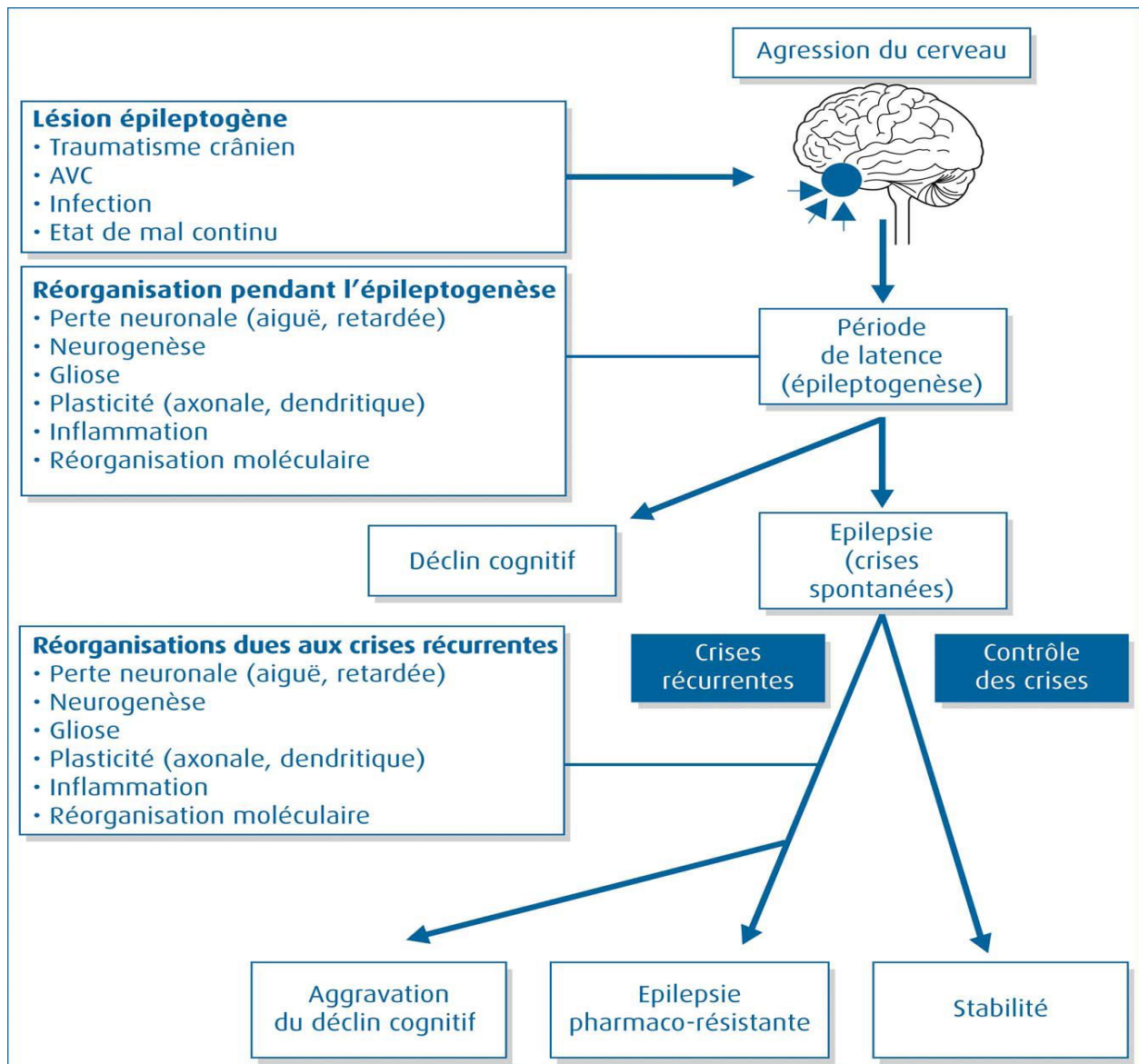


Figure 10 : Représentation schématique de l'épileptogénèse à partir des données obtenues chez l'animal (44).

Une agression initiale (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, infection, état de mal etc) va déclencher une modification des circuits (mort neuronale, neurogenèse, gliose, plasticité, inflammation, réorganisation moléculaire). Cette réorganisation apparaît très tôt au cours de l'épileptogénèse. Pendant la phase de latence, bien avant l'apparition de la première crise spontanée. Cette réorganisation des circuits est associée à un déclin cognitif, qui apparaît dès la phase de latence. Lorsque les crises deviennent récurrentes (période chronique), les circuits continuent à être réorganisés, ce qui peut aboutir à une augmentation des déficits cognitifs et à une épilepsie pharmacorésistante.

1. Rôle de la barrière hémato-encéphalique (BHE)

La rupture de la BHE suite à une agression permet l'entrée dans le tissu neuronal de constituants du plasma, dont l'albumine. L'albumine est transportée dans les astrocytes, ce qui va altérer leur fonctionnement, en particulier leur capacité à pomper le glutamate et le potassium extracellulaire. L'accumulation de glutamate et de potassium dans le milieu extracellulaire va dépolariser les neurones, les faire décharger des potentiels d'action et favoriser l'apparition des crises (45, 46).

Il est important de noter qu'une angiogenèse importante se produit pendant l'épileptogenèse, et que cette angiogenèse est associée à une augmentation de la perméabilité de la BHE. L'angiogenèse et l'augmentation de la perméabilité de la BHE constituent des facteurs prédictifs de l'apparition de l'épilepsie (47, 48). Une autre façon de procéder est de comprendre ce qui déclenche l'ouverture de la BHE. L'hyperactivité pendant l'état de mal épileptique augmente l'expression de molécules impliquées dans l'adhésion des leucocytes (Figure 11) (49).

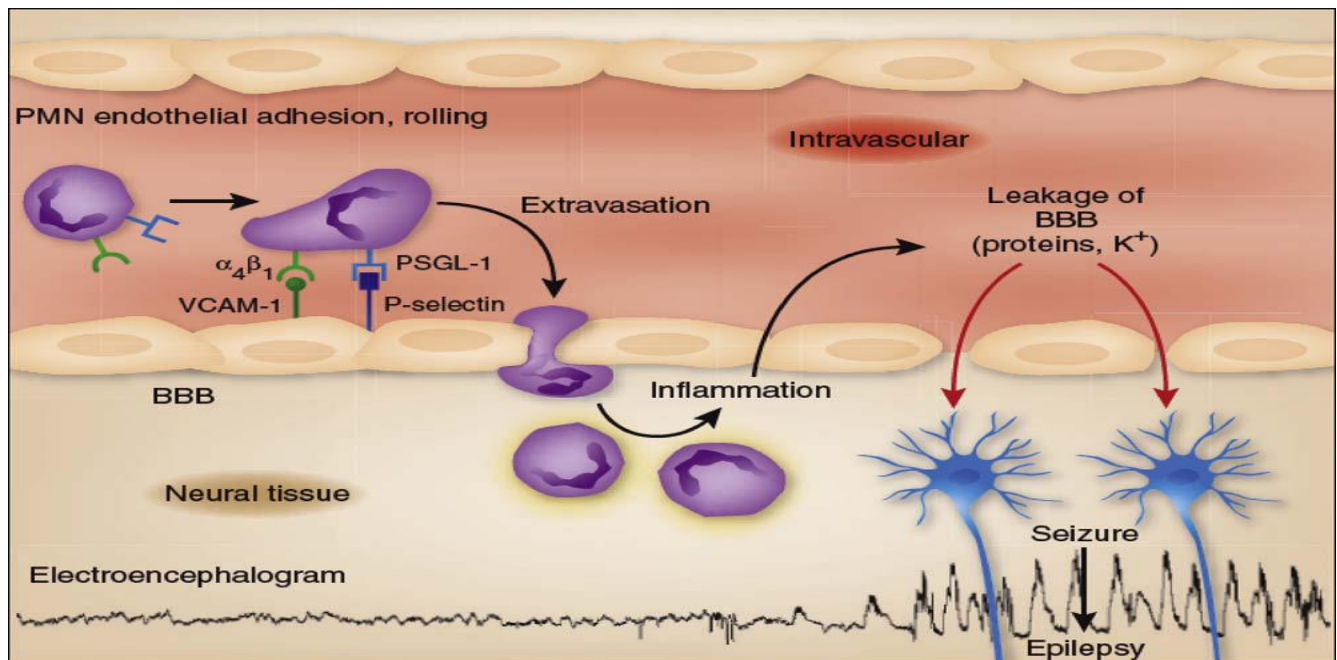


Figure 11 : Rôle des leucocytes et de la rupture de la BHE dans l'épileptogénèse (50).

Un vaisseau sanguin est représenté au sein du tissu neuronal. En condition d'hyperexcitabilité (par exemple pendant un état de mal épileptique) les cellules endothéliales vont se mettre à exprimer des protéines d'adhésion (VCAM-1 et P-selectin). Ces protéines sont reconnues par d'autres protéines (respectivement $\alpha_4\beta_1$ et PSGL-1) situées sur les leucocytes qui circulent dans les vaisseaux sanguins. Cette interaction va fixer les leucocytes à cet endroit. Ils vont ensuite traverser la BHE, pénétrer le tissu neuronal et déclencher une réaction inflammatoire. Ceci va entraîner une rupture de la BHE, ce qui va permettre une entrée de protéines plasmatiques et de potassium (K⁺), aboutissant à un renforcement des crises. Le blocage de l'interaction entre leucocytes et cellules endothéliales tout de suite après l'agression initiale empêche la rupture de la BHE et la sévérité des crises.

2. Réactions inflammatoires (Figure 12)

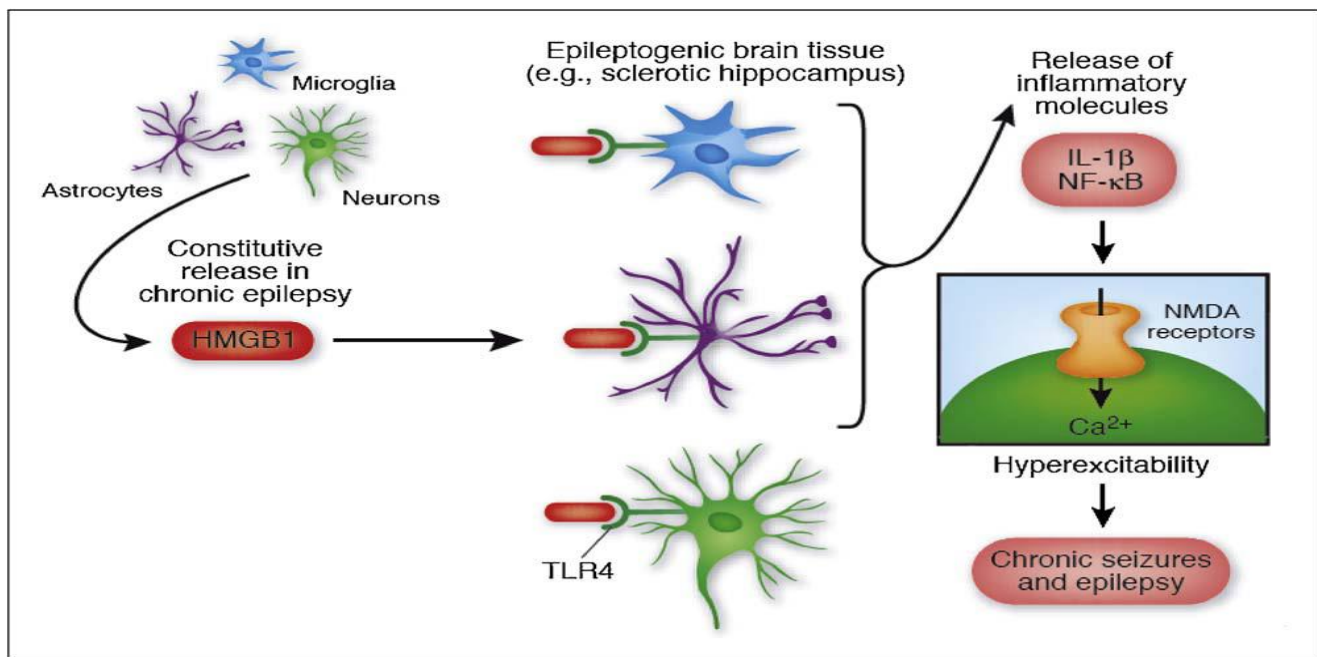


Figure 12 : L'interaction entre HMGB1 et TLR4 favorise l'apparition des crises (51).

Dans le tissu épileptique, les cellules en souffrance (astrocytes, microglie, neurones) peuvent libérer l'HMGB1 qui est généralement localisée dans le noyau des cellules. Cette protéine interagit avec le récepteur TLR4, qui est normalement exprimé par la microglie, mais qui peut aussi l'être par les neurones et les astrocytes en condition pathologique. A la suite de cette interaction, les astrocytes et la microglie libèrent des facteurs inflammatoires comme IL-1 β , qui ont une action pro-épileptique. L'interaction entre HMGB1 et TLR4 dans les neurones favorise l'entrée de calcium (Ca²⁺) dans la cellule via les récepteurs au glutamate de type NMDA, ce qui augmente l'hyperexcitabilité des réseaux de neurones. Le blocage de l'HMGB1 ou de TLR4 tout de suite après l'agression initiale diminue la sévérité de l'épilepsie.

3. Modifications des gènes

L'agression initiale déclenche une profonde réorganisation des réseaux de neurones. Cette réorganisation se produit au niveau des circuits (mort des cellules par exemple), mais aussi (et surtout) au niveau des gènes et des protéines (52). Sachant qu'il y a des milliers de gènes dont l'expression est modifiée par l'agression initiale. Par exemple, le gène Cav3.2 qui code pour une sous-unité d'un canal Ca²⁺ est surexprimé de façon transitoire juste après l'agression initiale (53, 54). La surexpression de la protéine Cav3.2 rend les neurones hyperexcitables.

Évidemment ce n'est pas le seul acteur. Un nouvel axe de recherche prometteur est d'essayer d'identifier les mécanismes qui contrôlent la modification d'expression des gènes. Il existe des protéines qui peuvent ainsi contrôler l'expression de certains gènes. Une piste intéressante est constituée par « neuron restricting silencing factor » (NRSF) qui a la capacité de contrôler 1800 gènes, et qui se trouve surexprimé après un état de mal épileptique (55). Les gènes comme NRSF, qui ont la capacité de contrôler des centaines d'autres gènes, pourraient constituer des interrupteurs majeurs responsables de la transformation d'un cerveau sain en cerveau épileptique. S'il cela est avéré, on pourrait envisager des stratégies thérapeutiques ciblant ces systèmes de contrôle, ce qui permettrait d'agir en amont. Bien sûr, les mécanismes responsables de la surexpression de NRSF ne sont pas connus (peut être la réponse inflammatoire).

D. Les mécanismes de pharmacorésistance

Les mécanismes de résistances aux MAEs semblent d'être variables et multifactoriels selon la cause sous-jacente et, théoriquement, le site d'action de ces médicaments (56).

L'intervention d'un mécanisme non spécifique dans la résistance aux antiépileptiques est suggérée par les faits suivants :

- hétérogénéité de l'ensemble constitué par les épilepsies pharmacorésistantes, toutes les épilepsies peuvent être ou devenir résistantes, même si certaines sont plus à risque (âge jeune du début, fréquence élevée des crises, épilepsies focales).
- certaines épilepsies sont pharmacorésistantes à tous les antiépileptiques indépendamment de leur mode d'action.
- Les principales hypothèses peuvent être classées en plusieurs groupes (Figure 13) :

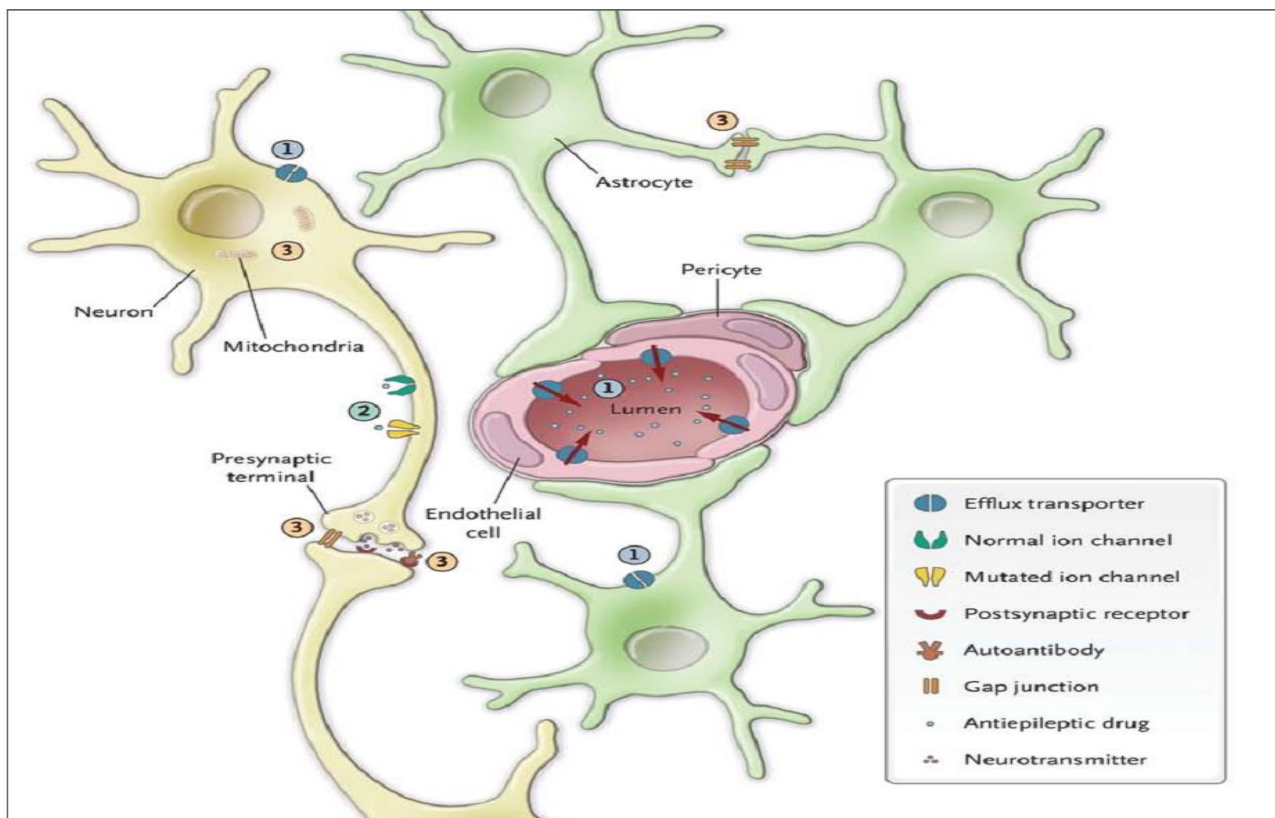


Figure 13 : mécanismes biologiques de pharmacorésistance de l'épilepsie (hypothèses) (57)

Le schéma illustre les emplacements moléculaires hypothétiques de la pharmacorésistance :

- A l'endroit 1 : une surexpression des transporteurs membranaires des médicaments dans les cellules endothéliales des capillaires qui constituent la BHE.
- A l'endroit 2 : une modification de l'expression ou de la fonction des canaux ioniques voltages dépendants qui sont connus comme cibles des médicaments antiépileptiques.
- A l'endroit 3 : des mécanismes qui ne sont pas visés par les antiépileptiques actuels tels que le couplage électrique à travers les jonctions type Gap, dysfonctionnement mitochondrial, et des autoanticorps des récepteurs des neurotransmetteurs.

1. Les transporteurs multidrogues

L'hypothèse des «transporteurs multidrogues» propose que la pharmacorésistance puisse être attribuée à la surexpression des protéines de la famille des transporteurs multidrogues. Au niveau de la BHE (cellules endothéliales) (Figure 14), ces protéines de transport limitent l'entrée dans le cerveau des molécules lipophiles. Un membre de cette famille, ABCB1 (*ATP-binding cassette subfamily B member 1*), appelé aussi glycoprotéine P 170 ou MDR1 (*multidrug resistance 1*), est une glycoprotéine transmembranaire assurant de façon active la sortie de nombreux médicaments lipophiles, dont la plupart des MAEs. Des taux élevés de protéine ABCB1 ont été mis en évidence dans les cellules endothéliales du lobe temporal réséqué chez des patients ayant une épilepsie résistante. La surexpression de cette protéine de transport, dans laquelle pourrait intervenir un facteur génétique, est susceptible de limiter l'accès à leur site d'action des MAEs.

Il existe au niveau du codon 3435 du gène ABCB1 un polymorphisme C ou T, le génotype CC étant associé à une augmentation du taux et de l'activité de la protéine ABCB1.

The multidrug transporter hypothesis of drug resistance

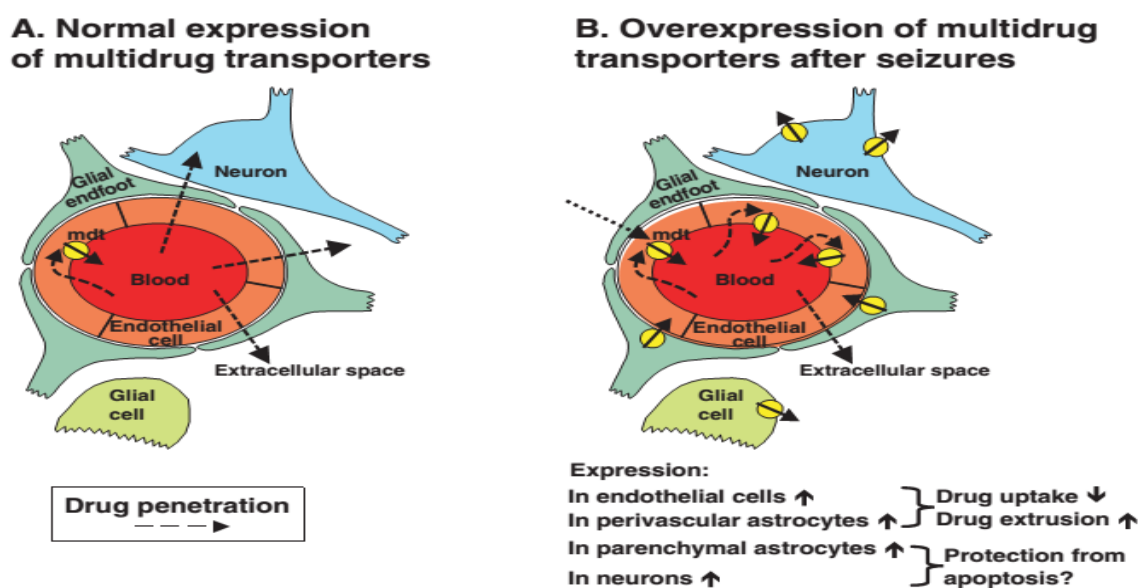


Figure 14 : L'hypothèse des transporteurs multidrogues (58)

2. Modifications des cibles des antiépileptiques

Cette hypothèse postule que le changement dans les cibles cellulaires des antiépileptiques entraîne une réduction de leur sensibilité au traitement médicamenteux.

Une étude a montré qu'en cas d'épilepsie temporale avec une SH, la modulation de l'inactivation des canaux sodiques par la carbamazépine a été diminuée de moitié dans des neurones de la région CA1 par rapport à celle constatée dans des neurones néocorticaux et des neurones de la région CA1 provenant d'hippocampes sans sclérose méso-temporale (Vreugdenhil et al. 1998)(59) (Vreugdenhil et Wadman, 1999) (60). Ces données ont été confirmées par Remy et al., en étudiant des prélèvements corticaux provenant de dix patients opérés pour une épilepsie temporale pharmacorésistante (Remy et al. 2003) (61). Il a été constaté une perte complète de l'effet de la carbamazépine sur la récupération rapide après inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, alors que le ralentissement de la récupération après inactivation des canaux sodiques induit par la carbamazépine a été normal dans les trois spécimens tissulaires de contrôle de patients sensibles à la carbamazépine. Par ailleurs les polymorphismes du gène de SCN2A, qui code pour la sous-unité alpha 2 du canal sodique, semblent être associés à une résistance aux MAEs d'une manière générale et plus particulièrement à ceux qui agissent sur les canaux sodiques (62).

Une altération de l'expression de récepteurs GABA type « A » a également été observée chez des patients atteints d'une épilepsie temporale pharmacorésistante (63).

3. Spectre d'action limité des antiépileptiques disponibles

Les antiépileptiques actuels ont un seul but de prévenir les crises, mais ils ne permettent pas de viser des processus pathogéniques chez certains patients, par exemple, des autoanticorps des canaux ioniques impliqués dans l'excitation et l'inhibition neuronale y compris les canaux potassiques, les canaux calciques voltages

dépendants (64), des récepteurs au glutamate type NMDA et des récepteurs GABA type GABA « B » (65) ont été identifiés chez des patients avec des crises sans cause évidente. Ces patients ne répondent souvent pas aux antiépileptiques conventionnels, ceci se voit surtout dans un contexte d'encéphalite ou de syndrome paranéoplasique.

Il existe également d'autres mécanismes physiopathologiques de crise épileptique et d'épileptogénèse qui restent hors du spectre d'action des antiépileptiques : le dysfonctionnement mitochondrial, le couplage électrique à travers les jonctions communicantes type Gap (66). Ces mécanismes représentent des nouvelles cibles pour le développement des nouveaux MAEs.

IV. Etiologies

Devant une épilepsie, la recherche étiologique permet de classifier et donc de traiter de façon aussi adaptée que possible. Les outils diagnostiques se sont perfectionnés et la part des épilepsies cryptogéniques se réduit progressivement (progrès de l'imagerie), ce qui doit encourager à relancer l'enquête étiologique chez les patients épileptiques pharmacorésistants, en particulier si les crises sont partielles. Une classification précise permet aussi de réaliser un bilan préchirurgical précocement (la découverte d'une lésion corticale ne signifie pas forcément qu'il y a un lien de cause à effet) évitant autant que possible les conséquences sociales, professionnelles, familiales d'une épilepsie pharmacorésistante.

A. Sclérose hippocampique (Figure 15)

La sclérose de la corne d'Ammon ou SH correspond à une gliose, une perte neuronale et des modifications des prolongements et des jonctions neuronales au niveau de l'hippocampe, du subiculum, du gyrus para-hippocampique, de l'amygdale et du cortex temporal inféro-médial. Il s'agit de la lésion la plus fréquemment rencontrée en cas d'épilepsie temporale, en particulier mésiale.

La SH est connue par les neuropathologistes depuis les travaux princeps de Bouchet et Cazauvieilh (67) qui, les premiers, avaient décrit lors d'études post-mortem chez des patients épileptiques une déperdition neuronale affectant spécifiquement certains champs hippocampiques. Sommer (68) a, par la suite, établi une relation entre l'existence de cette lésion hippocampique et les crises.

Néanmoins, la mise en évidence d'une SH n'est possible in vivo en IRM que depuis les travaux de Jack et al. (69) et Jackson et al. (70) en 1990.

Le diagnostic de SH est fait sur l'IRM, par un hypersignal T2 et FLAIR des structures hippocampiques, avec en T1 une atrophie visible dans la majorité des cas, associé à une faible différenciation blanc-gris du pôle temporal. Cette épilepsie temporo-mésiale est très fréquente et une des formes les plus résistantes au traitement médical des épilepsies. C'est aussi celle qui est le plus souvent curable chirurgicalement. Chez les patients ayant une épilepsie dont les crises sont originaires du lobe temporal avec une SH, on retrouve très fréquemment des antécédents de convulsions fébriles. Un débat existe pour savoir si ces convulsions sont une cause de la SH ou s'il existait au préalable une lésion qui a provoqué les convulsions. Une hypothèse n'exclut pas l'autre puisque on a prouvé l'évolutivité de la SH au cours du temps sur des IRMs successives. Il est prudent de parler plutôt d'une lésion associée à ce type d'épilepsie que d'une cause. Beaucoup d'épilepsies temporales ont une SH alors que la zone épileptogène déborde largement cette structure ou se trouve initialement en dehors. De telles épilepsies ne seront pas guéries si on se contente d'opérer l'hippocampe sans tenir compte de l'étendue de la zone épileptogène (invisible en IRM).

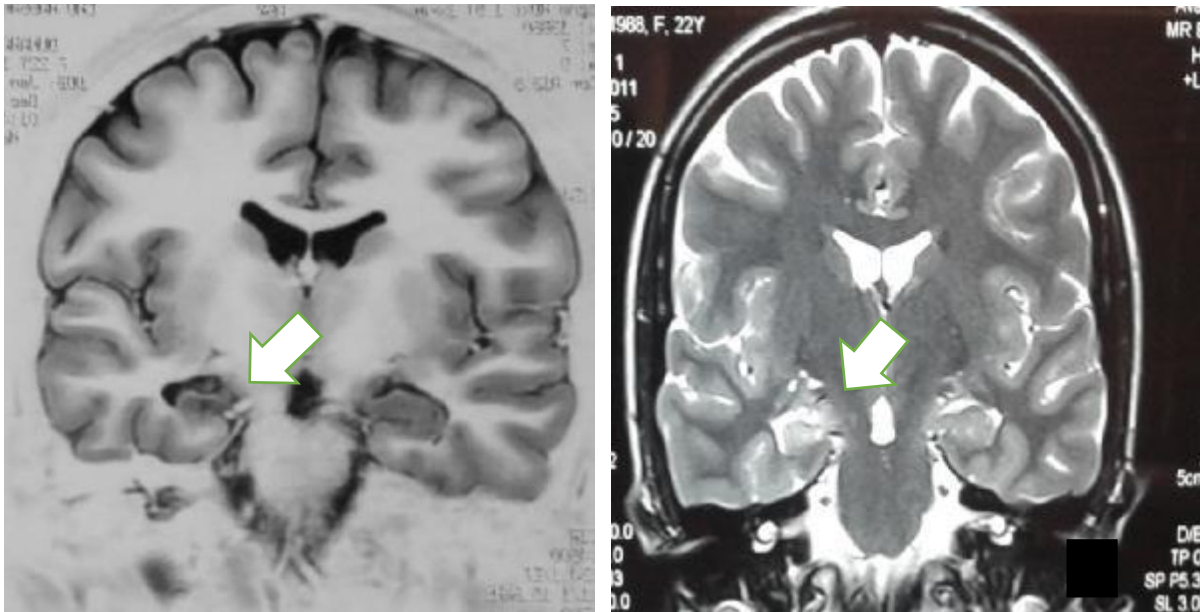


Figure 15 : Sclérose hippocampique droite, coupes coronales : Séquence inversion-récupération (à gauche), T2 (à droite) (Patient de la série).

B. Malformations

1. Anomalies du développement cortical

Les malformations dues à une anomalie du développement cortical désignent un large spectre de malformations cérébrales constituées pendant l'embryogenèse. Elles sont responsables d'épilepsie pharmacorésistante, de troubles neurologiques et cognitifs de sévérité variable, en relation avec le stade de survenue des troubles et l'étendue de la malformation. Les classifications récentes basées sur l'imagerie distinguent :

- les troubles de la prolifération neuronale et gliale (hémimégalencéphalie, sclérose tubéreuse de Bourneville, dysplasie corticale focale type Taylor (DCFT), tumeur dysembryoplasique neuroépithéliale (DNT) et gangliogliome).

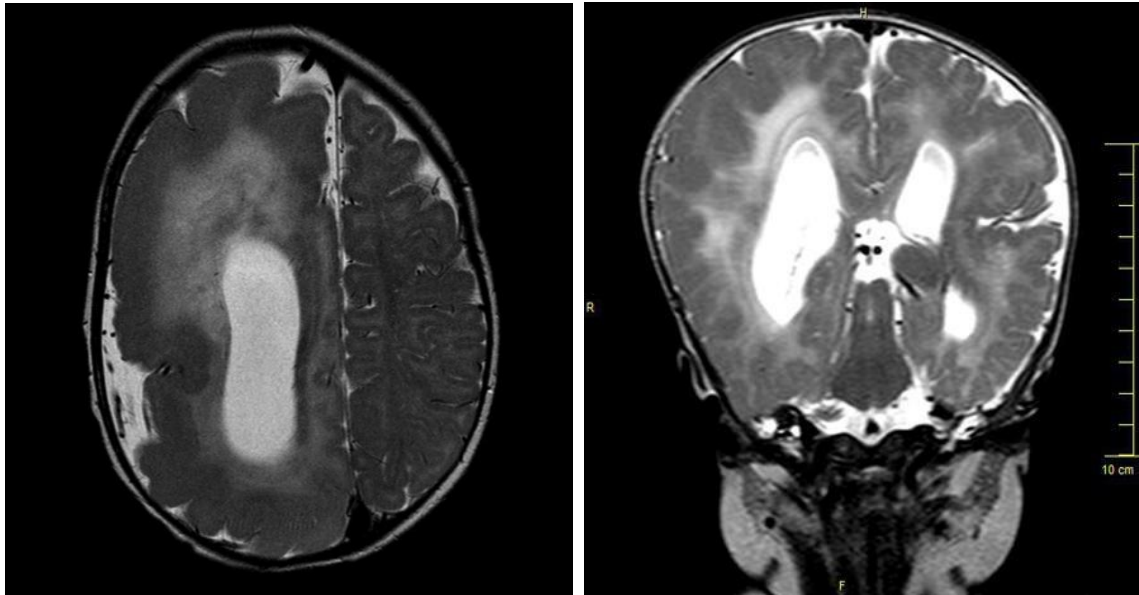
- les troubles de la migration neuronale (lissencéphalie, hétérotopie laminaire sous-corticale et nodulaire périventriculaire ou sous-corticale).
- et les troubles de l'organisation corticale (polymicrogyrie, schizencéphalie).

a) **Troubles de la prolifération neuronale et gliale**

(1) **Hémimégalencéphalie**

L'hémimégalencéphalie correspond à l'hypertrophie de la totalité d'un hémisphère cérébral avec un épaissement cortical et dilatation ventriculaire homolatérale. L'IRM est caractéristique, elle montre l'hypertrophie hémisphérique diffuse avec déplacement de la ligne médiane, l'épaississement cortical avec sillons peu profonds, l'absence de limite nette entre la substance blanche et substance grise, et un hypersignal de la substance blanche sur les séquences FLAIR (Figure 16).

La sévérité clinique semble être en rapport avec celle des anomalies radiologiques. En cas d'épilepsie sévère et réfractaire associée à un déficit moteur majeur, une hémisphérotomie peut être réalisée précocement afin de préserver le développement psychomoteur de l'enfant (71).



Figures 16 : Hémimégalencéphalie droite, coupe axiale (à gauche) et coronale (à droite) séquence T2 (IRM) (72).

(2) Sclérose tubéreuse de Bourneville

Les lésions caractéristiques associent des tubers corticaux en nombre variable (jusqu'à plusieurs dizaines) disséminés à la surface des hémisphères et des nodules sous-épendymaires qui se calcifient progressivement. L'épilepsie est présente dans plus de 90 % des cas et débute avant l'âge de 1 an dans la moitié des cas. L'imagerie cérébrale permet d'identifier les tubers sous la forme d'hypersignaux triangulaires cortico-sous-corticaux sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR (Figure 17). En cas d'épilepsie pharmacorésistante, le traitement chirurgical peut s'envisager lorsqu'un seul tuber ou une dysplasie corticale focale peuvent être identifiés à l'origine des crises (73, 74).

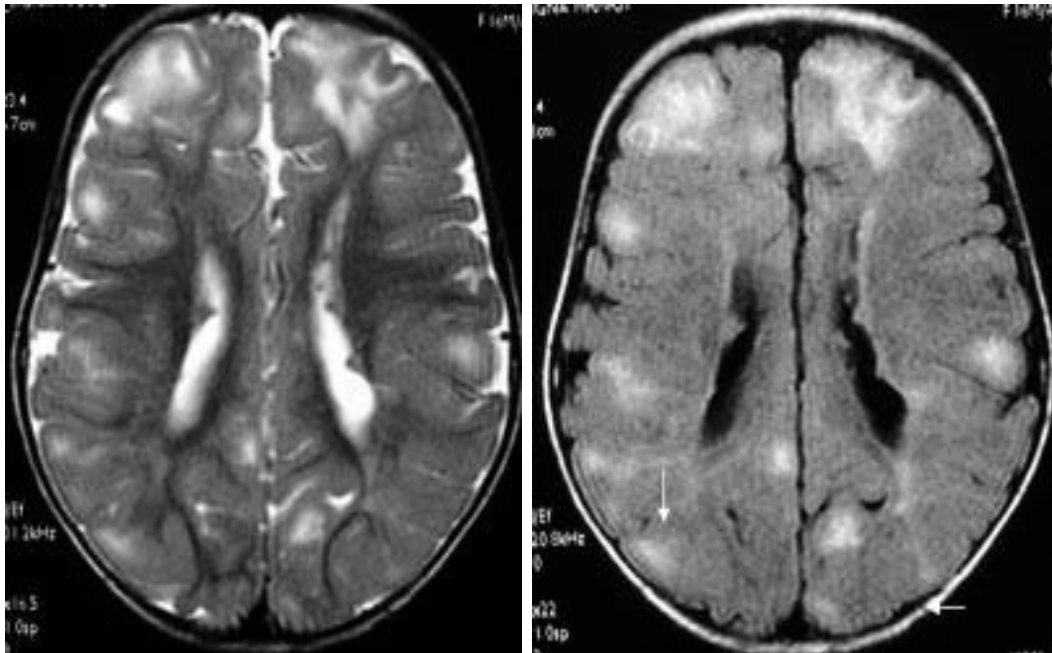


Figure 17 : coupe axiale T2 (à gauche) et FLAIR (à droite) Tubers et nodules sous-corticaux, aspect IRM de la sclérose tubéreuse de Bourneville (75).

(3) Dysplasies corticales focales type Taylor (Figure 18)

Les DCFTs représentent la troisième cause d'épilepsie traitée chirurgicalement après les SHs et les DNTs. Elles sont identifiées dans environ 10 % des cas dans les séries générales de chirurgie de l'épilepsie (76) alors que ces chiffres atteignent 25 % à 42 % dans les séries pédiatriques (71, 77). Leur localisation est principalement extratemporelle, en particulier dans le cortex frontal (78, 79). Cliniquement, les patients présentent une épilepsie partielle sévère débutant dans la première enfance.

En stéréo-EEG, l'activité intra-lésionnelle caractéristique est constituée par une activité de pointes rythmiques continues persistant après injection de diazépam et correspondant au site d'origine des décharges critiques (80). Les DCFTs sont actuellement détectées en IRM dans 60 % à 80 % des cas, mais les formes de petites tailles sont parfois difficiles à visualiser (81, 82). Malgré les progrès de l'imagerie permettant de détecter un nombre croissant de DCFTs, l'IRM est considérée comme négative dans 30 % à 40 % des cas. La TEP au fluorodésoxyglucose a prouvé sa haute

sensibilité pour identifier les DCFTs (83,84), encore améliorée par le recalage des images obtenues en TEP sur l'IRM (79, 85).

La gravité du pronostic de l'épilepsie et des troubles associés justifie l'indication d'un traitement chirurgical. Le résultat jugé initialement décevant s'est considérablement amélioré au cours des dernières années avec 60 % à 80 % de patients libres de crise, à condition de procéder à une exérèse complète du cortex dysplasique (77, 80, 86, 87, 88). Les limites lésionnelles étant difficiles à évaluer à partir de l'imagerie et de l'aspect macroscopique peropératoire, le geste chirurgical peut être efficacement guidé par les explorations neurophysiologiques préopératoires (80, 88). L'apport de la TEP lorsque l'IRM est négative a été récemment démontré, permettant ainsi de faire bénéficier de la chirurgie un plus grand nombre de patients, adultes et enfants (79).

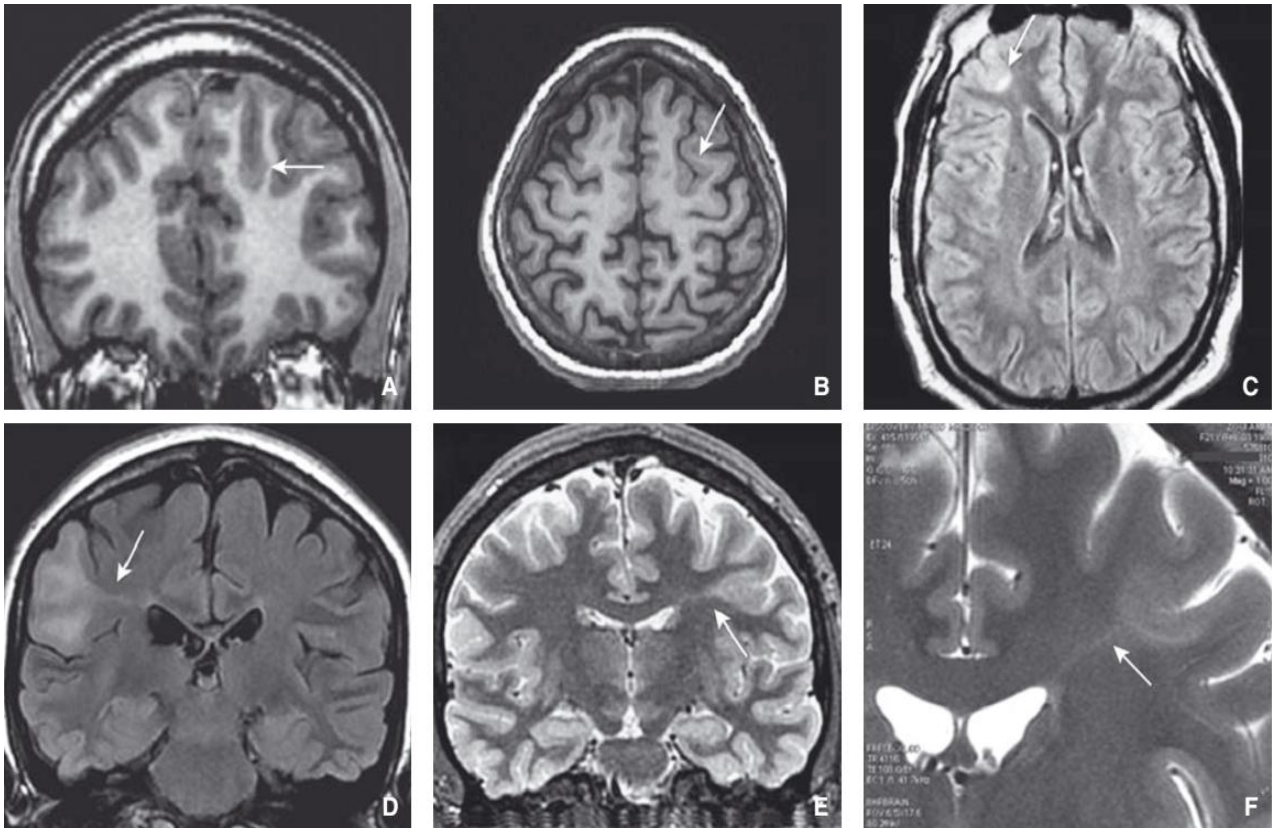


Figure 18 : Différents aspects des dysplasies corticales focales de Taylor (89).

A. Coupe coronale T1, augmentation de la profondeur d'un gyrus frontal gauche, d'aspect rectiligne, avec épaissement et perte de la différenciation gris blanc au fond du sillon (flèche).

B. Coupe axiale T1, épaissement localisé d'un sillon précentral gauche (flèche).

C. Coupe axiale FLAIR. Augmentation de l'épaisseur d'un gyrus frontal droit (flèche), halo d'hypersignal à la jonction entre substance grise et substance blanche.

D. Coupe coronale FLAIR, hypersignal franc de la substance blanche au contact de plusieurs gyri dans le lobe pariétal droit (flèche), fin prolongement allant jusqu'au ventricule.

E. Coupe coronale T2, épaissement gyral operculaire gauche, fin prolongement en direction du ventricule (flèche).

F. Coupe coronale T2, épaissement gyral, liseré d'hypersignal bordant le fond du sillon, fin prolongement vers le ventricule (flèche).

(4) Tumeurs dysembryoplasiques neuroépithéliales

Les DNTs sont des tumeurs de nature gliale localisées dans le cortex. Elles se comportent comme des lésions stables, sans potentiel évolutif carcinologique. Les DNTs représentent 20 % des malformations du développement cortical observées chez l'adulte jeune (90) et sont habituellement révélées par une épilepsie partielle. Elles représentent 15 % à 20 % des diagnostics histologiques dans les séries de chirurgie de l'épilepsie (91, 92). Leur diagnostic repose sur l'intégration de critères cliniques et d'imagerie (91). Les DNTs peuvent s'observer dans n'importe quelle région sustentorielle, mais la localisation temporale est de loin la plus fréquente (90, 93, 94). La pharmacorésistance de l'épilepsie associée aux DNTs est bien établie (56, 95). Cliniquement, les DNTs sont révélées par une épilepsie partielle débutant dans la seconde enfance, le plus souvent avant l'âge de 20 ans (93, 94, 96, 97). Cette épilepsie est isolée, il n'y a pas de signes d'hypertension intracrânienne ni de déficit neurologique. La séméiologie des crises est en rapport avec le siège de la lésion. L'épilepsie est de sévérité variable. En imagerie, l'aspect des DNTs est caractéristique (91, 98, 99) : elles sont bien limitées et se présentent en hyposignal franc sur les séquences pondérées en T1 et un hypersignal superposable en séquences T2 et FLAIR, réalisant un aspect pseudokystique ou pseudopolykystique (Figure 19).

Le traitement chirurgical permet la guérison de l'épilepsie dans plus de 80 % des cas (91, 98, 100, 101). Le geste chirurgical peut se limiter en une exérèse tumorale simple (lésionectomie) ou étendue au cortex périlésionnel en fonction de l'étendue de la zone épileptogène.

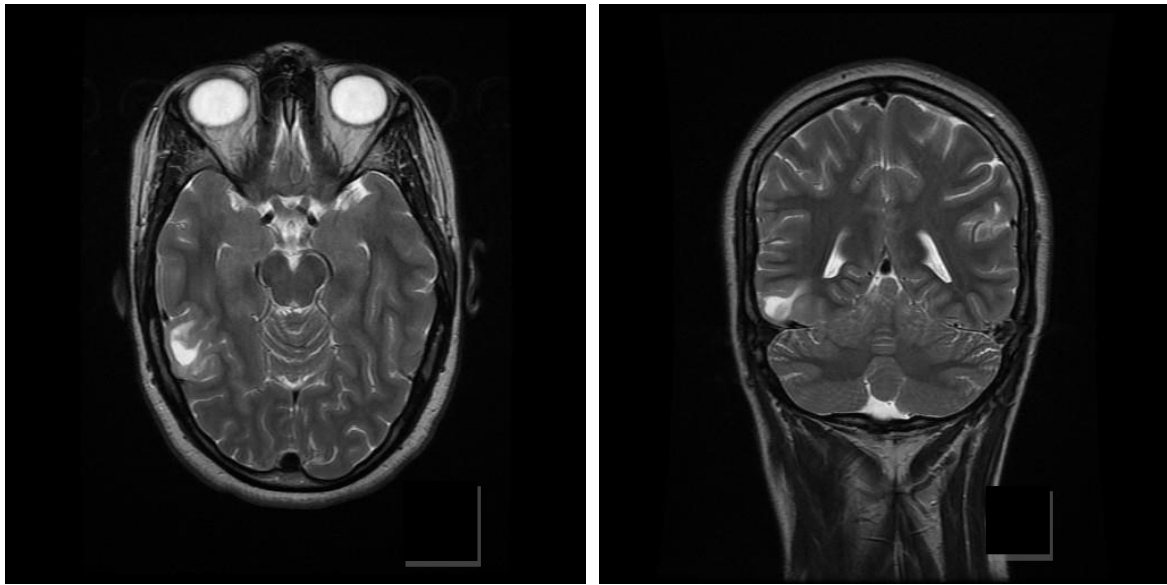


Figure 19 : Tumeur DNT, coupe axiale (à gauche) et coronale (à droite), séquence T2 (IRM) (patient de la série).

(5) Gangliogliomes

Les gangliogliomes représentent une des plus fréquentes entités tumorales chez les jeunes adultes souffrant d'une épilepsie. Ils sont définis histologiquement par la présence des neurones binucléés de grande taille au sein d'une composante tumorale gliale comprenant des infiltrats inflammatoires. Ces tumeurs sont principalement localisées dans le lobe temporal. Elles présentent les mêmes caractéristiques cliniques que les DNTs. En IRM, la présence d'un kyste intra-tumoral, parfois volumineux, associé une prise de contraste nodulaire est évocatrice. Le traitement est chirurgical, l'exérèse lésionnelle doit être aussi complète que possible. Le pronostic épileptologique est favorable, avec plus de 80 % de patients libres de crises (102, 103). La possibilité d'une évolution maligne, bien que rare, fait cependant réserver le pronostic (104). En cas d'exérèse incomplète, une surveillance systématique prolongée en IRM est recommandée.

b) Troubles de la migration neuronale

(1) Lissencéphalie. Agyrie. Pachygyrie

Ce terme désigne l'apparence lisse du cerveau qui est dépourvu de gyri et de sillons (agyrie). L'absence d'organisation cytoarchitectonique en six couches est caractéristique, celle-ci étant remplacée par un ruban cortical anormalement épais (pachygyrie) ne contenant que quatre couches. Plusieurs types de lissencéphalie ont été décrits à partir de données cliniques, radiologiques et génétiques (105, 106, 107). La lissencéphalie classique (type 1) correspond à une malformation dans laquelle le cerveau est complètement dépourvu de gyri et de sillons.

Le tableau clinique associe une hypotonie axiale observée à la naissance avec développement progressif d'une spasticité des membres. Une microcéphalie est fréquente. Le retard mental est sévère, l'épilepsie est précoce, de type généralisé (spasmes infantiles) mais des crises partielles peuvent apparaître en cours d'évolution. En IRM, le cortex est épaissi de façon diffuse et présente une absence totale de gyri dans les formes les plus sévères ; dans les formes incomplètes, les gyri sont peu nombreux, aplatis, et les sillons larges et peu profonds.

(2) Hétérotopies

Les hétérotopies correspondent à un trouble de la migration neuronale focale ou diffus, autrement dit un arrêt de la migration de la région péri-ventriculaire vers le ruban cortical au cours du développement. Dans sa forme sous-corticale diffuse, l'hétérotopie prend la forme d'un double cortex (cortex eutopique et hétérotopique) ou hétérotopie laminaire (Figure 20). Ce trouble de la migration peut également être focal, on parlera alors d'hétérotopie nodulaire sous-corticale ou d'hétérotopie nodulaire péri-ventriculaire (Figure 21) selon la localisation. Dans ce dernier cas, pour arriver au diagnostic, il est nécessaire de suivre chaque bord ventriculaire à la recherche d'un foyer ectopique de substance grise et donc de connaître parfaitement les rapports entre substance grise normale et ventricules latéraux.

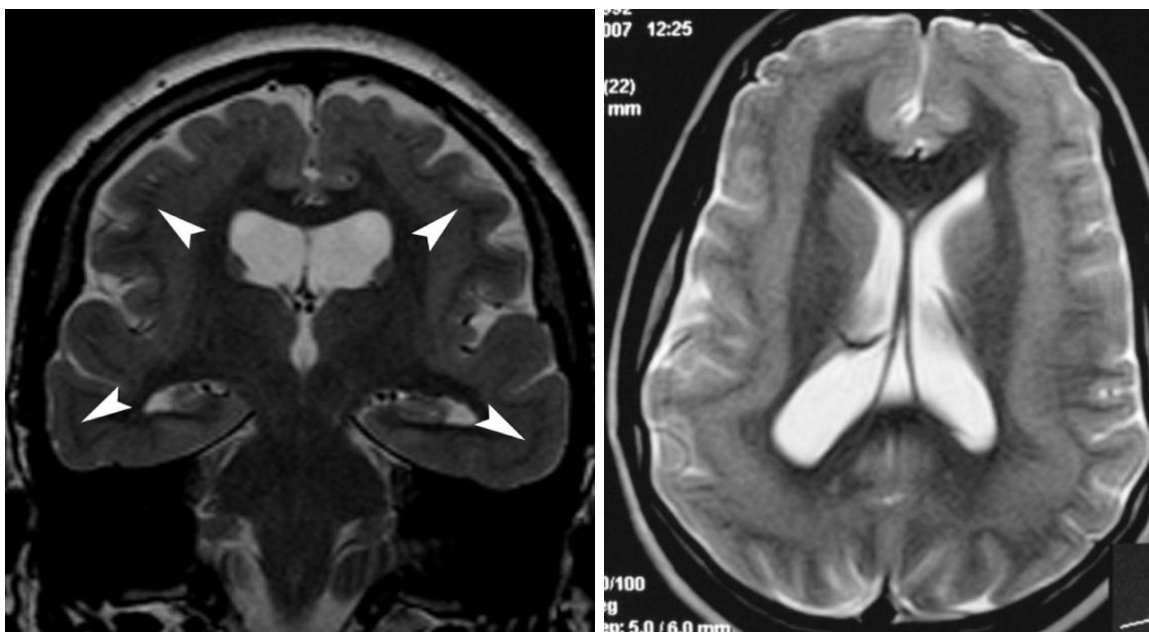


Figure 20 : séquence T2, coupes coronale (à gauche) et axiale (à droite) :
hétérotopie laminaire avec aspect en double cortex (108).

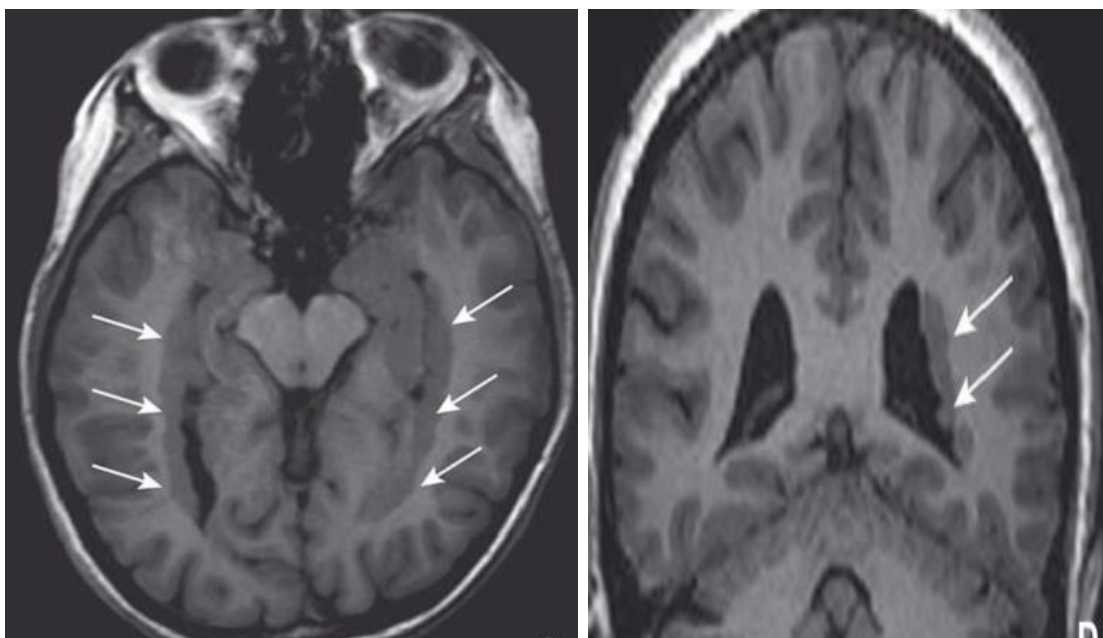


Figure 21 : séquence T1, coupes axiale (à gauche) et coronale (à droite) :
hétérotopie nodulaire périventriculaire (89).

c) Troubles de l'organisation corticale

(1) Polymicrogyrie

Le terme de polymicrogyrie désigne une anomalie de la gyration cérébrale caractérisée par un nombre excessif de circonvolutions de petite taille. Les multiples gyri sont séparés par des sillons peu profonds.

L'épilepsie de type partiel ou généralisé est observée dans 40 % à 80 % des cas, elle serait moins fréquente dans les localisations frontales. L'épileptogénicité intrinsèque du cortex polymicrogyrique a été confirmée par les enregistrements intra-lésionnels en stéréo-EEG, mais dans les cas décrits la zone épileptogène s'étendait au-delà des anomalies structurelles visibles en IRM (109).

La traduction en imagerie est un épaississement cortical associée à une irrégularité de la jonction gris/blanc, donnant un aspect ondulé ou festonné au cortex polymicrogyrique. Les anomalies associées sont fréquentes (anomalie de forme ou d'orientation de la scissure sylvienne, dilatation ventriculaire, agénésie calleuse, hypoplasie cérébelleuse, fente à lèvres fermées et hétérotopies péri-ventriculaires) (Figure 22).

Un traitement chirurgical est proposé dans certains cas où une zone épileptogène focale a pu être objectivée, les résultats peuvent être favorables dans les formes les plus focales (109).

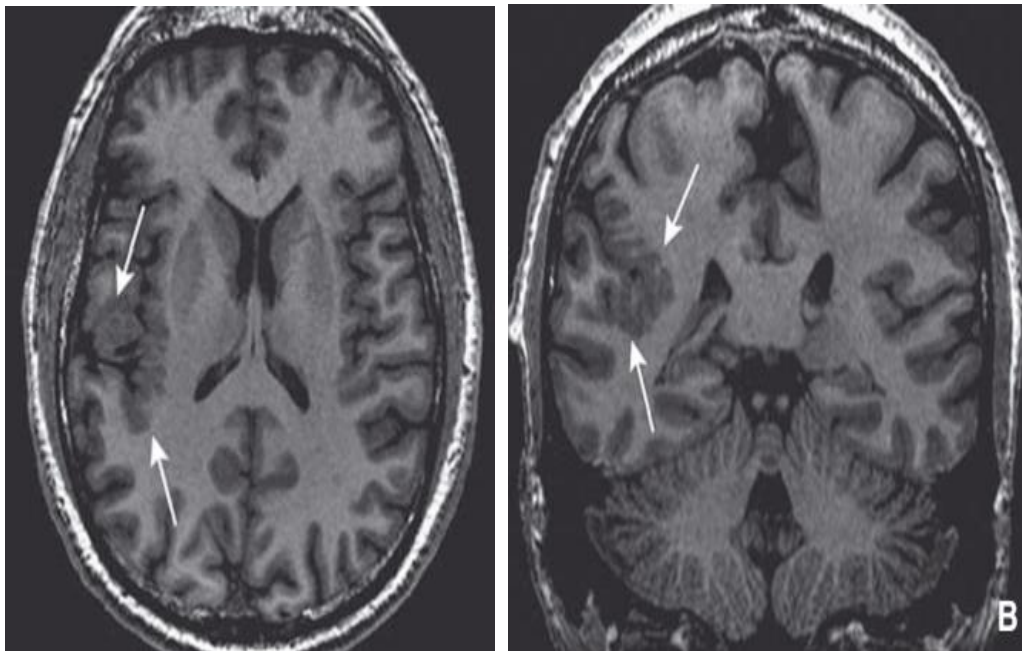


Figure 22 : Polymicrogyrie périsylvienne postérieure unilatérale. Coupes axiale (A) et coronale (B) séquence T1 (IRM) (89).

(2) Schizencéphalie

La schizencéphalie correspond à une fente congénitale séparant l'hémisphère ou les hémisphères de la surface piale au ventricule latéral, bordée de cortex normal ou polymicrogyrique.

Le tableau clinique varie avec la localisation et l'étendue des lésions (105, 110). Une épilepsie partielle pharmacorésistante de début relativement tardif (deuxième décennie de vie) est fréquente dans les formes limitées unilatérales, L'IRM permet facilement le diagnostic en révélant une fente remplie de liquide céphalorachidien allant de la piale au ventricule et dans les formes mineures, elle montre un élargissement et une augmentation de la profondeur des scissures ou des sillons (Figure 23).

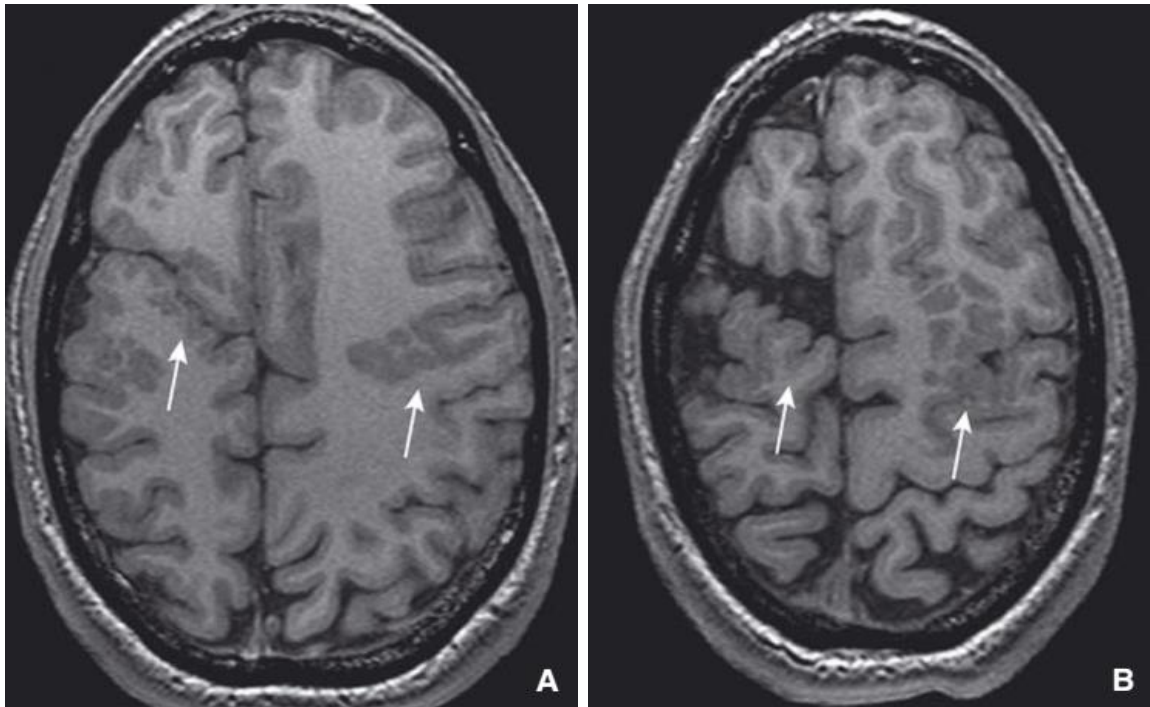


Figure 23 : Schizencéphalie avec polymicrogyrie, Coupes axiales (A, B), séquence T1 (IRM) (89).

(3) Microdysgénésies

Par définition, les microdysgénésies ne peuvent être identifiées que par l'examen microscopique. Elles peuvent être isolées ou associées à d'autres formes de malformation du développement cortical. Elles sont souvent incriminées comme facteur causal d'une épilepsie réfractaire lorsqu'elles sont découvertes dans les lobectomies ou cortectomies réalisées lors du traitement chirurgical de l'épilepsie (111).

(4) Malformations hippocampiques

Les malformations hippocampiques sont elles aussi d'identification récente grâce à l'imagerie (112, 113). Les anomalies consistent en un défaut d'enroulement de l'hippocampe en position trop interne par rapport à la fissure choroïde ou d'aspect globuleux et/ou anormalement verticalisé.

Elles sont parfois difficiles à distinguer d'une SH. La présentation électro-clinique est polymorphe. Le traitement chirurgical en cas d'épilepsie pharmacorésistante peut être proposé en cas de concordance électro-clinique.

2. Malformations vasculaires

L'étiologie vasculaire est à rechercher de principe devant tout bilan lésionnel d'une épilepsie de l'adulte. Les deux principales causes à évoquer sont les suivantes : les malformations artério-veineuses et l'angiome caverneux.

a) Malformation artério-veineuse (MAV)

Les MAVs présentent un corps angiomateux ou nidus alimenté par un ou plusieurs pédicules artériels et se drainent par une ou plusieurs veines de diamètre supérieure à celui des artères.

La physiopathologie du caractère épileptogène des MAVs, incomplètement élucidée, pourrait être liée à une excitabilité du cortex par contact direct avec la masse angiomateuse. Les facteurs angioarchitecturaux associés aux crises sont les suivants : la localisation corticale, l'afférence artérielle cérébrale moyenne et la localisation corticale des afférences (Turjman *et al.* 1995) (114). L'autre possibilité envisagée est l'excitabilité induite par les dépôts de produits de dégradation de l'hémoglobine secondaire aux complications hémorragiques.

Le bilan d'imagerie d'une MAV impose de réaliser une imagerie de l'arbre artériel et veineux. Pour le versant artériel, on peut proposer une angiographie par résonance magnétique (ARM) en temps de vol et pour l'analyse combiné du versant artériel et veineux, une acquisition volumique T1 en écho de gradient avec injection de chélate de gadolinium. Il faut souligner l'intérêt de l'ARM dynamique avec injection de chélate de gadolinium et soustraction digitale (Gauvrit *et al.* 2006) (115). Cette technique de l'ARM offre une résolution temporelle et spatiale intéressante pour l'analyse dynamique des MAVs. La technique diagnostique de référence reste

actuellement le bilan par angiographie numérisée pour envisager un traitement par embolisation ou radiochirurgie (Nataf *et al.* 2007) (116).

b) Carvernomes (Figure 24)

Dans le cadre des épilepsies pharmacorésistantes, l'angiome caverneux représente l'étiologie vasculaire malformative la plus fréquente (Iakovlev *et al.* 2005) (117). Cette malformation justifie à elle seule la réalisation d'une séquence T2 écho de gradient dans le bilan IRM d'une épilepsie. En effet, le diagnostic d'angiome caverneux est porté sur l'association d'une lésion parenchymateuse arrondie volontiers calcifiée contenant un signal hémorragique d'âges différents. Une gliose réactionnelle périlésionnelle est habituelle. Il est recommandé d'acquérir une séquence en pondération T1 avec injection de chélate de gadolinium pour chercher l'association à une anomalie veineuse de développement et ainsi confronter le diagnostic. L'intérêt réside également dans le diagnostic différentiel : tumeur intra-axiale hémorragique, MAV.

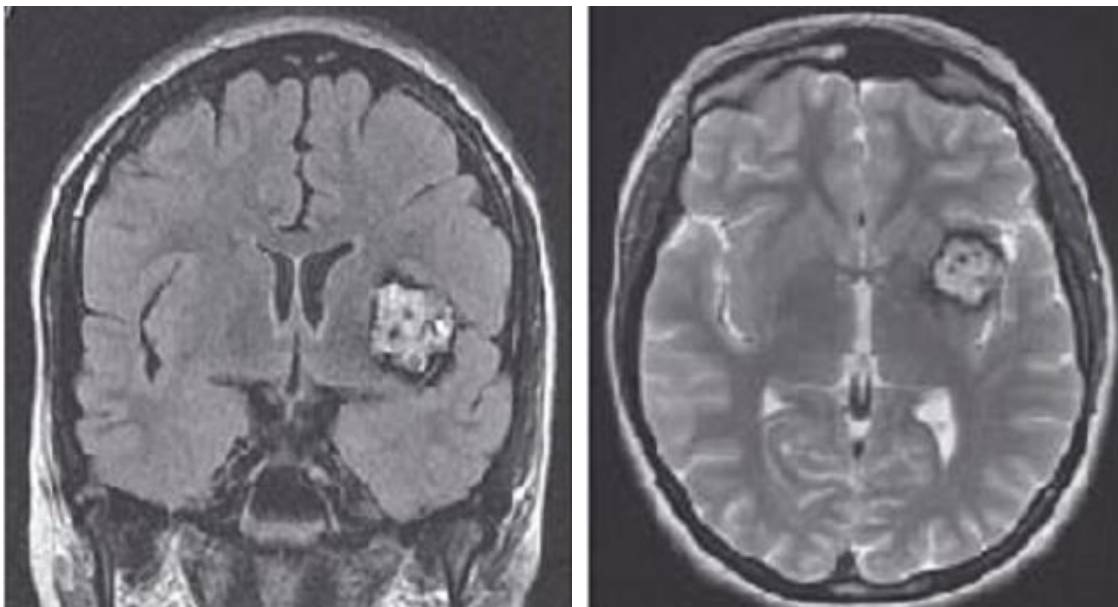


Figure 24 : coupe coronale FLAIR (à gauche) et axiale T2 (à droite) d'un cavernome insulaire (118).

C. Les hamartomes hypothalamiques

L'hamartome hypothalamique est une masse embryonnaire non néoplasique, constituée de tissu neural ectopique dans la région diencéphalique. Elle est sessile ou pédonculée, appendue au tuber cinereum ou s'étendant au niveau du plancher du 3eme ventricule. Sa taille est variable, mais reste assez stable au fil des années. A l'IRM, c'est une masse iso-signal en pondération T1 et ne prenant pas le contraste ; elle est iso ou hypersignal en T2 (119).

Cliniquement, les hamartomes hypothalamiques responsables d'une puberté précoce peuvent occasionner des manifestations à type de troubles de l'humeur ou d'instabilité émotionnelle, de crises épileptiques ayant une composante gélastique (crises de rires immotivés) généralement pharmacorésistantes (120, 121), ou encore un retard psychomoteur. Diebler et Ponsot (122) en 1983, retrouvaient une association entre la grande taille de l'hamartome (diamètre supérieur à 15 mm) et la survenue d'épilepsie. Sur le plan thérapeutique, il existe des solutions neurochirurgicales notamment l'exérèse tumorale, la chirurgie de déconnexion qui consiste à isoler la zone atteinte du reste du cerveau et circonscrire ainsi le phénomène épileptique et la radiochirurgie stéréotaxique (123).

D. Lésions séquellaires

La gliose est la conséquence de nombreuses lésions cérébrales, qu'elles soient post-traumatiques, post-infectieuses, post-inflammatoires ou post-ischémiques. Chacun de ces mécanismes peut être responsable d'une zone de nécrose corticale, entourée d'un halo de sclérose, quel qu'en soit le mécanisme, la sclérose en IRM associe une atrophie et une anomalie de signal due à une augmentation de l'eau libre tissulaire. En IRM, s'il est facile de reconnaître une lésion de type séquellaire, il est difficile de différencier une sclérose post-infectieuse, d'une sclérose post-

inflammatoire ou post-ischémique. Parfois la topographie des lésions peut aider au diagnostic étiologique (ex. séquelles temporales d'encéphalite herpétique) mais souvent seuls les antécédents du patient permettent d'identifier l'origine de cette lésion séquellaire.

1. Séquelles post-traumatique

L'épilepsie peut être retardée et correspond dans ce cas à la constitution d'une cicatrice gliale au niveau de la lésion cérébrale corticale. La prévention antiépileptique n'est pas systématique à la phase aiguë mais l'apparition d'une épilepsie secondaire nécessite un traitement adapté aux types de crises. Parfois épilepsie post-traumatique s'avère pharmacorésistante et nécessite un traitement chirurgicale.

Les séquelles post-traumatiques peuvent parfois être reconnues sur les seuls données de l'IRM : la présence de dépôts d'hémosidérine, en hyposignal franc sur les séquences en écho de gradient T2, au sein d'une zone de sclérose néocorticale est fortement évocatrice de séquelles post-traumatiques. Par ailleurs, la topographie temporopolaire ou frontale des lésions doit faire évoquer le diagnostic de lésions séquellaires post-traumatiques.

2. Lésions anoxo-ischémiques

L'infarctus cérébral est la cause la plus fréquente d'épilepsie d'apparition tardive, au-delà de 50 ans. Les atteintes ischémiques périnatales sont également des causes fréquentes d'épilepsie. Là encore, c'est la zone de gliose entourant les séquelles ischémiques qui serait épileptogène.

Les lésions anoxo-ischémiques sont parmi les principales causes de l'épilepsie du cortex postérieur. En effet, L'atteinte anoxo-ischémique provoque des lésions surtout dans le territoire de l'artère cérébrale postérieure ou dans la zone frontière entre l'artère cérébrale postérieure et l'artère cérébrale moyenne. L'IRM cérébrale montre une atrophie unilatérale ou bilatérale, mais à prédominance unilatérale dans

le cortex postérieur. La séquence FLAIR révèle des hypersignaux de la substance blanche sous-jacente.

3. Séquelles post-infectieuse/inflammatoire

La neurocystinercose est une cause très fréquente d'épilepsie en zone d'endémie. Toute lésion infectieuse intracérébrale, abcès à germe banal ou encéphalite herpétiques, peut entraîner, au stade séquellaire, une épilepsie. L'encéphalite de Rasmussen, entité décrite par Rasmussen en 1958 (Rasmussen *et al.* 1958) (124), que l'on pense être d'origine auto-immune, est caractérisée en IRM par une atrophie progressive corticale holohémisphérique responsable d'épilepsie sévère avec atteinte neurologique et intellectuelle. Cette atteinte se rencontre essentiellement chez l'enfant que chez l'adulte (Figure 25).

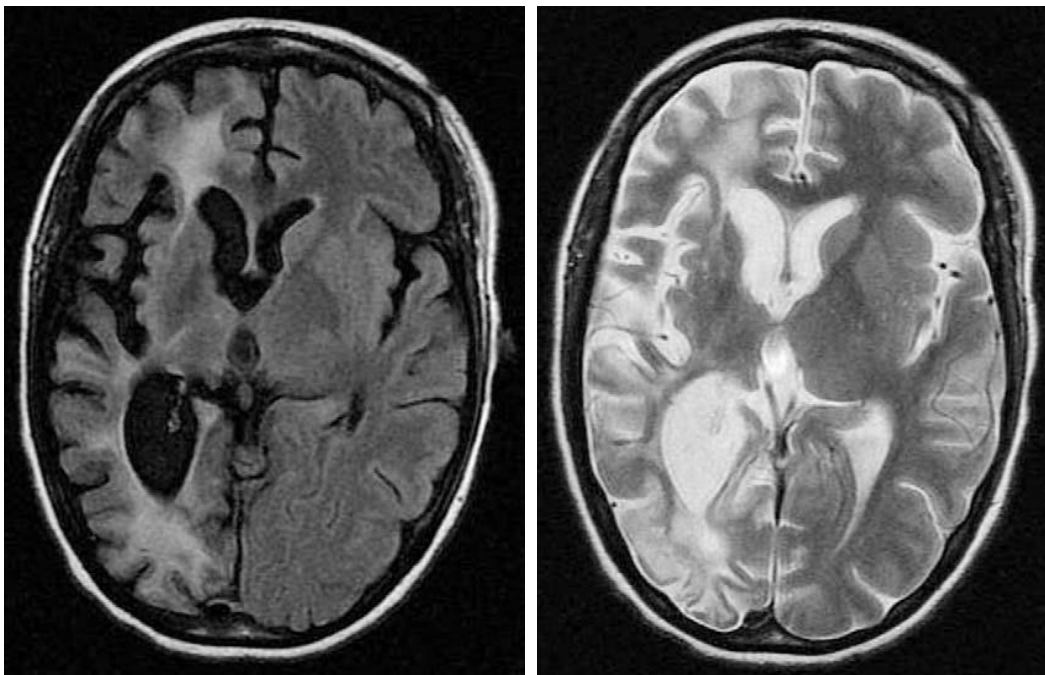


Figure 25 : Coupes axiale en séquence FLAIR (à gauche), séquence T2 (à droite) : hémiatrophie cérébrale droite avec atrophie de la tête du noyau caudé et du noyau lenticulaire droit, et plage en hypersignal de la substance blanche homolatérale : Séquelles d'encéphalite de Rasmussen (IRM) (125).

V. Prise en charge de l'épilepsie pharmacorésistante

Selon le type, l'étiologie et la gravité des crises épileptiques, les thérapeutiques vont du simple suivi clinique aux procédures chirurgicales. Dans le cas d'épilepsie réfractaire aux MAEs, un certain nombre de traitements invasifs sont disponibles. Ces procédures peuvent être :

- curatives comme dans le cas des épilepsies partielles par résection limitée d'un foyer épileptogène, de la déconnection d'un hémisphère (hémisphérectomie fonctionnelle), et de la lobectomie, etc.

- ou palliatives (exemples : calosotomie).

Actuellement, d'autres interventions présentent un intérêt dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes, parmi celles-ci sont incluses la stimulation vagale, la radiochirurgie stéréotaxique, la stimulation cérébrale profonde etc.

A. Médicaments antiépileptiques (annexe 2)

Depuis la découverte des barbituriques en 1910, un très grand nombre de MAEs ont vu le jour, notamment au cours de ces 20 dernières années (Figure 26). Dix nouveaux MAEs ont été mis à la disposition des patients : la gabapentine, l'oxcarbazépine, la tiagabine, le vigabatrin, le felbamate, la prégabaline le zonisamide le lévétiracétam la lamotrigine et le topiramate.

De façon générale, ces nouveaux antiépileptiques n'ont pas montré une efficacité supérieure à celle des molécules dites de première génération (phénobarbital, phénytoïne, valproate de sodium, carbamazépine) dans les épilepsies partielles de l'adulte (126, 127). Leurs principaux avantages résideraient, pour certaines molécules, dans une meilleure tolérance, liée à de moindres effets secondaires, et à moins d'interactions médicamenteuses (126).

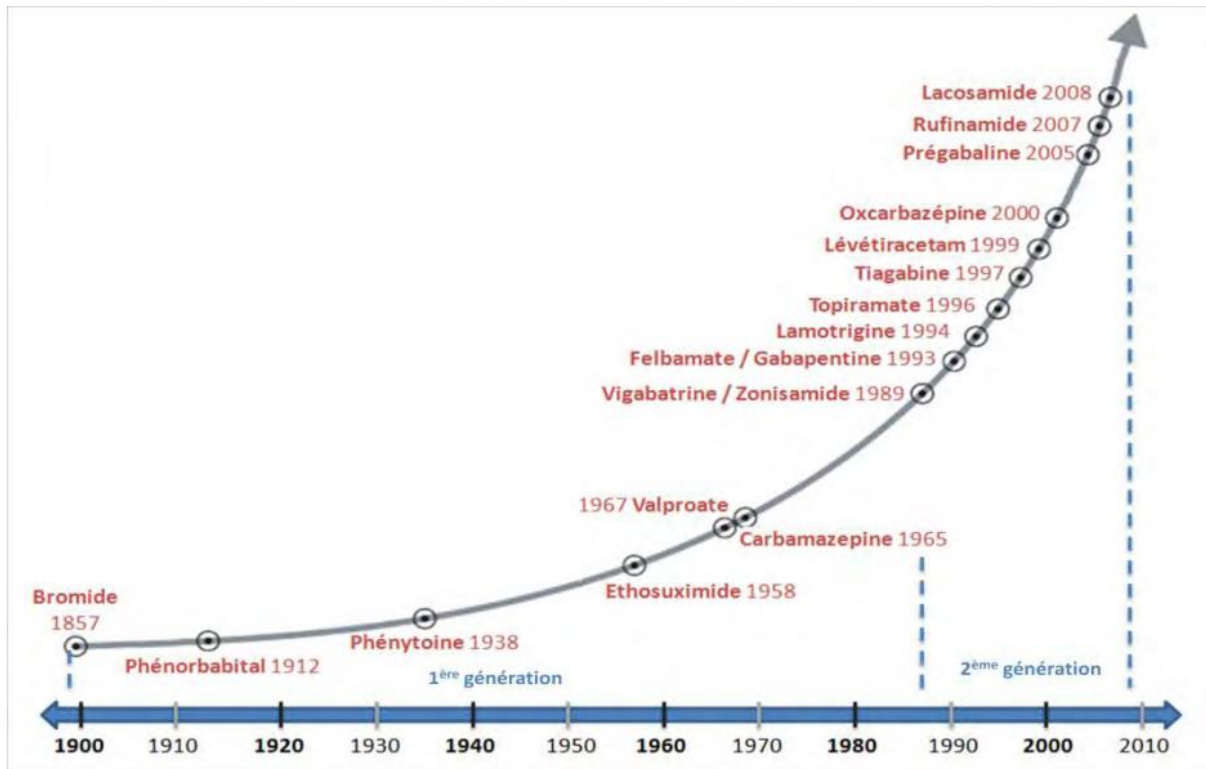


Figure 26 : Date de découverte des médicaments antiépileptiques (D'après Arzimanoglou, A, 2010) (128)

1. Principaux mécanismes d'action (129. 130) (Figure 27)

Lors de crises épileptiques, il y a une large dépolarisation paroxystique des neurones au niveau du foyer épileptique qui a pour effet la génération d'un train de potentiels d'action transmis le long des neurones (131). Cette dépolarisation prolongée peut être générée par la stimulation des canaux calciques et sodiques voltages dépendants. La dépolarisation est suivie d'une hyperpolarisation générée par les courants passant à travers les canaux ioniques tels que les canaux K⁺ mais aussi par le GABA. Durant une crise épileptique, les neurones subissent une dépolarisation prolongée sans repolarisation suivante entraînant des rafales continues et rapides de potentiels d'actions se propageant à d'autres neurones.

C'est pourquoi ces mécanismes sont les cibles des MAEs (annexe 3).

Donc l'action des antiépileptiques va s'exercer sur trois processus électrophysiologiques à l'origine d'une crise épileptique :

- stabilisation de la membrane du neurone.
- diminution de la tendance aux décharges répétitives au niveau d'un foyer.
- et réduction de la propagation de la décharge aux structures avoisinantes.

Les antiépileptiques vont maintenir la stabilité de la membrane en régularisant l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques ou en modifiant l'activité des récepteurs spécifiques aux neurotransmetteurs.

On distingue grossièrement 3 mécanismes d'action :

a) **Effet stabilisateur de la membrane neuronale**

Il se fait par modification des flux ioniques au niveau des canaux voltage dépendants sodiques et calciques, et potassiques :

(1) **Blocage des canaux sodiques :**

La molécule antiépileptique se lie aux canaux sodiques inactifs et prolonge leur inactivation en ralentissant le retour à l'état de repos. Ce blocage est : voltage-dépendant (maximal sur les neurones partiellement dépolarisés, nul sur les neurones hyperpolarisés), fréquence-dépendant (l'atténuation des potentiels d'action induits croît avec leur fréquence), activité-dépendant (la réduction des potentiels d'action est optimale lorsque l'activité est maximale), temps-dépendant (effet durable de plusieurs centaines de millisecondes), ce qui signifie qu'il est plus effectif sur des activités épileptiques que physiologiques.

Le fait de bloquer les canaux sodiques en présynaptique va, par ailleurs, induire directement une diminution de la libération des neurotransmetteurs et notamment du glutamate (plus que du GABA).

Bloqueurs des canaux sodiques :

- A concentration plasmatique thérapeutique : carbamazepine, phénytoïne, valproate de sodium, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, felbamate.
- A concentration plasmatique élevée : pirmedone, phénobarbital, benzodiazépines.

(2) Blocage des canaux calciques :

La plupart des neurones expriment plusieurs types et sous-types de canaux calciques et donc de courants calciques, les deux principaux étant le type L : canal avec une large conductance et courant de longue durée avec une inactivation lente ; et le type T : canal avec une petite conductance et courant avec une inactivation transitoire et rapide. Il existe bien entendu d'autres types de canaux calciques (type N, P, Q). Les MAEs semblent bloquer électivement les canaux et courants calciques de type L et de type T. ils peuvent également agir en bloquant la recapture du calcium au niveau des terminaisons nerveuses, ou en modulant les protéines de liaison du calcium telles que la calmoduline.

Bloqueurs des canaux calciques :

- Bloqueurs des canaux et courants calciques de type T : ethosuximide, phénobarbital.
- Bloqueurs des canaux et courants de type L : phénytoïne, gabapentine.
- Bloqueurs de la recapture du calcium au niveau des terminaisons nerveuses : phénytoïne.
- Modulateurs de la calmoduline : phénytoïne.

(3) Activation des canaux potassiques :

L'activation du canal potassique voltage dépendant hyperpolarise la membrane neuronale et limite les trains de potentiels d'actions (132) En conséquence les activateurs des canaux K⁺ ont des effets anticonvulsivants tandis que les inhibiteurs de ces canaux provoquent l'apparition de crises épileptiques.

Activateurs des canaux potassiques :

- Activateurs des courants potassiques : carbamazepine, oxcarbazepine, topiramate.
- Des molécules en cours de développement.

(4) **Renforcement ou restauration de l'inhibition gabaergique :**

- Augmenter la quantité disponible de GABA en jouant sur son métabolisme (stimuler sa synthèse ou sa libération synaptique, inhiber sa recapture synaptique ou sa dégradation).
 - Inhibe la recapture du GABA : tiagabine.
 - Inhibe la dégradation du GABA : vigabatrin.
- Agir directement sur les récepteurs GABAergiques, particulièrement sur les récepteurs ioniques GABA « A », en renforçant les effets du GABA ou en les mimant grâce à des agonistes gabaergiques.

Médicaments agissant sur les récepteurs GABA :

- De façon avérée : phénobarbital, primidone, benzodiazépines, felbamate, topiramate.
- De mécanisme hypothétique : valproate de sodium.

(5) **Atténuation de l'excitation glutamatergique**

Plus difficile à réaliser, la neurotransmission glutamatergique médiant, par ailleurs, d'autres fonctions physiologiques essentielles dont le blocage pourrait s'avérer toxique à long terme :

- Diminuer la quantité disponible de glutamate en interagissant avec son métabolisme.
- Agir directement sur les récepteurs glutamatergiques : système AMPA kainate (ex : topiramate) ou système NMDA (felbamate).

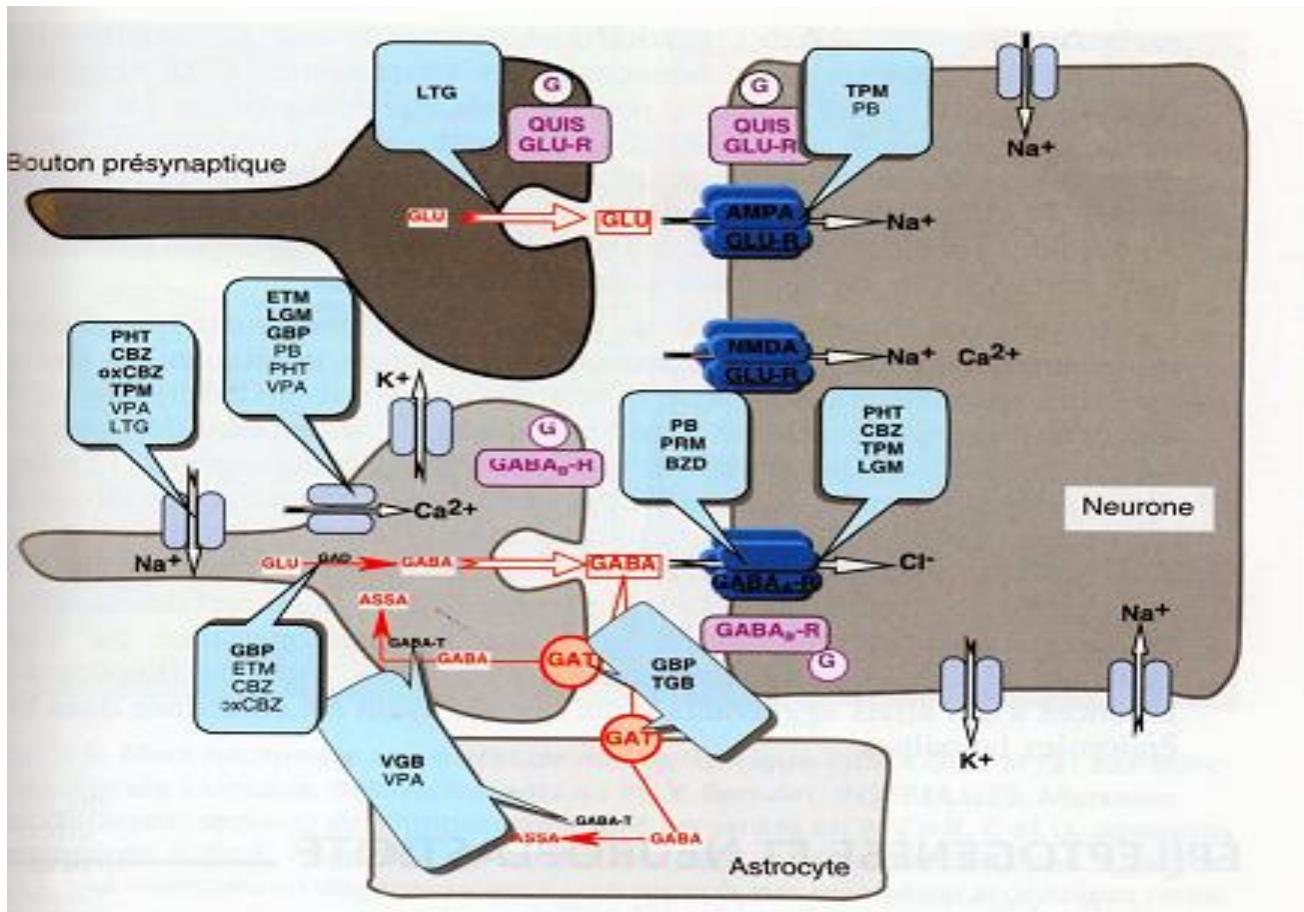


Figure 27 : les sites d'action des MAEs (*Epilepsies Collection Abrégés*) (133).

Légende :

1. Neuromédiateurs et enzymes : ASSA : acide succinyl-semi-aldehyde, G : protéine G annexée aux récepteurs metabotropiques, GABA : acide gamma-amino-butérique, GABA-T : GABA transaminase, GAD : glutamate-decarboxylase, GLU : glutamate.

2. Récepteurs : GABA A-R : récepteur-canal GABA-A, GABA B-R : récepteur-canal GABAB, NMDA GLU-R : récepteur glutamate-NMDA, AMPA GLU-R : récepteur glutamate -AMPA, QUIS GLU-R : récepteur metabotropique du glutamate.

3. Molécules antiépileptiques : BZD : benzodiazépines, CBZ : carbamazepine, ETH : éthosuximide, GBP : gabapentine, LGM : losigamone, LMT : lamotrigine, oxCBZ : oxcarbamazepine, PMR : primidone, TGB : tiagabine, TPM : topiramate, VGB : vigabatrin, VPA : valproate.

2. Règles d'utilisation

Choix d'un antiépileptique :

Le choix d'une molécule antiépileptique doit se faire au cas par cas, en 2 étapes.

a) Première étape

La première étape consiste à déterminer un groupe de molécules adaptées au syndrome épileptique du patient. Chez un adulte, il est en effet crucial de distinguer s'il s'agit d'une épilepsie partielle ou d'une épilepsie généralisée idiopathique (134), en s'appuyant sur les données de l'interrogatoire, des EEGs parfois répétés voire d'une imagerie cérébrale. Chez l'enfant et l'adolescent, le diagnostic syndromique est tout aussi indispensable pour le choix de l'antiépileptique (135).

Ainsi, l'utilisation erronée d'une molécule antiépileptique dans un syndrome épileptique particulier expose non seulement à une inefficacité du traitement, mais souvent aussi à une aggravation clinique. C'est par exemple le cas d'une "épilepsie absence de l'enfance", aggravée par une prescription de carbamazépine (136).

b) Deuxième étape

La deuxième étape consiste à déterminer la molécule la plus appropriée en fonction du patient et des effets secondaires possibles (137) : une jeune femme en âge de procréer nécessite un traitement le moins foetotoxique possible, la prise d'une contraception orale nécessite un traitement qui ne soit pas inducteur enzymatique, un sujet âgé nécessite un traitement le moins sédatif possible.

Schématiquement, les effets secondaires sont de 2 ordres :

- dose-indépendants, immuno-allergiques, responsables des allergies cutanées et des rares cytopénies ou hépatites.
- dose-dépendants, les plus fréquents, qui imposent une instauration lente et progressive du traitement et la recherche d'une posologie minimale efficace.

Lors d'une monothérapie de première intention, dans une épilepsie partielle, les recommandations concernant le choix entre un antiépileptique des premières

génération et de nouvelle génération divergent. Certains recommandent d'utiliser d'abord une molécule des premières générations (valproate de sodium ou carbamazépine), en l'absence de contre-indication (138, 139). D'autres recommandent d'emblée un antiépileptique de nouvelle génération (137, 140, 141).

3. Instauration d'un traitement antiépileptique

La prescription d'un antiépileptique doit suivre un certain nombre de règles. Il est notamment souhaitable que la posologie minimale efficace soit atteinte progressivement, parfois plus lentement que nous le préconisent les mentions légales.

Il serait en effet regrettable qu'un nouveau MAE, instauré d'emblée à pleine dose, soit prématurément arrêté du fait d'une mauvaise tolérance initiale. Par la suite, une majoration de la posologie peut être nécessaire, et doit aussi suivre certaines règles : l'adaptation ne doit pas être trop fréquente (en fonction de la gravité clinique, délai de plusieurs semaines à plusieurs mois), et doit également se faire par paliers. En cas d'inefficacité avérée d'un antiépileptique, il n'est pas nécessaire d'atteindre sa posologie maximale. Dans cette hypothèse, cette molécule doit être progressivement interrompue, et une autre doit en parallèle être introduite : il s'agit alors d'une monothérapie de substitution.

Dans l'hypothèse où la première molécule a une efficacité partielle, il existe 2 possibilités : soit une monothérapie de substitution, soit le rajout d'un second antiépileptique (bithérapie d'addition).

4. Les antiépileptiques dans le cadre d'épilepsie pharmacorésistante :

Une conférence de consensus sur la prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes a recommandé de n'utiliser une bithérapie qu'en cas d'échec d'au moins 2 monothérapies (139). La persistance des crises après au moins deux années de traitement antiépileptique correctement prescrit : monothérapie séquentielle d'au moins deux antiépileptiques majeurs, puis d'au moins une

association de deux antiépileptiques sur une durée suffisante pour en apprécier l'efficacité et correctement observé, signe une pharmacorésistance de la maladie.

Au total, 20 à 30 % des sujets épileptiques sont considérés comme pharmacorésistants. Certains auteurs réclament que l'association de plus de 2 antiépileptiques est déconseillée dans la prise en charge au long cours des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Cette dernière recommandation s'avère en pratique parfois difficile à suivre. Les associations d'antiépileptiques, parfois nécessaires, exposent à un risque accru d'effets secondaires, notamment sur la vigilance. Il est donc préférable d'associer des molécules ayant des mécanismes d'action supposés différents. La synergie entre le valproate de sodium et la lamotrigine est telle que, même si cette association est déconseillée compte tenu du risque accru d'allergie cutanée grave, elle peut, entre des mains expertes, rendre de grands services. Il existe de plus de possibles interactions médicamenteuses entre ces molécules, surtout si l'une d'entre elles est un antiépileptique de première génération. C'est ainsi que la posologie de la lamotrigine devra être doublée en cas de co-prescription d'un antiépileptique de première génération, inducteur enzymatique.

Le recours à une trithérapie a peu de chance de se révéler actif en regard d'une résistance à une bithérapie. Face à l'échec d'une association, il est donc nécessaire de réévaluer globalement la prescription en unité spécialisée ; il est ainsi possible de retrouver parfois, à la base du traitement une erreur de diagnostic, le patient ne souffrant pas d'une épilepsie. Plus souvent, une erreur dans la classification syndromique ayant conduit à des options thérapeutiques inadaptées explique l'inefficacité du traitement "pseudorésistance", voire l'aggravation de la symptomatologie. Dans cette situation, plusieurs possibilités peuvent être offertes au patient :

- La mise en oeuvre d'un traitement rigoureusement adapté à la forme particulière d'épilepsie.

- L'exérèse chirurgicale des structures corticales affectées par les décharges électriques représente en effet l'unique traitement capable de supprimer définitivement les crises.

Enfin, la prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie ne doit pas se faire sans un soutien social, psychologique, voire psychiatrique, et en cas de pharmacorésistance établie, un bilan préchirurgical doit être proposé aux patients, adultes comme enfants. La plupart des équipes d'épileptologie pensent qu'il est souhaitable d'opérer sans délai une fois l'indication chirurgicale posée afin de favoriser l'insertion scolaire et professionnelle et d'éviter une aggravation de l'épilepsie (142).

B. Traitement chirurgical de l'épilepsie

1. Généralités

Le traitement neurochirurgical des épilepsies, développé depuis les années 50 par Penfield à Montréal, puis Talairach et Bancaud à Paris, voit ses indications se multiplier et constitue le seul traitement curatif reconnu. Le nombre d'interventions à l'échelle mondiale a considérablement progressé, passant de 3 446 opérations recensées en 1985, à 8 234 durant la seule période 1985-1990.

La chirurgie de l'épilepsie vise à réséquer la région du cortex cérébral d'où partent les crises, c'est-à-dire le foyer épileptogène (143). Cette zone peut ou non être associée à une lésion visible sur l'IRM cérébrale.

Schématiquement, la chirurgie s'adresse à des épilepsies partielles médicalement intraitables et graves. Son objectif est de supprimer les crises par l'exérèse des structures corticales primitivement affectées par les décharges épileptiques. Cela suppose que :

- la preuve a été faite de l'origine univoque des crises.
- leur localisation corticale a été précisément identifiée.

- la résection envisagée ne crée pas un déficit neurologique ou cognitif inacceptable.

D'autres interventions, dites palliatives, peuvent être proposées dès lors que les critères requis pour un geste chirurgical à visée curative ne sont pas réunis, ou après échec de la chirurgie de résection.

2. Candidats à une chirurgie de l'épilepsie

Quels que soient les buts poursuivis (chirurgie curative ou chirurgie palliative), les critères d'éligibilité à la chirurgie sont loin d'être clairement établis tant la variabilité des situations rencontrées est grande (type d'épilepsie, existence ou non d'une lésion sous-jacente, âge, comorbidité, etc.), et tant ces critères dépendent des moyens que l'on se donne pour juger de l'opérabilité éventuelle d'un patient (144). D'une façon générale cependant, la question chirurgicale mérite d'être posée dès lors que l'on a affaire à une épilepsie partielle, qu'elle résiste aux médicaments, qu'elle génère un handicap, et que le rapport bénéfice/risque apparaît acceptable (145).

a) Principaux critères de sélection

La chirurgie de l'épilepsie s'adresse aux épilepsies partielles pharmacorésistantes. Il existe plusieurs définitions de la pharmacorésistance. La conférence de consensus française de 2004 l'a définie comme une inefficacité d'au moins deux traitements antiépileptiques adaptés au syndrome épileptique, utilisés à des doses efficaces (146). Il n'est pas nécessaire d'attendre un échec de la quinzaine de MAEs actuellement disponibles avant de parler de pharmacorésistance. Le délai de deux ans de traitement médicamenteux, conseillé lors de cette conférence, semble aujourd'hui trop long dans des situations où l'évolution naturelle est bien établie, et ne fait pas partie de la définition proposée par la *LICE* (147). Il serait plus judicieux d'intégrer à la définition de la pharmacorésistance les caractéristiques du syndrome épileptique et, en particulier, sa cause. C'est ainsi que l'on sait qu'une épilepsie de la face mésiale du lobe temporal, associée à une SH, a une pharmacorésistance élevée

(89 % des patients), alors que la pharmacorésistance des épilepsies secondaires à un accident vasculaire cérébral, par exemple, est nettement plus rare (56). L'intégration de ces facteurs étiologiques permettrait d'identifier rapidement les patients ayant un risque élevé de pharmacorésistance, et de leur proposer, sans tarder, de rentrer dans un bilan à visée préchirurgicale de leur épilepsie.

Tout patient ayant une épilepsie partielle pharmacorésistante n'est pas nécessairement candidat à un bilan préchirurgical. D'autres paramètres rentrent en ligne de compte : la fréquence des crises, la sévérité des crises, le retentissement socioprofessionnel de l'épilepsie, l'existence d'une comorbidité psychiatrique grave, et enfin les motivations du patient et leur adéquation au projet proposé. Toute proposition de solution chirurgicale doit être accompagnée d'une information sur le rapport bénéfices/risques et les procédures d'évaluation. Les explorations peuvent être longues en particulier si la région génératrice des crises n'est pas aisée à localiser et demande à être explorée par voie intracrânienne. A contrario, certaines situations incitent peu à la réalisation d'un bilan à visée préchirurgicale, comme l'existence de crises uniquement subjectives, sans véritable caractère invalidant, la rareté des crises, notamment quand elles sont exclusivement nocturnes, le refus de tout risque opératoire. En résumé, la décision de débiter un bilan préchirurgical est à discuter longuement avec le patient et éventuellement son entourage.

b) Âge des candidats

La chirurgie de l'épilepsie peut être proposée quasiment à tout âge. Il n'y a pas de limite supérieure d'âge interdisant la chirurgie, son indication dépend plutôt de l'âge physiologique, de la motivation du patient et de la cause (notamment de la présence d'une lésion visible sur l'IRM). Chez l'enfant, l'indication à un bilan préchirurgical doit être posée dès que possible en cas de pharmacorésistance établie, pour éviter que la répétition des crises et la lourdeur des associations médicamenteuses ne viennent perturber le développement psychomoteur et cognitif,

et aboutissent dans les cas extrêmes à une encéphalopathie épileptique. De même, un bilan préchirurgical doit être rapidement proposé à un adolescent ou un adulte, chez qui une épilepsie pharmacorésistante est diagnostiquée, afin de préserver leur vie personnelle et socioprofessionnelle. Il existe des arguments expérimentaux et cliniques qui suggèrent l'auto-aggravation de l'épilepsie au cours du temps : à force d'embraser certains circuits cérébraux, les crises répétées seraient susceptibles de générer des foyers épileptiques secondaires, initiant alors eux-mêmes des crises. Une épilepsie bifocale voire multifocale est plus difficile à traiter que cela soit médicalement ou chirurgicalement.

Au total, la chirurgie s'adresse aux épilepsies partielles, chroniques (supérieures à 2 ans), handicapantes, pharmacorésistantes (au moins deux antiépileptiques majeurs essayés à dose efficace pendant un temps suffisant), accessibles chirurgicalement, non liées à une lésion évolutive et pour lesquelles l'ablation des zones épileptogène n'entraînera pas de déficit ou tout du moins un déficit jugé avant l'intervention, par le patient et le médecin, comme acceptable (145) (148) .

3. Acteurs de la prise en charge chirurgicale de l'épilepsie

Le bilan préchirurgical d'une épilepsie nécessite une approche multidisciplinaire. Le neurochirurgien a un rôle crucial et doit être expérimenté, car certaines interventions, comme les lobectomies temporales antérieures et les résections amygdalo-hippocampiques, sont délicates, compte tenu de la proximité du tronc cérébral et de structures artérielles. Avant la chirurgie, un bilan parfois long est nécessaire. Il vise à la fois à identifier avec certitude la région corticale où se situe le foyer épileptogène, et à vérifier, au cours du bilan préopératoire, que l'exérèse corticale prévue n'entraînera pas de séquelle neurologique et cognitive. Actuellement, le nombre d'équipes capables de réaliser un bilan à visée préchirurgicale est insuffisant. Le délai moyen d'attente pour le début des premières investigations est,

dans certains centres spécialisés, de près d'un an. Certains centres d'épileptologie réalisent uniquement des enregistrements de l'EEG couplé à la vidéo, continus, de longue durée, l'IRM cérébrale et les tests neuropsychologiques.

Au terme de ce bilan, s'il n'existe pas de solution chirurgicale évidente, d'autres examens plus sophistiqués doivent être réalisés dans des centres spécialisés. Ils impliquent à la fois des médecins nucléaires (pour la TEP et la TEMP), des neuroradiologues et des neurochirurgiens (si une implantation d'électrodes intracrâniennes s'avère nécessaire), ainsi que des épileptologues et des neurophysiologistes, et enfin des neuropsychologues et psychiatres ayant une expertise dans le domaine de l'épilepsie.

4. Objectif de la chirurgie de l'épilepsie

Le principal objectif de la chirurgie de l'épilepsie est l'arrêt des crises, le plus souvent complet et définitif. Par conséquent, si une rémission des crises est obtenue durablement, une reprise de la conduite automobile est envisageable, tout comme un allègement des MAEs.

En revanche, il est important de préciser au patient, qu'une chirurgie ne va pas obligatoirement améliorer un trouble cognitif préexistant (par exemple, un déficit mnésique). De même, il convient d'expliquer au patient la nécessité de continuer à prendre un traitement médicamenteux, même s'il n'a plus aucune crise des années après l'intervention, compte tenu du risque de récurrences. Néanmoins, le traitement pourra être très prudemment allégé au cours des années qui suivent l'intervention, permettant le plus souvent de ne maintenir qu'une monothérapie à dose moyenne. L'arrêt total des MAEs n'est possible qu'après de nombreuses années sans récurrence de crise.

5. Examens réalisés au cours du bilan préchirurgical (Figure 28)

a) Bilan clinique

La première étape est un recueil précis et le plus complet possible de l'histoire clinique du patient, de la sévérité de sa maladie, ainsi que de la sémiologie des crises telle qu'elle peut être rapportée à l'interrogatoire du patient et de son entourage. La recherche de signes subjectifs lors des crises du patient est cruciale, restant une étape clé dans la localisation de l'épilepsie (149). Les proches peuvent décrire quant à eux la séquence de survenue des signes constitutifs des accès et certains déficits per- et/ou postcritiques, tout en rendant compte de la stabilité de cette sémiologie dans le temps. Ces premières informations cliniques, qui pourront être ultérieurement confrontées à celles obtenues au cours des crises enregistrées, sont primordiales car elles permettent de formuler les premières hypothèses sur l'origine présumée des crises, et donc d'émettre un jugement sur les possibilités chirurgicales. Au-delà d'une simple description, l'analyse clinique va consister d'une part à interpréter la symptomatologie à la lumière de ce que l'on connaît de la topologie corticale, et d'autre part à la détailler chronologiquement afin d'imaginer une évolution spatiale logique de la décharge épileptique intracérébrale. Elle est le fondement même de la méthode dite des « corrélations anatomo-électro-cliniques », méthode développée par Bancaud et Talairach à l'hôpital Sainte-Anne et qui schématiquement part du principe que la symptomatologie clinique d'une crise ne peut être que le reflet de l'évolution spatiotemporelle de la décharge critique intracérébrale (Figure 9) (cf. supra).

b) Pour localiser le foyer épileptogène (Voir chapitre bilan devant une épilepsie pharmacorésistante)

- Exploration électro-clinique.
- IRM cérébrale.
- TEP.
- TEMP.

c) Pour évaluer le risque de déficit neurologique post-opératoire (Voir chapitre bilan devant une épilepsie pharmacorésistante)

- Tests neuropsychologiques.
- IRM fonctionnelle et tractographie.
- Test de Wada :

Ce test consiste à injecter lors d'une artériographie carotidienne un barbiturique d'action rapide, pour « anesthésier » temporairement un hémisphère cérébral (en fait, seuls les territoires dépendant de la carotide interne), afin de mimer temporairement l'effet cognitif d'une exérèse neurochirurgicale. Des tests de mémoire sont réalisés durant cette anesthésie partielle pour apprécier le retentissement d'une éventuelle chirurgie. Ce test est invasif et stressant pour le patient, qui devient hémiplégique, et également aphasique lors de l'injection du côté de l'hémisphère dominant. Les difficultés actuelles d'approvisionnement du barbiturique d'action rapide (amobarbital) et la validation de protocole d'IRM fonctionnelle (IRMf) évaluant la mémoire incitent à substituer l'IRMf de la mémoire au test de Wada (37).

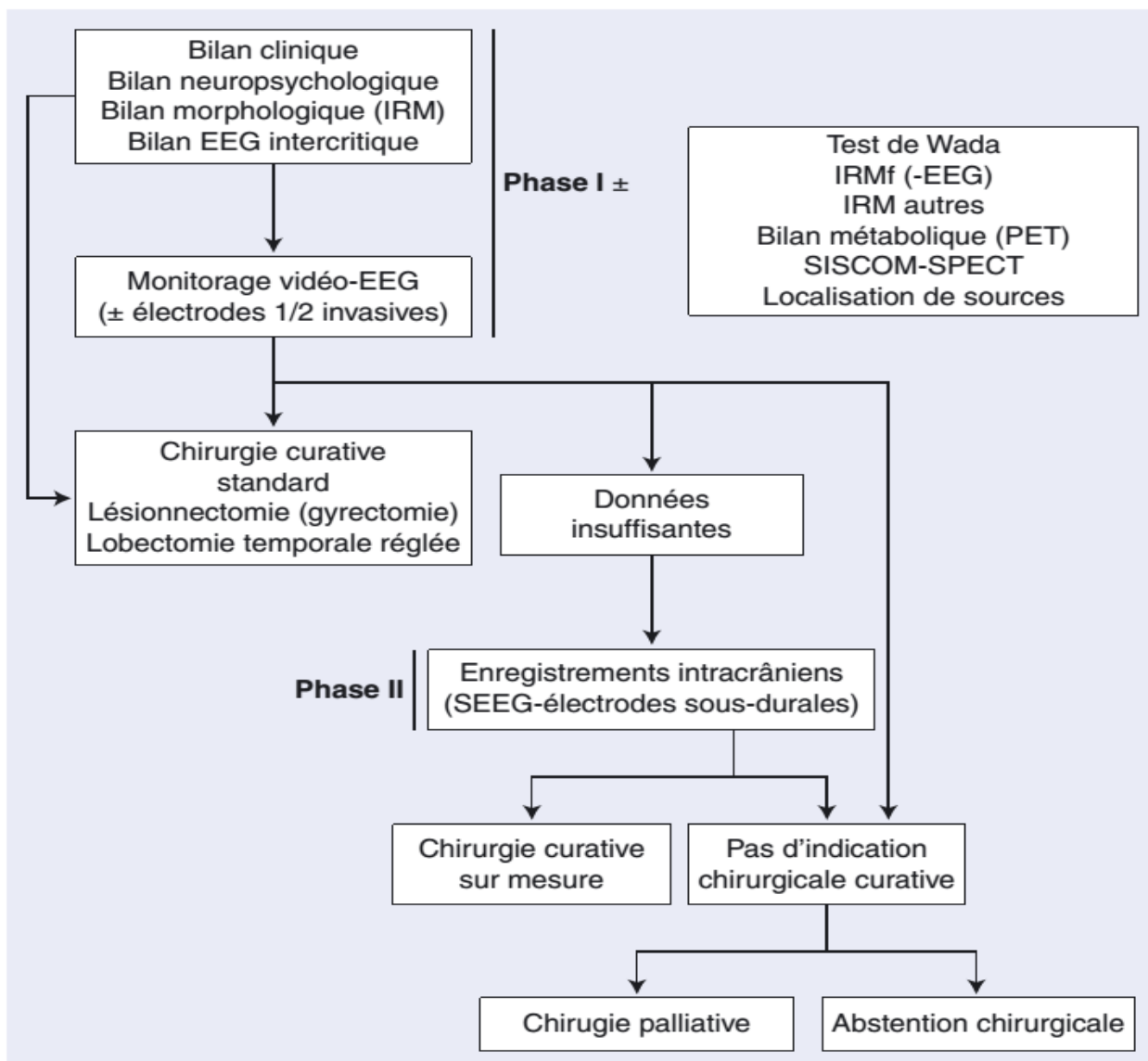


Figure 28 : Arbre décisionnel du Bilan préchirurgical de l'épilepsie pharmacorésistante (144).

- IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.
- PET : *positron emission tomography*/ tomographie par émission de positons (TEP)
- SPECT : *single photo emission tomography*/ La tomographie d'émission monophotonique (TEMP)
- SISCOM-SPECT : *subtraction ictal-interictal SPECT co-registered to MRI*/ image de soustraction des 2 scans de SPECT superposée sur l'IRM.
- SEEG: stéréo-EEG.

6. Contre-indications à la chirurgie de l'épilepsie

Les contre-indications peuvent être d'ordre épileptologique : l'absence d'identification précise du foyer épileptogène en est la principale. L'abstention thérapeutique peut aussi être motivée par le caractère bi- ou multifocal de l'épilepsie. Dans le cas des épilepsies bifocales ayant un foyer beaucoup plus actif et beaucoup plus « symptomatique » que l'autre, il est possible de proposer une résection chirurgicale du foyer principal car le foyer restant peut demeurer quasi-silencieux voire s'inactiver avec le temps. Les foyers situés dans une région corticale fonctionnelle nécessitent des explorations fonctionnelles poussées pour évaluer les risques neurologiques et cognitifs de l'intervention chirurgicale. Dans certaines circonstances (existence d'une lésion bien circonscrite, notamment d'une dysplasie corticale focale, à proximité mais ne recouvrant pas une aire fonctionnelle) et avec l'aide de stimulations corticales péroperatoires chez un patient éveillé, il est possible d'intervenir sur des régions corticales proches d'aires fonctionnelles. L'existence d'une pathologie psychiatrique (comme une dépression grave ou une psychose chronique) sévère et non équilibrée peut constituer une contre-indication chirurgicale. L'avis du psychiatre est alors décisif. La période postopératoire s'accompagne souvent d'importantes fluctuations de l'humeur, c'est pourquoi l'avis psychiatrique avant la chirurgie pour tous les patients et le suivi régulier de certains patients par un psychiatre avant et après la chirurgie est un gage de réussite.

Enfin, l'existence d'une maladie générale évolutive responsable de l'épilepsie est une contre-indication habituelle, car elle expose à la non-guérison par pérennisation des processus pro-épileptiques.

7. Techniques chirurgicales

a) Chirurgie curative

(1) Exérèse lésionnelle

Le choix de ne réaliser qu'une simple exérèse lésionnelle (ou plutôt, cas fréquent, une gyrectomie) ne saurait répondre à une attitude systématique. La grande variabilité des rapports qui existent entre zone épileptogène et lésion justifie que l'approche diagnostique et thérapeutique reste adaptée à chaque cas, et toujours dépendante de la cohérence entre données cliniques, électrophysiologiques et anatomiques.

(2) Amygdalohippocampectomie

L'amygdalohippocampectomie sélective, développée par Wieser et Yasargil (150), ne devrait être en principe réservée qu'aux seuls cas d'épilepsies temporales où la preuve a été faite que les crises n'affectent que le noyau amygdalien, l'hippocampe et le gyrus para-hippocampique, sans engagement initial du cortex temporal latéral. Lorsque de telles conditions sont remplies, les résultats s'avèrent excellents (151). En revanche, le taux de succès chute considérablement dès lors que la technique est utilisée à visée palliative (152), et le désir de réduire au maximum les risques de déficit neuropsychologique en faisant l'épargne du néocortex ne semble pas légitime dans ce cas. Les résultats quant aux risques, notamment mnésiques, que font courir aux patients les résections temporales larges lorsque comparées aux résections limitées à la face interne du lobe temporal restent discordants. Des données récentes suggèrent cependant que les résections temporales sélectives s'accompagnent d'un devenir cognitif meilleur que les résections larges (152).

(3) Lobectomie temporale

La plus répandue de ces interventions est la « lobectomie temporale antérieure » (153). Les limites de l'exérèse varient cependant en fonction de critères qui semblent plus liés aux habitudes qu'à de réelles nécessités, en tout cas épileptologiques. Ainsi,

la résection de l'hippocampe peut être ou non maximale, et le gyrus temporal supérieur peut être inclus ou non dans la résection.

Ce type d'intervention s'avère particulièrement efficace à la condition qu'elle ait été guidée par l'étude de la sémiologie clinique critique, que les données de l'EEG aient pu sans ambiguïté latéraliser et localiser l'origine des crises, et que l'équipe médicochirurgicale soit suffisamment expérimentée. A contrario, toute standardisation qui ferait l'économie du problème électro-clinique, en ne tenant compte que de la présence d'une lésion (par exemple : SH), expose à de graves échecs, dont une partie au moins trouve une explication dans l'origine « temporelle plus » (154) ou « pseudo-temporelle » (155) des crises.

(4) Résections « sur mesure »

Il est difficile d'imaginer qu'il ne puisse exister, chez l'homme, et même dans un « type » d'épilepsie donné (temporal, frontal, etc.), qu'un modèle unique et figé de réseau épileptogène. L'intervention idéale suppose donc la résection des régions corticales que l'on a préalablement définies comme étant responsable des crises. Cela est particulièrement vrai dans les épilepsies extratemporales, a fortiori celles sans lésion IRM, mais aussi chaque fois que les hypothèses formulées sur la base des enregistrements de surface ne permettent pas de fixer de façon cohérente les limites d'une résection.

(5) Déconnexions

Cette technique, qui vise à proposer une déconnexion complète de la zone épileptogène, plutôt que son exérèse, a une efficacité a priori identique à la chirurgie de résection. Elle a principalement été développée pour réduire certains risques (hématomes, ptôses cérébrales, décollements sous-duraux, paralysies oculomotrices) et a été proposée en alternative à la chirurgie conventionnelle des hamartomes hypothalamiques (156), des lobectomies temporales antérieures (157). Elle pourrait

dans les épilepsies temporales, réduire l'incidence des quadranopsies postopératoires très fréquemment observées après lobectomie.

Ses inconvénients résident en l'absence d'analyse histopathologique postopératoire, et en la fréquente persistance à l'EEG après l'intervention de pointes dont la valeur pronostique, selon qu'elles se projettent ou non en regard de la zone déconnectée, est d'interprétation difficile.

(6) Hémisphérotomies et hémisphérectomies

L'exérèse d'un hémisphère cérébral entier à l'exception du thalamus, ou hémisphérotomie anatomique, est indiquée dans certaines épilepsies particulièrement sévères de l'enfant telles que celles associées à une encéphalite de Rasmussen, à une hémiplégie cérébrale infantile, à une maladie de Sturge-Weber, ou à une malformation corticale étendue (hémimégalencéphalie par exemple). Une telle intervention suppose :

- que l'hémisphère opéré soit non fonctionnel avec comme corollaire clinique une hémiplégie, une hémianopsie, et des déficits cognitifs variables.
- que l'hémisphère controlatéral soit sain et qu'il puisse supporter les fonctions langagières.
- que les crises épileptiques, bien qu'hémisphériques, soient clairement latéralisées.

L'intervention expose à des risques hémorragiques peropératoires et surtout à une hémosidérose survenant plusieurs années après le geste chirurgical, conséquence des saignements répétés dans le volumineux espace mort laissé en place après ablation de l'hémisphère.

(7) Radiochirurgie

L'utilisation de la radiochirurgie dans le cadre des épilepsies partielles pharmacorésistantes a été introduite dans les années 1990 dans le cadre du traitement des épilepsies temporales mésoiales (158). L'objectif est ici de détruire une

partie des structures temporales mésiales responsables de la genèse des crises, par un faisceau convergeant de rayonnements gamma. Les avantages de cette approche sont liés à la faible morbidité de la méthode qui ne nécessite pas d'anesthésie générale et permet une hospitalisation de courte durée. La méthode est très sélective puisque le volume cible inclut en général une partie de l'amygdale, de l'hippocampe antérieur et le cortex entorhinal. Cette sélectivité permettrait de réduire les risques mnésiques chez les patients à risque (en particulier en cas de volume hippocampique normal du côté de l'hémisphère dominant). Cette sélectivité est aussi en contre-partie le point faible de la méthode. Les épilepsies temporales représentent un groupe hétérogène dans lequel l'épileptogénicité peut varier et inclure dans certains cas des structures limitrophes ou/et néocorticales (159). Les indications rejoignent donc celles de l'amygdalohippocampectomie sélective (cf. supra). Les inconvénients résident aussi dans son délai d'action, plusieurs mois (9-15 mois) s'avérant nécessaires avant qu'un effet sur les crises n'apparaisse. Sur le long terme, une suppression des crises est observée dans environ 60 % des cas, la poursuite d'un traitement médicamenteux restant le plus souvent nécessaire (160). En pratique, l'indication la plus fréquente d'un gamma-knife pour une épilepsie temporo-mésiale reste celle où les patients refusent une chirurgie temporale classique. La deuxième indication validée d'irradiation sélective gamma-knife est celle des hamartomes hypothalamiques, avec environ 60 % de bons résultats obtenus 3 ans après l'irradiation de l'hamartome (161). La morbidité est très faible, ce qui évidemment constitue le principal avantage par rapport à la chirurgie conventionnelle. Là encore toutefois, rappelons que les rapports entre épileptogénèse et hamartomes hypothalamiques restent complexes et encore mal connus, expliquant sans doute une partie des échecs des léSIONnectomies dans ce cadre.

(8) Thermocoagulations

L'idée consiste en l'utilisation de la stéréo-EEG, outil diagnostique, comme un outil potentiellement thérapeutique avant ablation des électrodes. Une à plusieurs lésions sont effectuées au niveau de la zone épileptogène au moyen de thermocoagulations par radiofréquence. Son avantage réside en son innocuité et en la possibilité ultérieure de réaliser une intervention conventionnelle.

Il s'agit néanmoins d'une méthode palliative dont il ne faut pas attendre la suppression des crises, mais seulement une amélioration significative de leur fréquence, obtenue dans la moitié des cas (162). Elle peut présenter un intérêt chez les patients pour qui une chirurgie classique s'avérerait risquée, notamment ceux souffrant d'une malformation du développement cortical (162). La méthode a été plus récemment étendue aux épilepsies réfractaires associées à un hamartome hypothalamique : dans cette indication, la thermocoagulation de l'hamartome donnerait d'excellents résultats avec une disparition de tous les types de crises dans 76 % des cas (163).

(9) Transsections sous-piales multiples

Cette approche thérapeutique, développée par Morrell (164), représente la jonction entre les résections corticales, qu'elle peut au besoin compléter, et les interventions palliatives en territoires fonctionnels. La méthode consiste en l'interruption des connexions transcorticales par réalisation, dans le cortex, de « tranchées » parallèles le long de l'axe des gyri, tout en préservant les voies descendantes cortico-sous-corticales afin d'éviter de créer un déficit postopératoire inacceptable. Elle peut être proposée dans le cas où les crises affectent le cortex sensorimoteur ou les aires du langage, les indications ayant été étendues, dans ce cas, à certains syndromes de Landau-Kleffner particulièrement sévères. L'intérêt de cette technique, aujourd'hui peu développée, fait l'objet d'avis contradictoires.

b) Chirurgie palliative

La majorité des patients souffrant d'une épilepsie intractable ne relève pas d'un traitement neurochirurgical curatif, soit en raison de contraintes anatomiques fonctionnelles, soit du fait de la bilatéralité ou de la multifocalité des crises, soit parce qu'il n'est pas possible de définir précisément l'origine des accès. En outre, près d'un tiers des patients opérés, et bien davantage dans les épilepsies extratemporales, conservent des crises après chirurgie. On comprend dès lors que des interventions « palliatives » puissent être proposées dans le but de tenter d'améliorer la qualité de vie de ces patients. Schématiquement, il s'agit soit d'empêcher la bilatéralisation des crises (commissurotomie interhémisphérique), soit de moduler l'excitabilité corticale (neurostimulation).

(1) Callosotomies

Parmi les commissurotomies (corps calleux, fornix, commissure antérieure, masse intermédiaire du thalamus), seule la section partielle ou complète du corps calleux a survécu aux impératifs d'efficacité et de tolérance (165). Cependant, plus de 50 ans après les premiers cas rapportés, la callosotomie reste une procédure controversée pour plusieurs raisons :

- la rigueur méthodologique d'évaluation préchirurgicale des patients n'a pas toujours été exemplaire et la classification des résultats varie d'une étude à une autre.
- la méthode s'adresse essentiellement à des crises caractérisées par la survenue de chutes brutales et traumatisantes qui ne répondent pas toutes à un mécanisme physiopathogénique univoque.
- de telles crises s'intègrent dans différents syndromes épileptiques et sont le plus souvent associées à d'autres accès qui, eux, sont peu ou ne sont pas modifiés par la callosotomie.

- les conséquences neuropsychologiques, et tout particulièrement le *split-brain syndrome* (syndrome après callosotomie), sont loin d'être anodines, même si la tendance actuelle consiste à ne pratiquer, dans un premier temps, qu'une section des deux tiers antérieurs du corps calleux.

Cela explique sans doute que l'indication de callosotomie ne soit aujourd'hui retenue qu'après échec d'autres méthodes palliatives, et notamment de la stimulation du nerf vague (SNV) (cf. infra). D'une façon générale cependant, les callosotomies pourraient être efficaces surtout sur les crises avec brutale dissolution du tonus ou avec brusque projection par contracture massive de la musculature axiale, les indications privilégiées étant représentées par les cas où ces crises s'intègrent dans le cadre d'une hémiplégie cérébrale infantile et/ou lorsqu'il existe des anomalies EEG unilatérales ou à nette prédominance unilatérale. L'effet de la callosotomie pourrait donc être principalement lié à la réduction de la propagation des décharges à l'hémisphère controlatéral à partir d'une zone épileptogène unilatérale.

(2) Neurostimulation

Les méthodes de neurostimulation ont l'avantage de leur réversibilité et de leur caractère ajustable. Leur but est de réduire les risques de survenue des crises et/ou de limiter leur propagation, soit en manipulant des systèmes de contrôle à distance (SNV, stimulation cérébrale profonde), soit en interférant directement avec la zone épileptogène (stimulation magnétique transcrânienne répétitive, stimulation corticale) (166). À ce jour, la stimulation vagale est la seule de ces méthodes approuvée aux États-Unis et en Europe pour l'épilepsie. Les autres techniques de stimulation devant être encore considérées comme expérimentales, bien que plusieurs études contrôlées soient en cours.

(a) Stimulation chronique intermittente du nerf vague

La SNV est approuvée pour le traitement des épilepsies partielles pharmacorésistantes ne relevant pas de la chirurgie de résection. Jusqu'à présent,

plus de 40 000 patients dans le monde ont été ainsi traités. L'effet devient perceptible au bout de plusieurs mois et tend à s'améliorer au cours du temps (167). Globalement, la SNV permet une réduction de la fréquence moyenne des crises de 35 % à 45 % à 3 ans (168), avec une réduction du traitement médicamenteux dans un certain nombre de cas (169). Les enfants semblent répondre de la même façon que les adultes (170). Les effets indésirables (enrouement, toux, paresthésies locales, dyspnée) sont le plus souvent transitoires et résolutifs au cours du temps (171), les complications sérieuses sont rares (172). Aucun facteur prédictif clair de réponse à la SNV n'a à ce jour été identifié, et les mécanismes précis d'action de ce traitement – qui pourraient faire intervenir le thalamus – ne sont pas clairement élucidés.

(b) Stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde dans l'épilepsie a connu ces dernières années un engouement tout particulier, les résultats obtenus en clinique humaine, le plus souvent sur de petites séries de patients, suggérant que la stimulation de plusieurs cibles (cervelet, noyaux antérieur et para-fasciculaire du thalamus, noyau caudé, noyau sous-thalamique) pouvait s'avérer potentiellement bénéfique (173). Le fait est que bien que le cortex joue un rôle crucial dans la survenue des crises épileptiques, les structures sous-corticales participent à leur expression clinique, leur propagation, et à leur contrôle à distance de sorte que la manipulation électrique de ces structures repose sur une base clinique rationnelle, confortée par de nombreuses études conduites chez l'animal (174). Chez l'homme, les études contrôlées restent cependant rares et les résultats, même si encourageants, ne permettent pas de choisir entre les différentes cibles potentielles (cervelet, noyau antérieur et centromédian du thalamus, noyau sous-thalamique, noyau caudé, substance noire). À ce jour, seule la stimulation du noyau ventral antérieur du thalamus a été validée comme potentiellement efficace sur la base d'une très large étude randomisée en double aveugle (175), et son marquage CE « conformité européenne » a été obtenue à la fin de l'année 2010. L'effet

sur les crises, cependant, n'est pas très différent de celui observé avec la stimulation vagale et des essais cliniques contrôlés de grande échelle comparant différents protocoles de stimulation seront sans doute nécessaires pour préciser la place de la stimulation cérébrale profonde dans l'épilepsie.

(c) Stimulation de la zone épileptogène

Stimuler le cortex épileptogène pour supprimer les crises peut sembler paradoxal : stimulation signifie classiquement « excitation » et les épilepsies se caractérisent précisément par une hyperexcitabilité et une hypersynchronie pathologiques des neurones corticaux. Cependant, les effets d'une stimulation corticale dépendent des paramètres de stimulation utilisés, de la région stimulée, ainsi que de la façon dont la stimulation est délivrée (indirectement ou directement). À ce jour, quelques études ont été réalisées pour évaluer l'effet thérapeutique de la stimulation corticale, incluant un nombre limité de patients.

Les résultats thérapeutiques sont au mieux équivoques, que la stimulation ait été appliquée indirectement et de façon non invasive au moyen de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive, ou qu'elle ait été appliquée directement au niveau des structures temporo-mésiales, du néocortex, ou d'un hamartome hypothalamique (166).

(d) Stimulation asservie

Cette méthode de stimulation est distincte de la stimulation programmée continue (cf. supra) en cela qu'elle vise à bloquer les crises lorsqu'elles se produisent, plutôt qu'à réduire l'excitabilité corticale (176). Elle a donc l'intérêt d'être adaptée à la nature paroxystique de la maladie, de réduire la consommation énergétique, et de minimiser les effets indésirables potentiels d'une neurostimulation chronique. Elle nécessite en revanche l'implantation d'un appareil de stimulation couplé avec des techniques d'analyse du signal en temps réel permettant de détecter les crises, et d'appliquer en retour une stimulation visant à interrompre les épisodes. Quelques

études pilotes ont montré la faisabilité d'une telle approche palliative, que la stimulation soit appliquée directement au niveau de la zone épileptogène (*closed-loop* (177, 178)), ou indirectement au niveau du thalamus (*open-loop* (179)).

C. Autres moyens thérapeutiques

- Régime cétogène

La diète cétogène est un régime thérapeutique strict. Elle est prescrite par un neurologue ou un neuropédiatre pour traiter l'épilepsie pharmacorésistante, le plus souvent chez l'enfant où elle est mieux tolérée qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte. Elle est utilisée également quand les anticonvulsivants sont mal tolérés (effets secondaires trop importants ou allergies), ou encore quand la chirurgie n'est pas possible (180). Le régime est donc traditionnellement utilisé comme une thérapie de dernier recours après l'essai des médicaments anticonvulsivants.

Le régime peut également être prescrit chez certains patients adultes. Il a rarement été mis en œuvre chez ces derniers. Pour cause, le métabolisme du gras et la production de cétones sont différents chez les adultes et les enfants (181). Les enfants qui jeûnent produisent plus de corps cétoniques que les adultes tout en conservant les mêmes glycémies que les adultes (182). De plus, les enfants ont une capacité 4 à 5 fois plus grande de maintenir l'état de cétose que les adultes (180). Enfin, chez l'adulte, l'observance est difficile au regard des restrictions qui sont peu compatibles avec son mode de vie autonome. Et l'augmentation significative des LDL cholestérol est un obstacle à sa mise en œuvre chez les adultes avec une épilepsie réfractaire (183).

Cependant une étude montre que le régime cétogène est prometteur chez l'adulte, l'état de cétose a pu être maintenu, la réduction des crises a été significative et la tolérance a été satisfaisante pour la plupart des patients (184). Mais les études concernant l'efficacité du régime chez l'adulte sont rares.

Le mot « cétogène » se dit des aliments ou régimes qui provoquent la formation de corps cétoniques dans l'organisme. Les corps cétoniques peuvent résulter de la dégradation des graisses. La diète est donc riche en lipides et très pauvre en protéines et glucides. Les corps cétogènes produits par le foie sont : l'acétone, l'acétoacétate et le bêta-hydroxybutyrate.

Le régime cétogène ne remplace pas les traitements pharmacologiques. Cependant, il permet souvent de réduire le nombre de médicaments associés dans une polythérapie ainsi que leurs posologies (181).

Les mécanismes, par lesquels la diète cétogène exerce ses effets anticonvulsivants, restent inconnus. Ses différents mécanismes d'action font l'objet de nombreuses recherches. Seules, des hypothèses sont présentes :

- modulation de la neurotransmission avec diminution du glutamate et augmentation du GABA, inhibiteur.
- Un effet anticonvulsivant propre des corps cétogènes.
- Neuroprotection offerte par le régime : il permet une protection contre les radicaux libres (185, 186), et une prévention contre l'apoptose (187).
- Action de la diète cétogène sur la biogenèse mitochondriale (rôle énergétique).

CHAPITRE PRATIQUE

INTRODUCTION

Il est établi que 20 à 30% des patients épileptiques ne répondent pas à un traitement bien conduit. Les épilepsies pharmacorésistantes se définissent par la persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'une médication antiépileptique à priori correctement prescrit, chez un patient compliant.

Mais réellement il n'y a pas de définition standardisée de la pharmacorésistance. En pratique, on parle habituellement de pharmacorésistance en cas d'échec à deux MAEs bien conduits.

La pharmacorésistance est un problème majeur en épileptologie. Elle est associée à la possibilité d'une augmentation de la morbidité, de la mortalité, de difficultés d'insertion sociale et professionnelle, une régression des fonctions cognitives et de troubles psychiatriques. Outre l'impact personnel, le coût socioéconomique est considérable.

A travers ce travail rétrospectif portant sur 25 patients suivis pour épilepsie pharmacorésistante dans le service de neurologie du CHU Hassan II de Fès, depuis l'instauration de la vidéo-EEG dans le centre. Les données des patients ont été traitées à partir d'un dossier spécial : DOSSIER EPILEPSIE (annexe 5).

MATERIELS ET METHODES

Cette étude rétrospective portait sur des patients suivis pour une épilepsie pharmacorésistante au service de neurologie du CHU HASSAN II de Fès, depuis le début janvier 2011 jusqu' au fin décembre 2013.

- Critères d'inclusion

Dans cette étude, nous avons recruté les patients qui présentent une épilepsie pharmacorésistante, admis durant la période entre 01 janvier 2011 et 31 décembre 2013, ayant bénéficiés d'une exploration électroencéphalographique (EEG) et d'une imagerie cérébrale (IRM). On a retenu l'épilepsie pharmacorésistante devant l'échec de deux MAEs bien conduits depuis au moins 2 ans d'évolution.

- Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patients qui ne répondent pas aux critères sus-décrits.

- Données recueillies

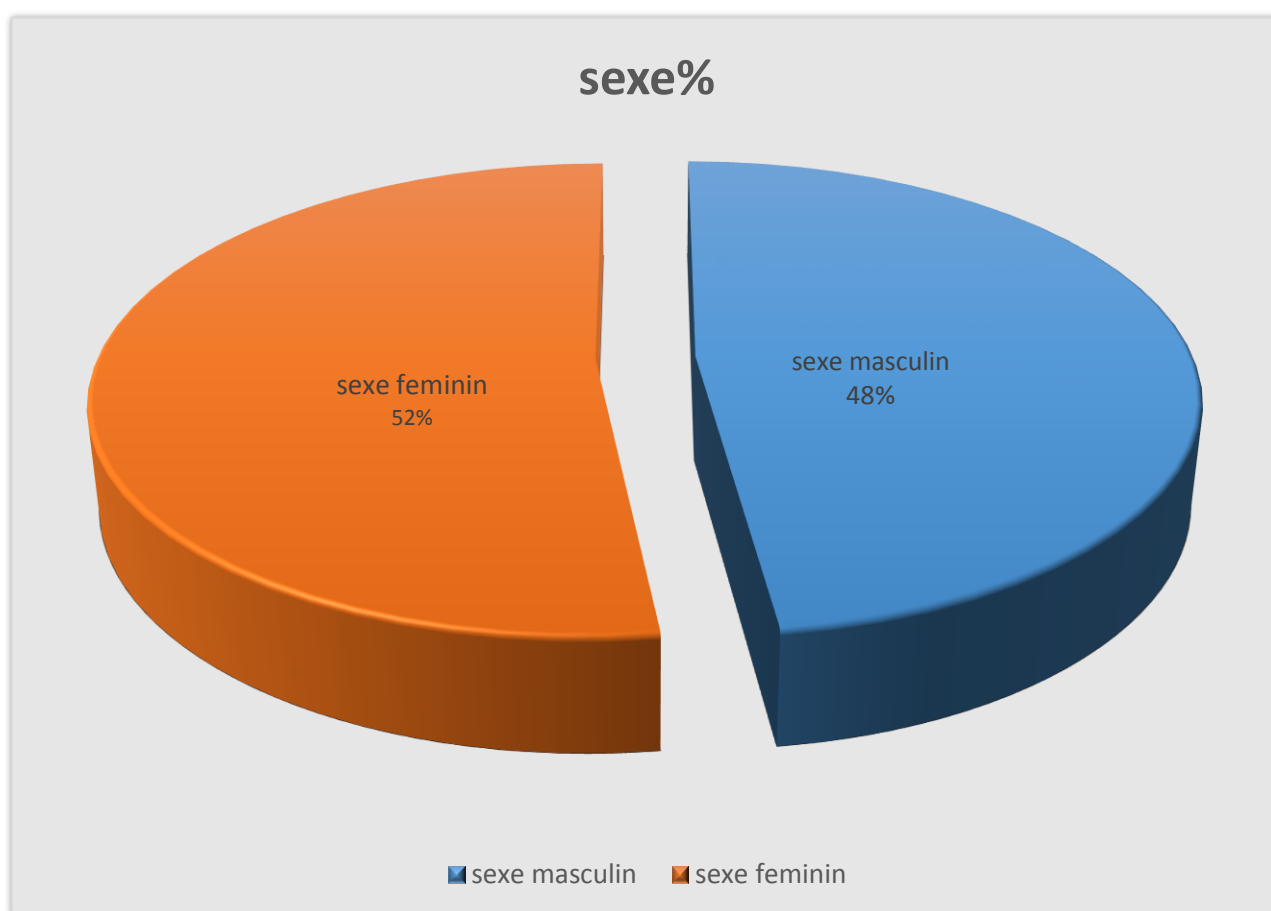
Pour chaque patient, nous avons relevé les données suivantes :

- Antécédents personnels et familiaux.
- Type et fréquence des crises.
- Âge de la première crise.
- Résultats des examens complémentaires : EEG et imageries cérébrales...
- Prise en charge thérapeutique.

RESULTATS

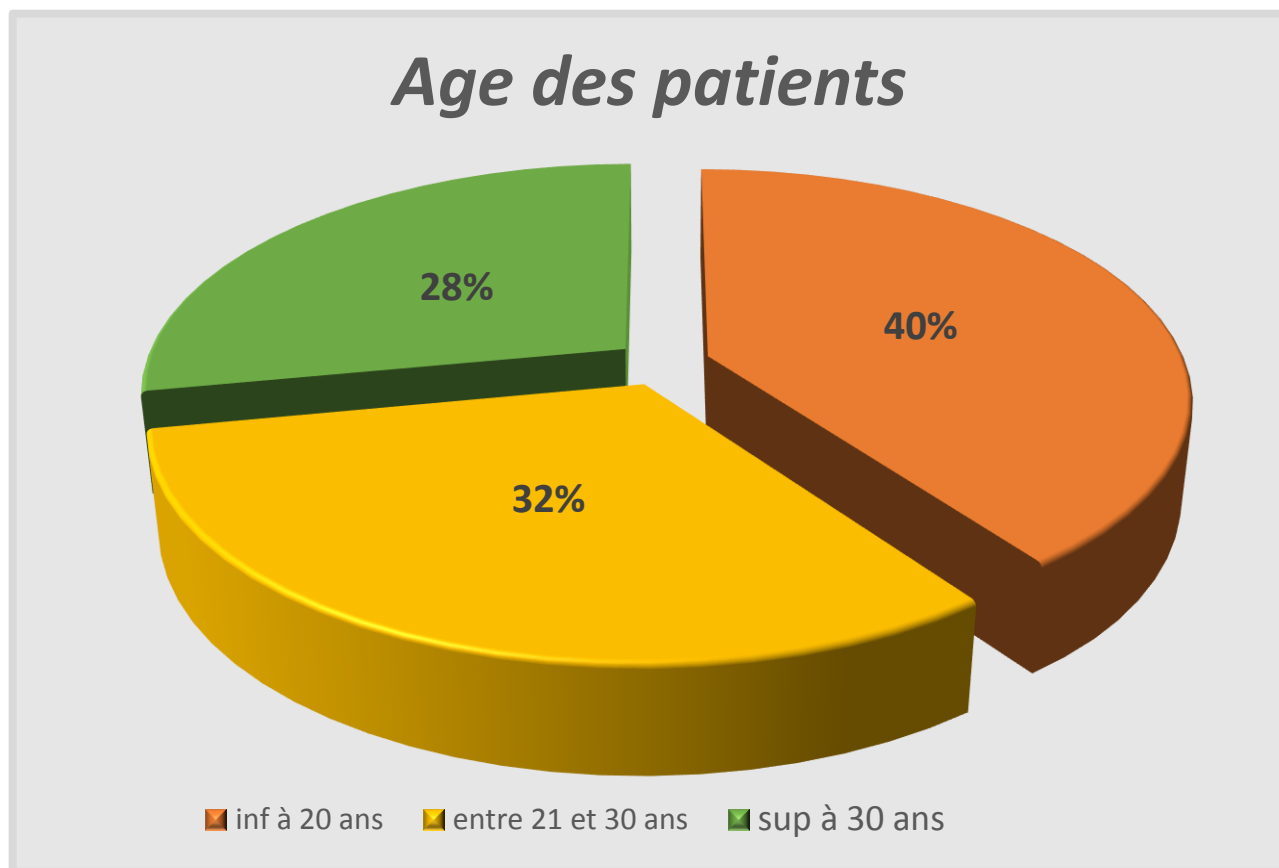
Sexe

Le nombre des patients recrutés pour cette étude est de 25 patients, 48% de sexe masculin et 52% de sexe féminin.



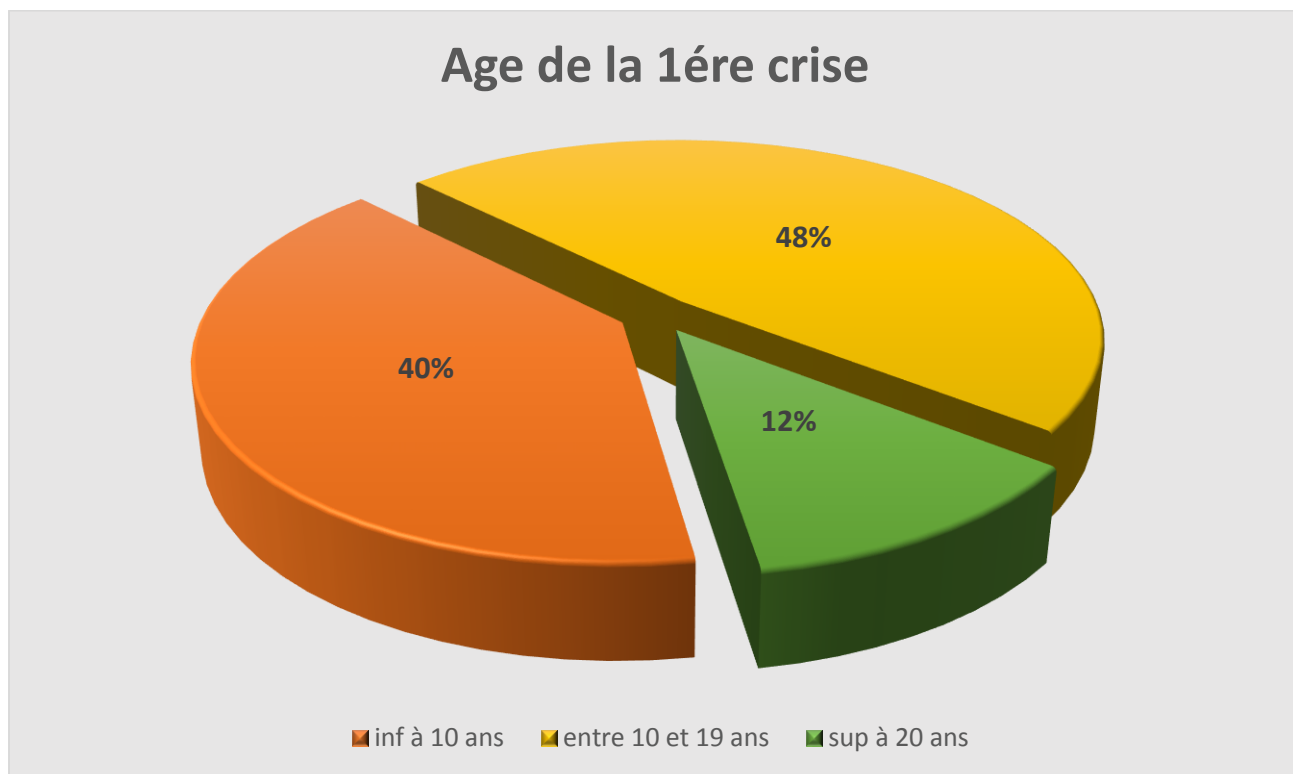
Age des patients

L'âge moyen de notre série est de 24 ans (7 ans, 46 ans), avec 40% de nos patients sont âgés de moins de 20 ans, 32% entre 21 et 30 ans alors que 28 % sont âgés de plus de 30 ans.



Age de la 1ère crise

- L'âge moyen de la première crise est de 10, 36 ans (1 an, 20 ans).
- L'âge de la première crise était moins de 10 ans chez 40% de nos patients, entre 10 et 19 chez 48% et plus de 20 ans chez 12 %.

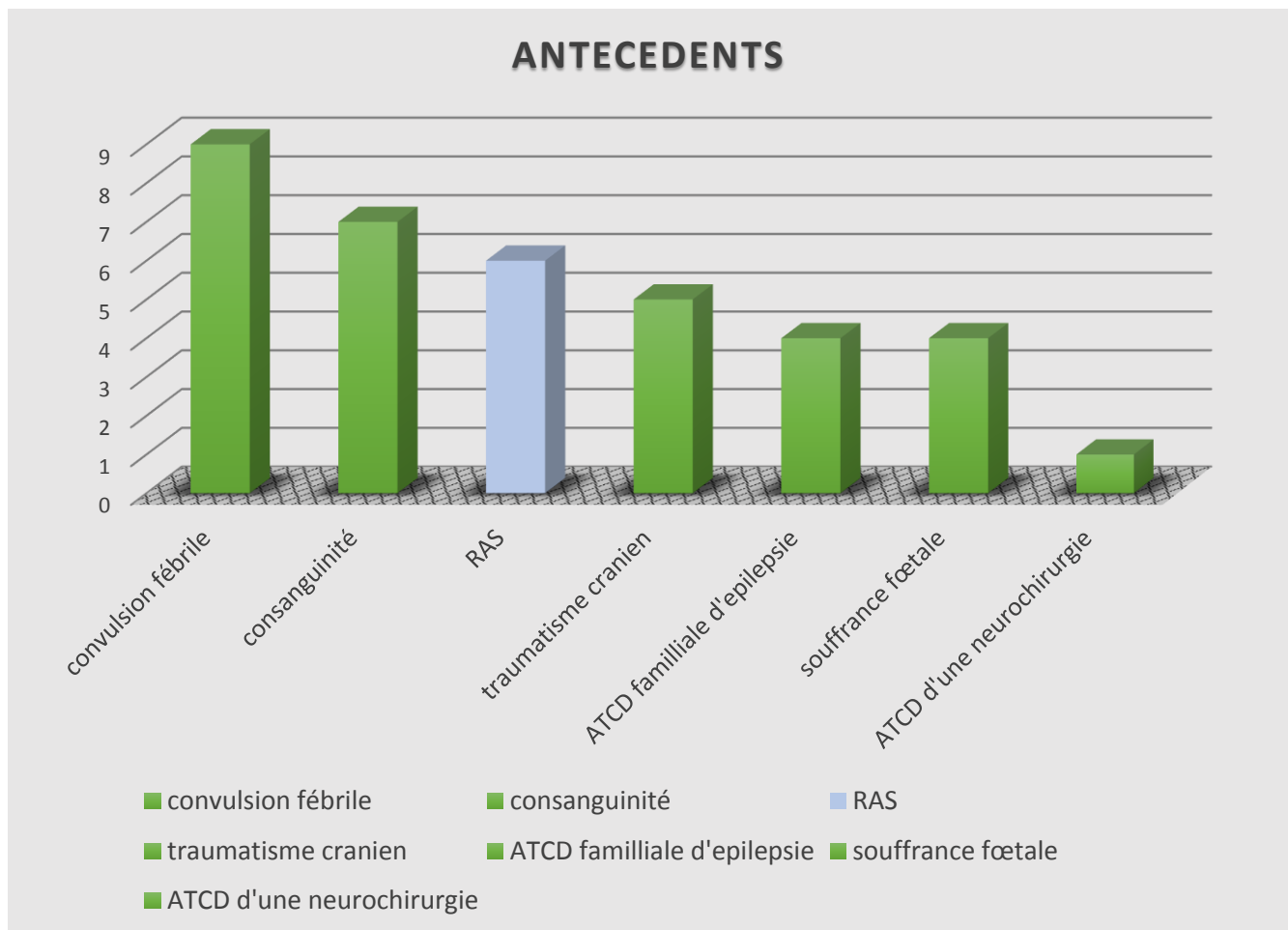


Les antécédents

- 24% de nos patients n'ont pas antécédents particuliers.
- Alors que 76% ayant un ou plusieurs antécédents qui peuvent être répartie

comme suit :

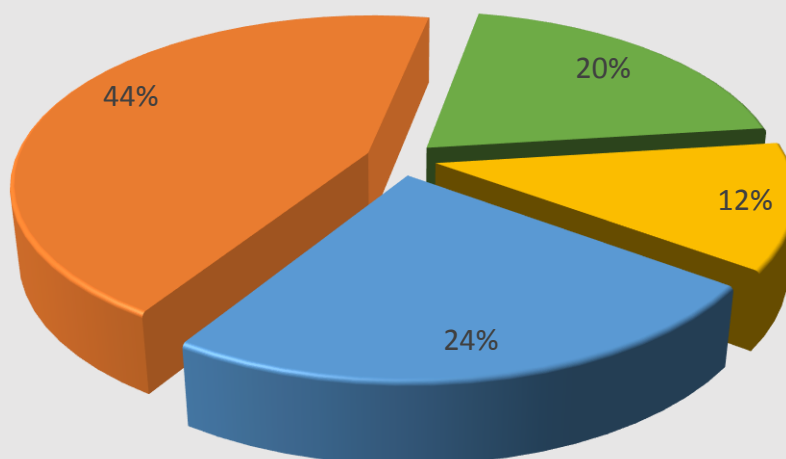
- convulsion fébrile chez 9 patients.
- Notion de consanguinité chez 7 patients.
- Traumatisme crânien chez 5 patients.
- Notion de souffrance fœtale chez 4 patients.
- Antécédent familiale d'épilepsie chez 4 patients.
- Enfin un patient a eu comme antécédent un acte neurochirurgical.



Parmi les antécédents suscités :

- 24% de nos patients n'ont pas d'antécédent.
- 44% des patients n'ont qu'un seul antécédent.
- 20% des patients ont 2 antécédents.
- Alors que 12% de nos patients ont plus de 3 antécédents.

ANTECEDENTS

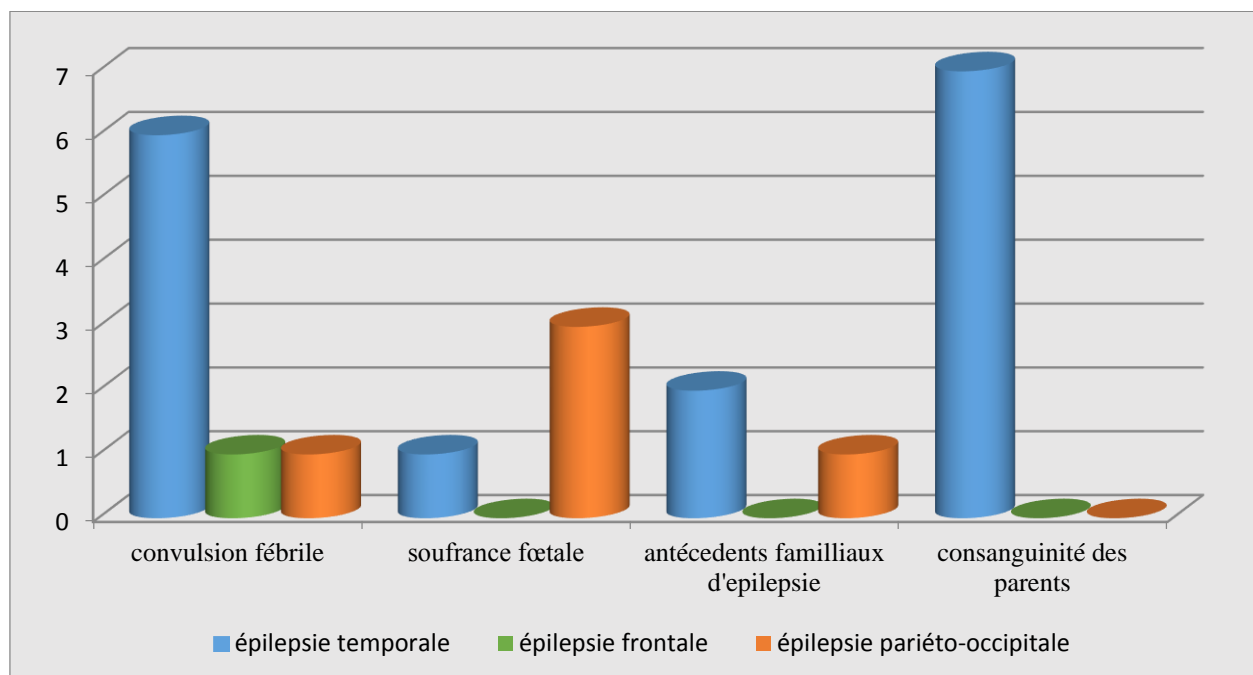


■ 0 antécédent ■ 1 antécédent ■ 2 antécédents ■ 3 antécédents

Antécédents fonction du syndrome épileptique :

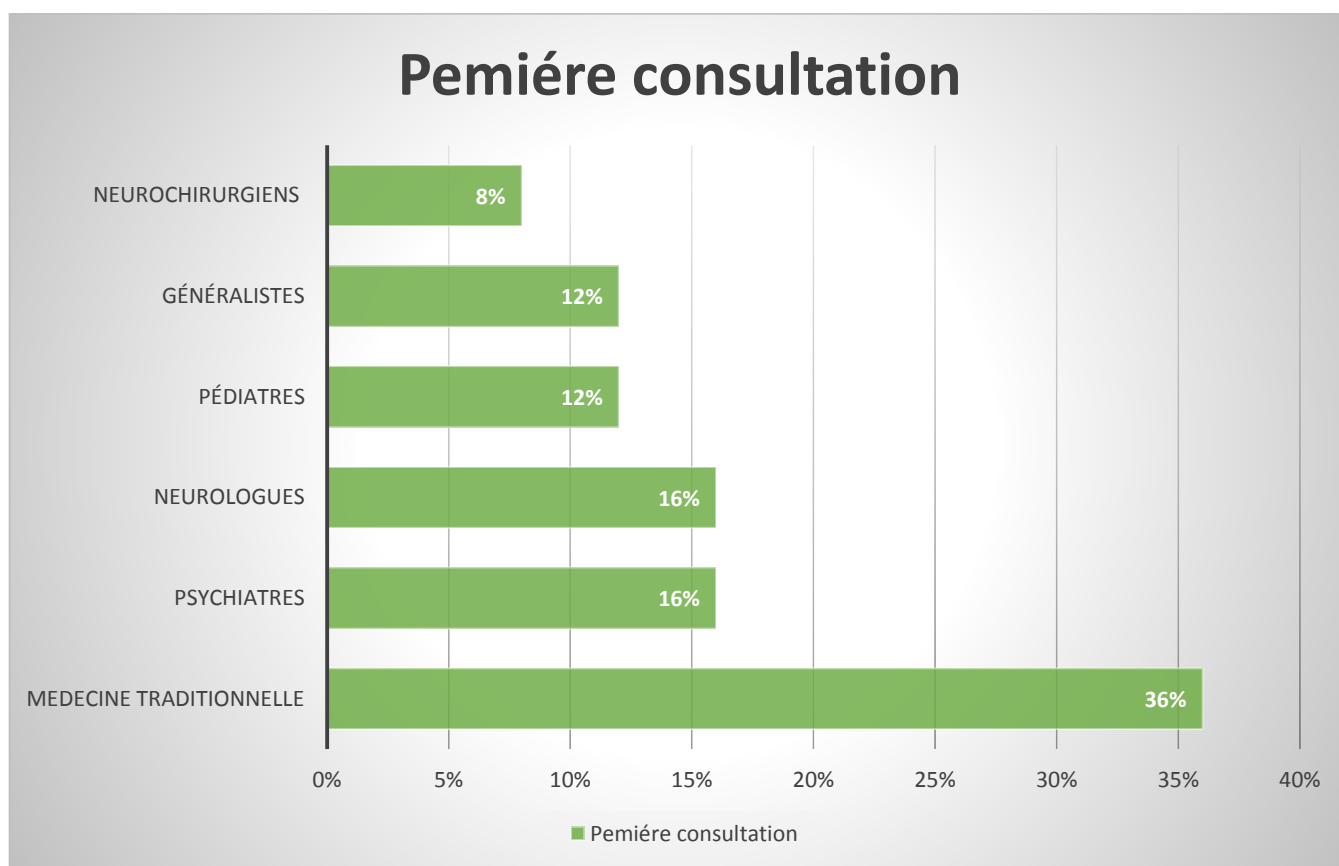
Le syndrome temporal est marqué par la fréquence élevée des convulsions fébrile et de consanguinité des parents.

Alors l'antécédent de souffrance fœtale est présent essentiellement dans le syndrome pariéto-occipital.



La première consultation

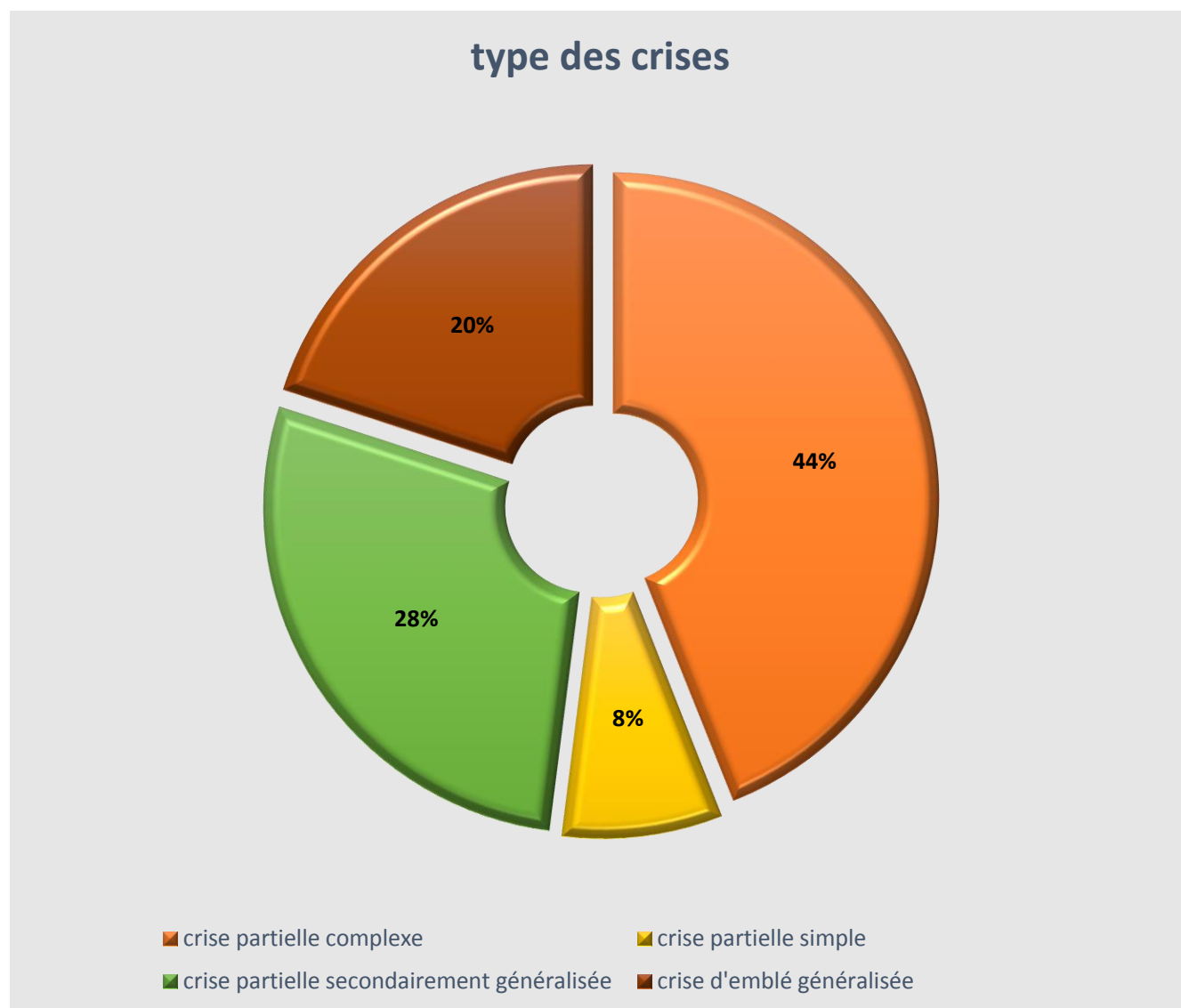
- La première consultation était d'abord chez des praticants traditionnels dans 36% des cas.
- La première consultation chez des psychiatres ainsi que chez des neurologues était dans 16% des cas pour chacun.
- Alors que douze pourcent (12%) des patients ayant leurs premières consultations chez des pédiatres ainsi que des médecins généralistes.
- Et seulement huit pourcent (8%) des patients ont consulté pour la première fois des neurochirurgiens.



Sémiologie des crises

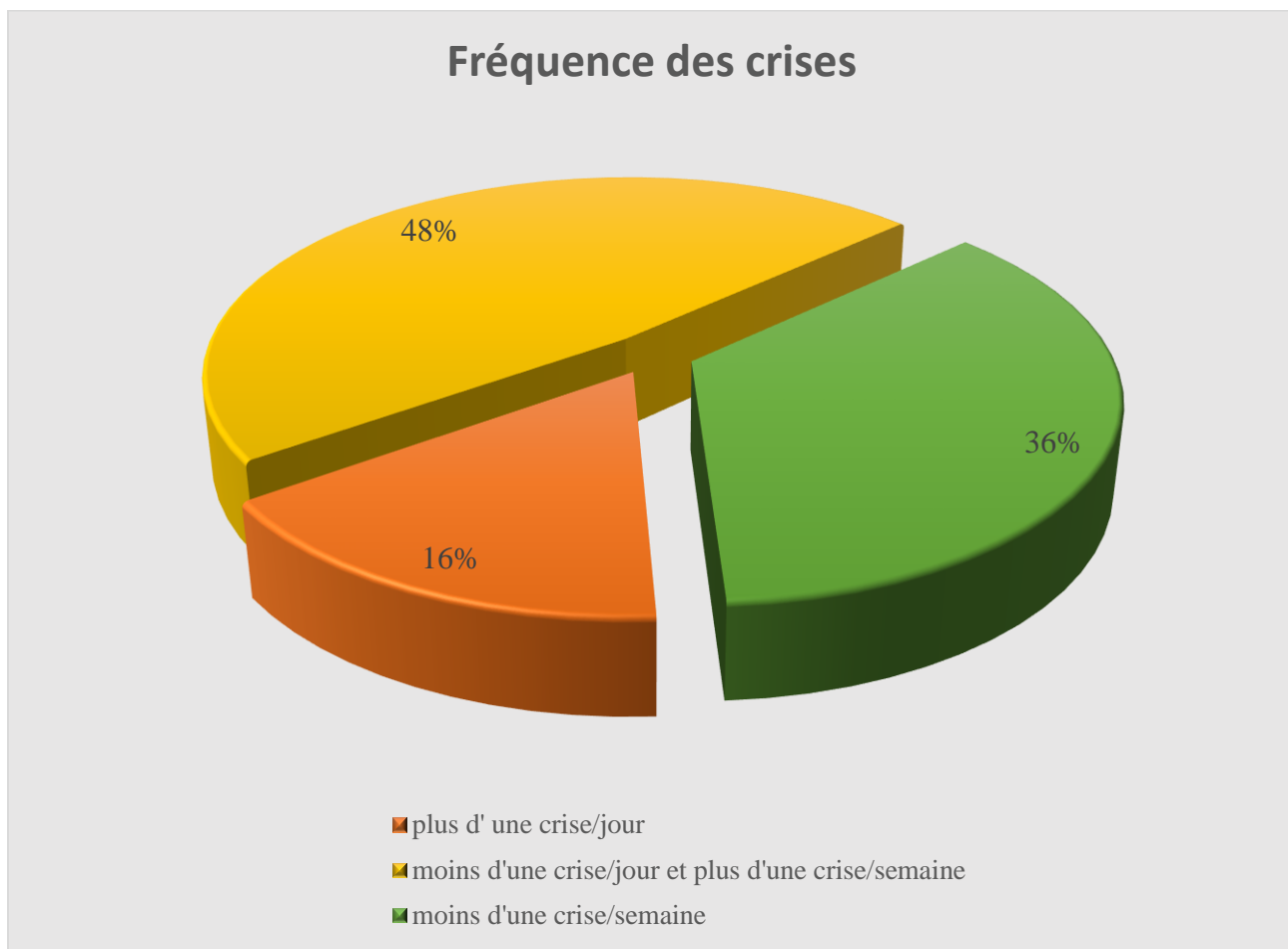
➤ Type des crises

- Les crises partielles complexes étaient présentes chez 44% des patients.
- Les crises partielles secondairement généralisées étaient présentes chez 28% des patients.
- Les crises d'emblé généralisées sont retrouvées chez 20% des patients.
- Par contre les crises partielles simples n'ont été retrouvées que chez 8% de nos patients.



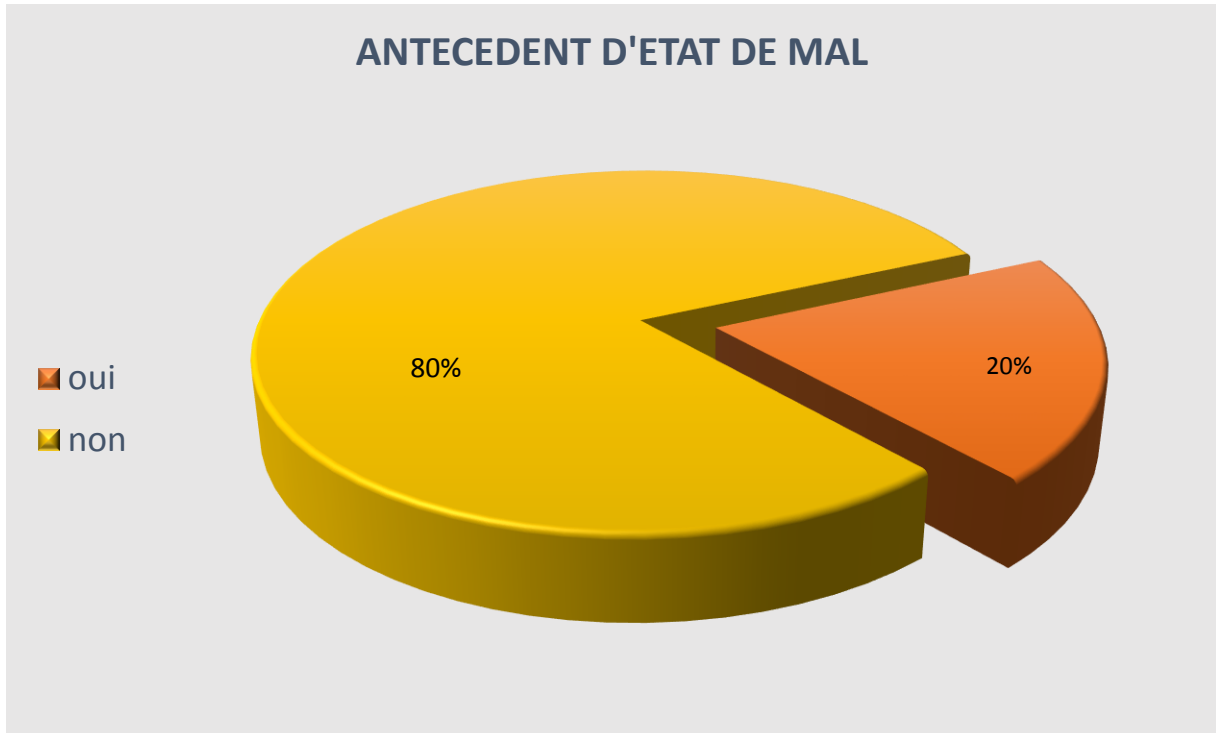
➤ Fréquence des crises

- 16% de nos patients présentent des crises pluriquotidiennes.
- 36% des patients ont moins d'une crise par semaine.
- Alors que la majeure partie de nos patients (48%) présente plus d'une crise par semaine mais sans qu'elles soient quotidiennes.



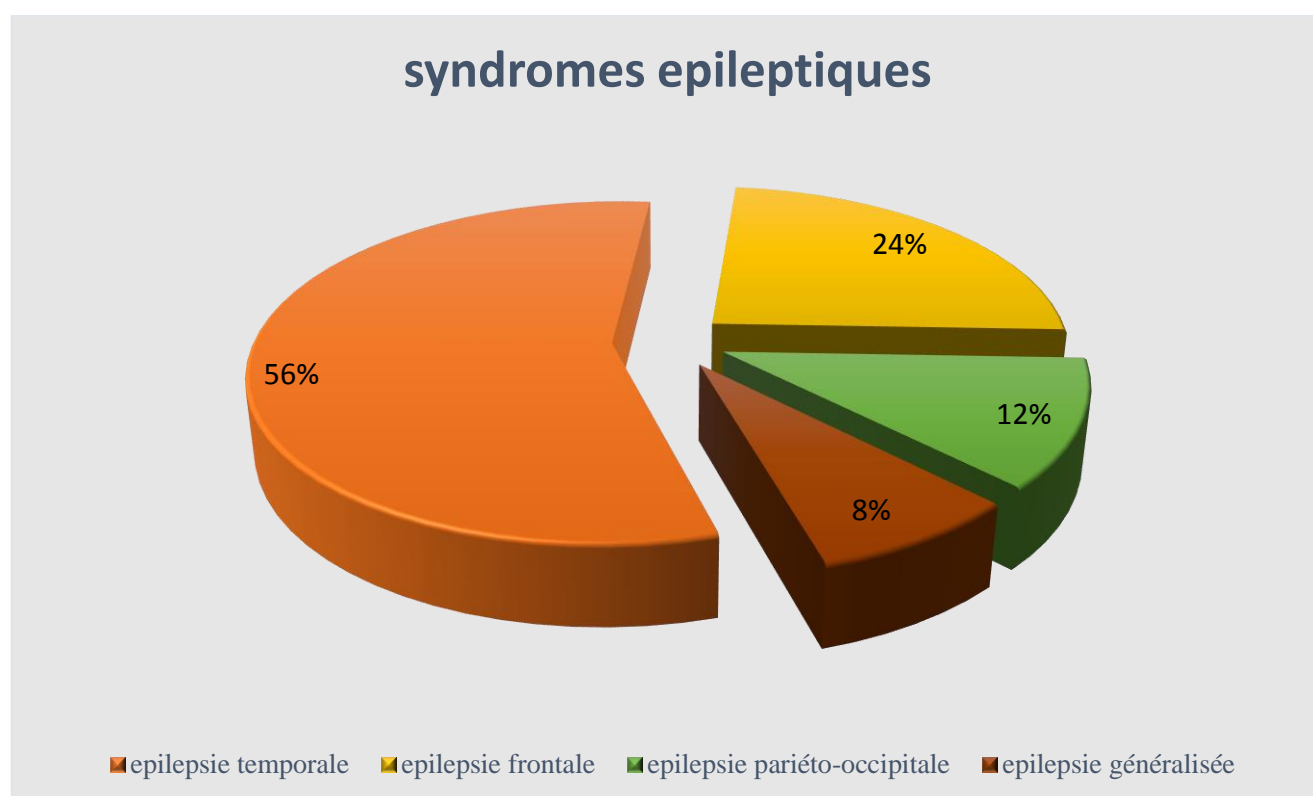
➤ **Antécédent d'état de mal**

- 20% de nos patients ont eu au moins un épisode d'état de mal.
- Alors que 80% des patients n'ont pas présenté d'état de mal.



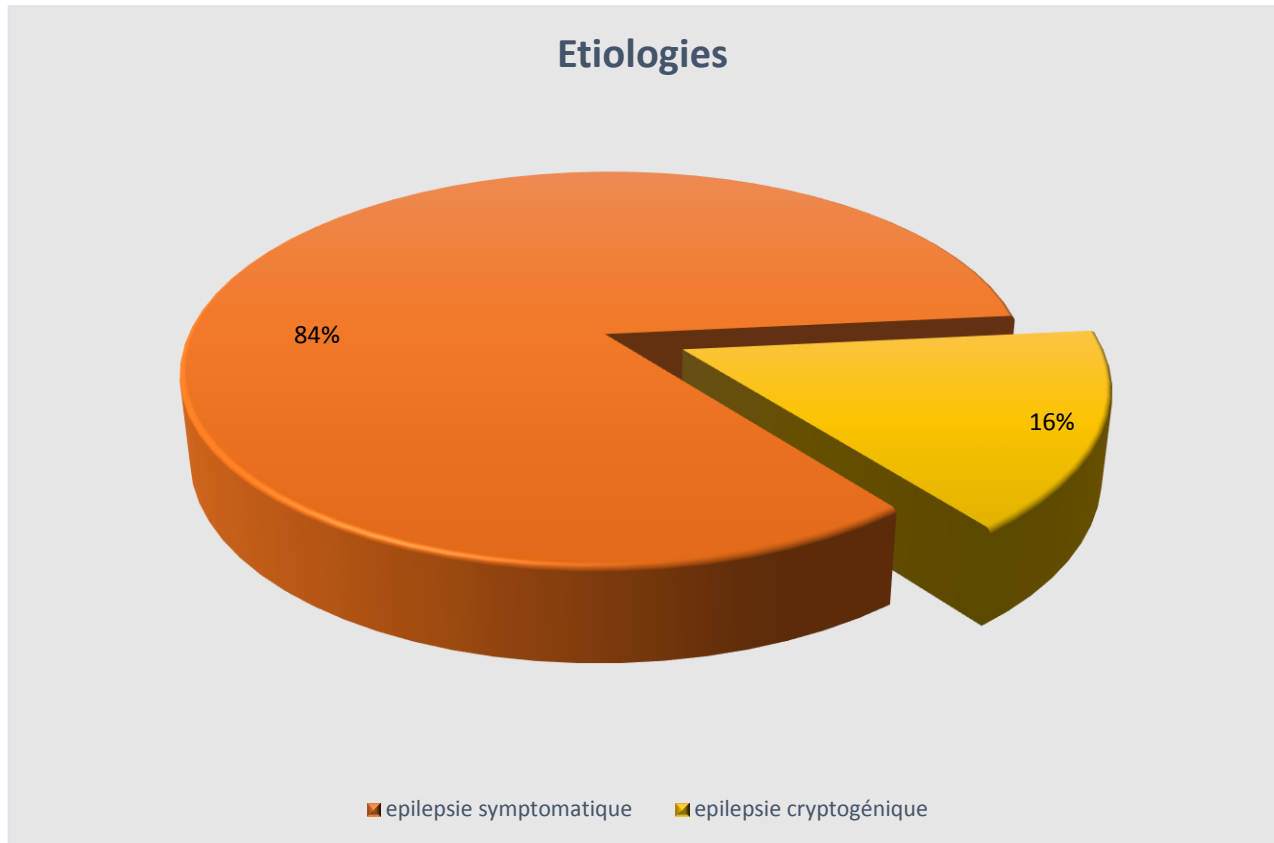
Les syndromes épileptiques

- l'épilepsie temporale était présente chez 56% (14 cas) de nos patients.
- l'épilepsie frontale était présente chez 24% (6 cas) de nos patients.
- l'épilepsie pariéto-occipitale a été retrouvée chez 12% (3 cas) des patients.
- Par contre l'épilepsie généralisée n a été retrouvée que chez 8% (2 cas) des patients.



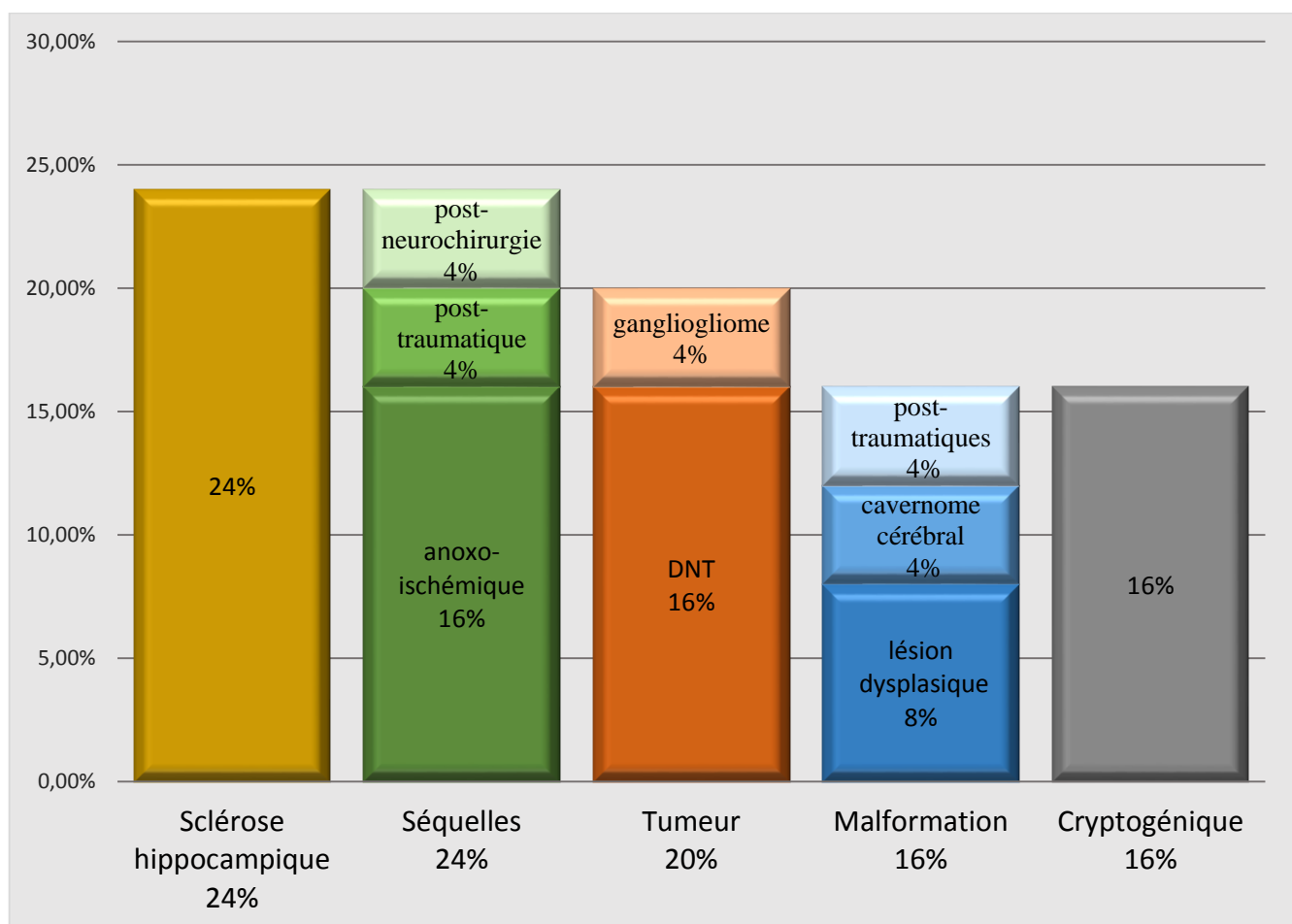
Les étiologies

- L'épilepsie symptomatique est retrouvée chez 84% des cas.
- Cependant chez 16% de nos patients, l'épilepsie reste cryptogénique.



Parmi les étiologies retrouvées :

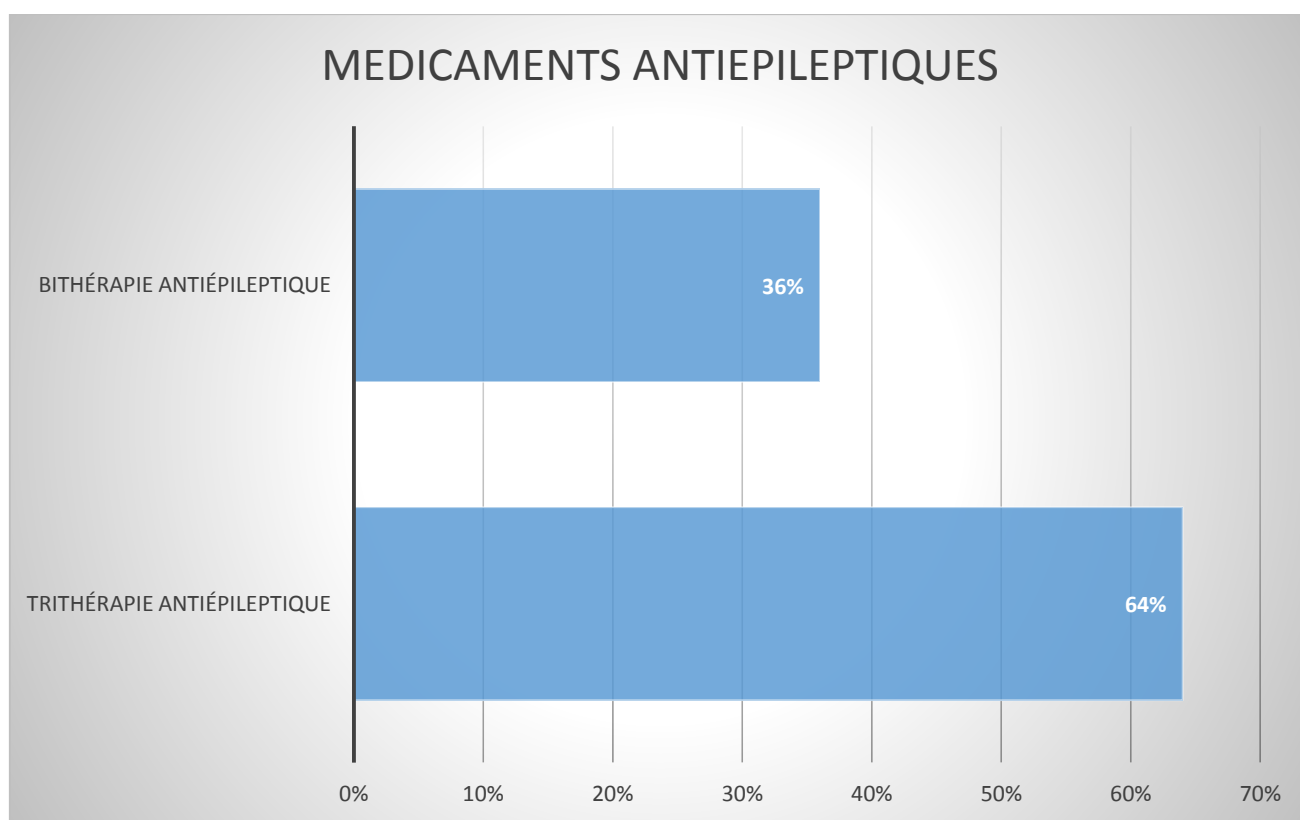
- la sclérose hippocampique était présente chez 24% (6 cas) de nos patients.
- les lésions séquellaires, post-traumatiques, post-chirurgicales et anoxo-ischémiques sont retrouvées chez 24% (6 cas) des patients.
- les tumeurs sont retrouvées chez 20% (5 cas) des patients.
- les malformations cérébrales ont été retrouvées chez 16% (4 cas) des patients.
- Alors chez 16 % (4 cas), aucune lésion n'a pas été détecté.



La prise en charge

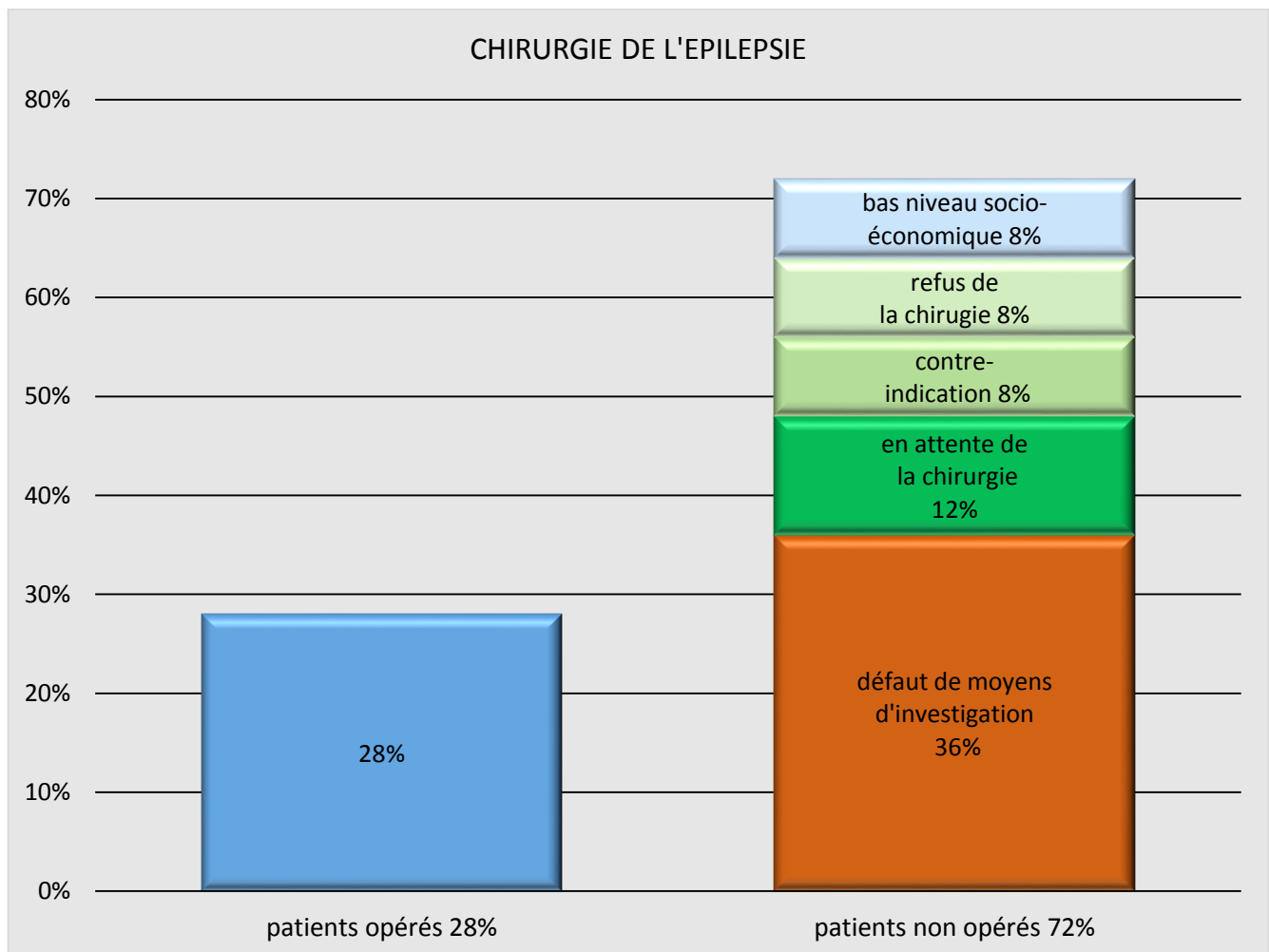
➤ Tous les patients ont bénéficié d'un bilan comportant une imagerie (IRM) et un EEG.

- Médicaments antiépileptiques :
- 64% de nos patients étaient sous une trithérapie antiépileptique.
 - 36% des patients étaient sous une bithérapie antiépileptique.



➤ La chirurgie de l'épilepsie :

- 28% des patients ont eu une chirurgie de l'épilepsie.
- Le reste (72%) est reparti comme suit :
 - ❖ Défaut de moyens d'investigation et d'imagerie métabolique : 36% des patients.
 - ❖ En attente de la chirurgie : 12% des patients.
 - ❖ L'existence d'une contre-indication, refus de la chirurgie et bas niveau socio-économique des patients, représentent chacun 8% de nos patients.



➤ Tous nos patients opérés ont bénéficié d'un bilan préchirurgical comportant un vidéo-EEG, une imagerie (IRM) et un bilan neuropsychologique, et uniquement un seul patient a bénéficié d'une exploration fonctionnelle représenté par l'IRMf du langage et de la motricité.

➤ Les étiologies chez les patients opérées et durée moyenne entre 1ère crise et l'acte chirurgicale :

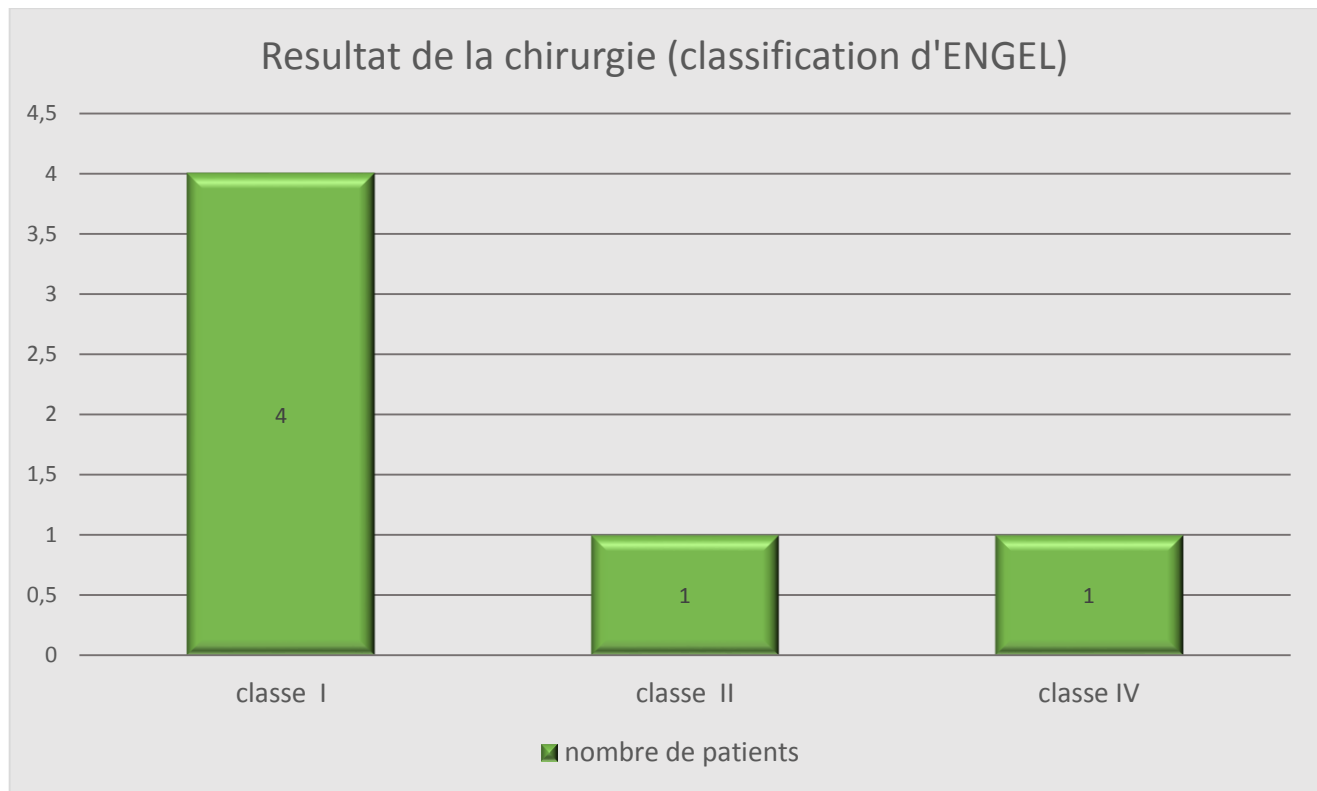
- Au total 7 patients ont eu une chirurgie d'épilepsie.
- 2 patients avaient une sclérose hippocampique.
- 3 patients avaient une tumeur cérébrale (2 DNT, 1 gangliogliome).
- 1 patient avait une malformation cérébrale : dysplasie frontale.
- Et un seul patient avait des séquelles post-traumatiques.

La durée moyenne entre la première crise et l'acte chirurgicale est de 15 ans (8 ans, 34 ans).

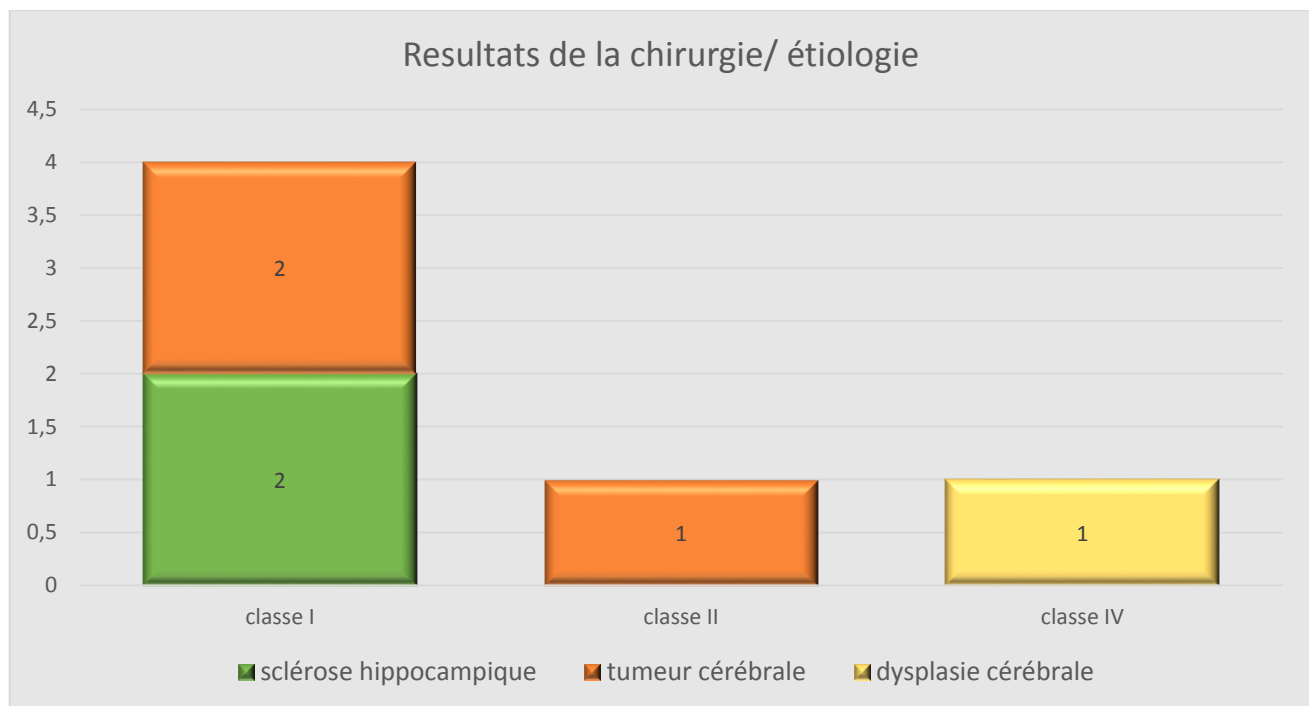
Etiologie	Sclérose hippocampique	Tumeur cérébrale	Malformation cérébrale	Séquelles post-traumatiques
Nombre de patients	2	3	1	1
Durée moyenne entre 1ère crise et chirurgie	8 ans	10 ans	34 ans	25 ans
	Moyenne : 15 ans			

- Résultats de la chirurgie selon la classification d'Engel (annexe 4) :
- quatre patients ont eu un excellent résultat avec une cessation des crises (classe I) (2 cas de sclérose hippocampique et 2 cas de tumeur DNT).
 - un patient a eu un bon résultat avec une réduction importante de la fréquence des crises (classe II) (1 cas de gangliogliome cérébrale).
 - Et un patient a présenté une réduction significative mais non-importante des crises (classe IV) (1 cas de dysplasie corticale).

Nous déplorant la survenue d'un décès chez un patient ayant bénéficié d'une cortectomie, à la suite d'un suicide.



Résultats de la chirurgie en fonction de l'étiologie (classification d'Engel)



DISCUSSION

Comme mentionné ci-dessus, la définition de la pharmacorésistance est la persistance de crise, de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes, avec un traitement antiépileptique correctement prescrit: utilisation préalable en monothérapie de deux médicaments au moins, parmi ceux majeurs de profil pharmacologique différent et d'au moins une association de 2 médicaments pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité.

Plusieurs facteurs de risque d'une pharmacorésistance ont été décrits (Hauser *et al.* 1990) (188), (Berg *et al.* 2001) (189) : antécédents familiaux d'épilepsie, antécédents de convulsion fébriles, anomalies à l'examen neurologique, anomalies à l'EEG (Ko et Holmes, 1999) (190). Antécédents traumatiques, abus de drogue, un nombre élevé de crises avant le début du traitement, antécédents ou présence d'une comorbidité psychiatrique, en particulier dépressive (Hitiris *et al.* 2007) (191), pharmacorésistance à un âge précoce, nombre d'échecs médicamenteux, retard mental, état de mal (Calaghan *et al.* 2007) (192), lésion sous-jacente à l'épilepsie – surtout dysplasie, sclérose mésiale et « double pathologie » (sclérose mésiale associé à une lésion supplémentaire) (Semah *et al.* 1998) (56).

Par ailleurs, le concept de la pharmacorésistance conditionne la prise en charge des patients, et en particulier la discussion d'une thérapeutique chirurgicale. Chez nos patients qui avaient développé une pharmacorésistance, les crises persistent malgré le traitement adéquat et le correct choix parmi les antiépileptiques efficaces.

➤ **Epidémiologie**

❖ Répartition selon l'âge et le sexe

La pharmacorésistance peut survenir à tout âge notamment l'enfant et l'adulte jeune. Elle touche les deux sexes de façon égale. La pharmacorésistance reste

exceptionnel chez le sujet âgé, dans notre série la population adulte jeune est surreprésenté (60% des patients sont âgés de plus de 20 ans) à cause d'un biais de sélection en effet notre structure recrute essentiellement une population adulte.

❖ Age de la première crise

La survenue de crises précoces de même que de convulsions néonatales (Holmes et Engel, 2001) (193) sont des facteurs prédictifs de récurrence des crises voir de pharmacorésistance. Dans notre série, L'âge moyen de la première crise chez nos patients est moins de 20 ans chez 88%. Il est fréquent de retrouver dans les crises temporales des antécédents de convulsions fébriles, ce qui confirme les résultats de notre série (42,5%). Egalement les convulsions fébriles sont présentes dans 38% dans la série Burgerman *et al.* (194), et 55% dans celle de Saygi *et al.* (195). Par ailleurs les malformations du développement cortical notamment les dysplasies corticales focales sont corrélées au début précoce des crises. Chez notre patiente qui présente une dysplasie frontale étendue, l'âge du début de crise remonte à un an.

➤ **Epilepsie partielle**

❖ Epilepsie temporale

L'Épilepsie de la face mésiale du lobe temporal est la forme la plus fréquente des épilepsies du lobe temporal. Ceci est bien constaté dans notre série (plus de 50% de nos malades). Le Tableau clinique est associé dans la majorité des cas à l'existence d'une atrophie hippocampique sur l'IRM, corollaire neuroradiologique de la SH dont le diagnostic est anatomopathologique. Le profil évolutif se fait vers une aggravation ou tout au moins une non-stabilisation de la fréquence des crises, avec apparition de troubles de mémoire intercritiques parfois invalidants.

❖ Épilepsies frontales

Ce sont les épilepsies partielles symptomatiques les plus fréquentes après les épilepsies temporales ce que confirme nos résultats (24% de nos patients contre 56%

d'origine temporelle). Les tableaux cliniques vont s'avérer très différents selon le point de départ des crises dans le lobe frontal et 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.
- fréquence élevée, caractère relevé avec évidence dans notre étude (18 crises/mois versus 7,1 crises/mois pour les autres types).
- signes moteurs précoces au cours de la crise et généralisations fréquentes (40% de nos patients font des généralisations).

❖ Épilepsies pariétales et occipitales

Ce sont les moins fréquentes des épilepsies lobaires 10% (série de lahjouji *et al.* 2007) (196), 5% (séries de Bennani *et al.* 2010) (197) qui ne diffère pas beaucoup de notre série 12% , 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. Elles s'expriment par des crises de fréquence moindre (2,5 crises /mois) par rapport aux autres types d'épilepsie (12 crises/mois).

Syndromes épileptiques \ Séries	Bennani et al. 2010 (Strasbourg)	Lahjouji et al. 2007 (Rabat)	Notre série 2014 (Fès)
Epilepsie temporale	80%	60%	56%
Epilepsie frontale	10%	10%	24%
Epilepsie pariéto-occipitale	5%	10%	12%
Epilepsie généralisée	5%	10%	8%

➤ Etiologies

Toutes les lésions cérébrales corticales sont susceptibles d'entraîner des crises d'épilepsie cependant la pharmacorésistance est liée à des étiologies spécifiques.

❖ Sclérose hippocampique

Elle représente l'étiologie la plus fréquente de toutes les épilepsies symptomatiques pharmacorésistantes (24% dans notre série) et notamment celles des épilepsies temporale (42,85%). Cette fréquence élevée est confirmée dans la série de Sainte Anne (41%) (76) et la série de Elkhamlichi *et al.* (50%) (198).

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. 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.

Des études IRM ont montré que la SH 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 le mécanisme (convulsions fébriles prolongées, traumatisme péri- ou néonatal, malformation hippocampique sous-jacente). Ainsi nous avons remarqué dans notre série la fréquence élevée d'antécédents familiaux d'épilepsie et de consanguinité et de façon pareille des convulsions fébriles dans l'épilepsie temporale.

Au fil des années et de la répétition des crises, la SH s'aggrave, constituant alors un foyer épileptogène autonomisé concourant à la pharmacorésistance. Le traitement médical est rarement efficace, contrairement au traitement chirurgical qui doit être proposé le plus précocement possible pour limiter les séquelles neuropsychologiques et les retentissements socioéconomiques.

❖ Anomalies du développement cortical :

Les anomalies du développement cortical représentent une étiologie fréquente d'épilepsie pharmacorésistante. Leur classification autrefois purement anatomopathologique a beaucoup bénéficié ces dernières années des progrès de l'imagerie et de la génétique.

L'IRM représente à l'heure actuelle l'examen le plus sensible pour détecter ce type d'anomalies du développement cortical et d'approcher leur classification. Les malformations du développement cortical sont dominées dans notre série par les tumeurs du développement (20%) suivies les dysplasies corticales (8%) et en dernier la lissencephalie (4%). Nos résultats ne diffèrent pas de données des autres centres notamment celles du Devaux *et al.* 2008 (76), qui a objectivé une fréquence élevée des tumeurs du développement (18%) suivies des dysplasies corticales (15%).

❖ Malformations vasculaires :

Parmi les malformations vasculaires, les MAVs et les cavernomes sont réputés comme très épileptogènes. Dans notre série un seul cas de cavernome a été enregistré

(4%). Egalement dans la série de Devaux *et al.* 2008 (76), les cavernomes représentent 4% des étiologies. Nous avons constaté le développement d'une pharmacorésistance chez un patient à la suite d'une radiochirurgie gamma knife pour une MAV.

Etiologies			Séries	Devaux	Elkhamlichi	Notre série
Malformations du développement cortical	Tumeurs	DNT		14%	22%	16%
		GG		4%	-	4%
	dysplasies			15%	-	8%
Cavernome				4%	2%	4%

❖ Les lésions séquellaires

- Séquelles post- traumatiques

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 cependant la survenue de pharmacorésistance reste rare.

- Séquelles post-infectieuses et inflammatoires

Toutes les infections du système nerveux central (méningite, encéphalite, abcès) peuvent être pourvoyeuses de crises au stade de séquelles, quel que soit l'âge de la vie. L'encéphalite de Rasmussen d'origine auto immune est responsable d'une épilepsie sévère avec atteinte neurologique et intellectuelle.

- Lésions anoxo-ischémiques

Il s'agit des lésions cicatricielles dont la distribution anatomique est souvent caractéristique. Ce sont parmi les séquelles les plus volontiers épileptogènes chez

l'enfant. Elles sont secondaire à des accidents ischémiques pré-, péri-, ou moins communément post-nataux donnant naissance à une zone de gliose qui vient entourer la région d'ischémie et qui serait responsable des crises. Les accidents anoxo-ischémiques sont responsables de 50-60% des convulsions en post-natal. Le risque d'épilepsie est multiplié par 5,2. L'épilepsie serait réfractaire dans 16% des cas (Pisani *et al.* 2009) (199).

La sémiologie ictale est souvent en rapport avec l'origine corticale postérieure de la décharge critique. L'aura à type d'hallucinations visuelles, vertiges, est en rapport avec l'implication du cortex occipital et pariétal (Bartolomei *et al.* 2011) (200).

La différence de fréquence des lésions séquellaires dans notre série (24%) par rapport aux autres séries et notamment celle de Devaux *et al.* 2008 (76) (14%) peut être expliquée par la fréquence élevée des lésions anoxo-ischémiques périnatales (16%).

➤ **Prise en charge**

❖ Explorations électrophysiologiques

L'exploration EEG d'une épilepsie pharmacorésistante a pour objectifs :

- de déterminer la nature épileptique des crises persistantes chez le patient.
- de confirmer qu'il s'agit d'une épilepsie partielle et d'éventuellement orienter vers un syndrome épileptique particulier.
- de permettre des corrélations électro-cliniques dans le cadre de la première phase des investigations préchirurgicales.

Le diagnostic de la nature épileptique de crises récurrentes est une des indications les plus courantes de la Vidéo-EEG. Jusqu'à 20 p. 100 des patients référés à un centre spécialisé pour des crises réfractaires au traitement présentent des manifestations non épileptiques (Gumnit, 1993) (201). Certaines crises peuvent relever de mécanismes physiologiques (syncopes notamment) mais la majorité sont

des crises psychogènes non épileptiques et la vidéo-EEG permet de corréliser l'absence de manifestations EEG concomitantes des manifestations comportementales. Le diagnostic différentiel n'est pas toujours aussi simple cependant, les crises psychogènes pouvant s'associer à des crises épileptiques. Il n'est pas rare également de voir étiquetées « psychogènes » d'authentiques crises épileptiques dont les manifestations peuvent être déroutantes pour des cliniciens non avertis ou lorsque l'EEG ictal est normal. C'est en particulier le cas pour des crises préfrontales dont les manifestations motrices et émotionnelles sont souvent mal connues des cliniciens (Bartolomei and Chauvel, 2000) (202). La vidéo-EEG dans cet objectif peut être de courte durée, aidée si besoin de techniques de suggestions (McGonigal *et al.* 2002) (203). L'indication de la vidéo-EEG doit être posée rapidement. Le délai diagnostique des crises psychogènes reste encore très long (7 ans) (Reuber *et al.* 2003) (204) et la précocité du diagnostic reste probablement l'élément majeur du pronostic.

Bilan préchirurgical des épilepsies

La vidéo-EEG s'intègre dans le cadre du bilan de phase I des épilepsies partielles pharmacorésistantes (Bartolomei *et al.* 2002) (144). Ce type d'exploration nécessite des conditions particulières :

- une équipe multidisciplinaire faite de neurologues, neurophysiologistes, neurochirurgiens, neuropsychologues, neuroradiologues et psychiatres.
- une structure centrale, l'unité d'épileptologie, lieu dont l'architecture est orientée vers l'optimisation des conditions d'enregistrement électro-clinique des crises.

Ceci explique le nombre relativement faible encore de structures pré-chirurgicales au Maroc d'une part et d'autre part, le retard d'explorations des patients dans notre structure.

S'il est habituellement possible d'identifier le lobe, voire le secteur du lobe dans lequel siège le foyer épileptique, ces conclusions, à elles seules, ne permettent pas,

bien souvent, de désigner les limites anatomiques de ce foyer avec une précision suffisante pour indiquer au chirurgien le geste souhaitable. En revanche, ces informations pourront être apportées par les explorations invasives, c'est-à-dire l'enregistrement électroencéphalographique réalisé à l'aide d'électrodes intracrâniennes. L'émergence des techniques d'enregistrements invasives marque le début de l'histoire moderne de la chirurgie de l'épilepsie et, jusqu'à la fin des années 70 en tout cas, seront systématiquement employées chez tout patient candidat à un traitement chirurgical. Le développement des techniques de neuro-imagerie fonctionnelles et morphologiques ont permis de plus en plus fréquemment d'éviter ce type d'exploration, si bien qu'aujourd'hui, d'un centre à l'autre, seuls 25 à 50 p.100 des évaluations préchirurgicales font appel aux techniques d'enregistrements intracrâniens (Spencer *et al.* 1997) (205). En effet la non disponibilité de la stéréo-EEG dans notre centre rend difficile l'exploration d'un nombre non négligeable de nos patient (plus de 20% de nos malades).

❖ Imagerie :

Il convient de garder à l'esprit que l'examen IRM doit être complètement intégré dans l'investigation d'une épilepsie partielle et à fortiori si elle est pharmacorésistante. Si l'IRM peut fournir des indications très précieuses, cependant son exploitation optimale ne pourra être faite que si l'on tient compte d'hypothèses préalables, formulées à partir des autres données, électrocliniques en particulier. Par exemple, l'examen IRM destiné à explorer les suspicions d'épilepsie du lobe temporal, doit être réalisé selon des spécifications particulières, permettant une visualisation optimale du lobe temporal (plan axial parallèle au grand axe de l'hippocampe, plan coronal perpendiculaire à cet axe).

Dans le cadre du bilan préchirurgical, l'emploi de l'IRM doit être optimal pour détecter et localiser au mieux des lésions spécifiques isolées ou multiples. Cet emploi optimal requiert des plans de référence appropriés, des séquences et mesures

d'analyse adaptés à la lésion recherchée ou suspectée (séquence FLAIR pour une malformation du développement cortical, séquence relaxation T2 ou analyse en volumétrie pour une SH, séquence T2* pour un cavernome...). Cet emploi optimal demandera un dialogue étroit et renouvelé entre l'épileptologue et le neuroradiologue. Par ailleurs, l'IRM n'a pas qu'un rôle de détection des lésions dans le bilan préchirurgical des épilepsies pharmacorésistantes. Elle constitue également le référentiel anatomique qui servira de base à l'interprétation d'autres examens indispensables au bilan : recalage et fusion avec les examens d'imagerie fonctionnelle.

Cela fait près d'une quinzaine d'années que l'IRM est utilisée dans les épilepsies partielles. Elle est désormais devenue un des outils majeurs de nos stratégies d'exploration.

❖ Explorations neuropsychologiques

L'exploration neuropsychologique est un temps essentiel dans la prise en charge de l'épilepsie pharmacorésistante. Dans notre contexte, il existe un véritable manque en neuropsychologues qualifiés à savoir que nos malades opérés ont été explorés par un neuropsychologue de Rabat tandis que le reste des malades a été examiné par des psychologues en formation à Fès.

L'un des premiers rôles attribués à l'évaluation neuropsychologique de patients avec épilepsie pharmacorésistante a été celui de fournir des informations quant à la localisation des zones épileptogènes ou des lésions cérébrales. Cependant, le rôle de la neuropsychologie s'est modifié avec l'avènement de nouvelles technologies telles la stéréo-EEG effectuée à l'aide d'électrodes intracérébrales (Bartolomei *et al.* 2002) (144), l'IRM fonctionnelle et autres techniques (TEMP, etc.), qui apportent des informations de plus en plus précises quant au site des lésions. À l'heure actuelle, le bilan neuropsychologique vise à dresser un profil cognitif en dévoilant les forces et les faiblesses du patient. L'évaluation permet également de mieux comprendre les stratégies cognitives compensatrices spécifiques à chacun. En général, l'évaluation

neuropsychologique doit être effectuée en fonction des régions cérébrales impliquées et les résultats sont interprétés selon l'âge et le niveau de développement de l'adulte ou de l'enfant. Une discordance entre les résultats de l'évaluation neuropsychologique et ceux obtenus à l'aide de l'examen neurologique et d'autres outils diagnostiques (EEG, stéréo-EEG, IRMf...), peut suggérer qu'une réorganisation cérébrale fonctionnelle a eu lieu. De plus, une telle discordance peut indiquer que l'activité épileptique locale a secondairement affecté le fonctionnement d'autres régions cérébrales (Smith, 2001) (206). Cette situation est fréquente chez des patients ayant une histoire de crises mal contrôlées. De telles circonstances peuvent constituer un argument de taille dans la décision d'une intervention telle que la neurochirurgie.

Le bilan post-chirurgical comparatif, mené habituellement de 6 mois à 1 an après l'intervention, vise à évaluer les bénéfices engendrés par la réduction ou l'arrêt des crises, le rétablissement physique et social, les stratégies compensatrices cognitives mises en place, et éventuellement les déficits liés à la neurochirurgie. Une évaluation neuropsychologique post-chirurgicale précoce est parfois suggérée afin d'orienter les interventions visant la rééducation cognitive, affective et sociale et ainsi potentialiser les ressources individuelles du patient et celles du réseau social.

❖ Explorations fonctionnelles

L'imagerie fonctionnelle correspond à deux grands types de techniques : les techniques dérivées de l'IRM (IRM fonctionnelle essentiellement, mais aussi la spectroscopie IRM, et IRM de diffusion), et les techniques dérivées de l'imagerie nucléaire (TEP et TEMP), ces dernières sont actuellement validées en pratique clinique.

L'imagerie fonctionnelle couvre différents champs d'application dans l'épilepsie :

Une application clinique spécialisée dans le cadre du bilan préchirurgical des patients souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante répondant à un double objectif :

- Aide à la localisation du foyer épileptique.
- Réalisation de cartographies fonctionnelles préopératoires localisant précisément des régions anatomiques dévolues à certaines fonctions pour guider, voire récuser le geste chirurgical.

❖ Evaluation psychiatrique

Il existe des arguments qui incitent à la réalisation d'une évaluation psychiatrique

- Le premier est celui de la grande fréquence des troubles psychiatriques, comorbides à l'épilepsie. En effet la dépression a une prévalence qui dépasse 40% (Toffol *et al.* 2007) (207) et celle des troubles anxieux atteint 30% (Beyenburg et Schmidt, 2005) (208).
- le second argument est le suicide, conséquence comportementale grave des troubles psychiatriques. Son taux est plus élevé (parfois d'un facteur de 20) que dans la population générale chez les sujets souffrant d'épilepsie pharmacorésistante (Jones *et al.* 2003) (209) notamment après chirurgie du lobe temporale.
- Le troisième est celui de la majoration par les troubles comorbide du handicap fonctionnel et du vécu subjectif défavorable des patients : l'existence d'une dépression chez un sujet épileptique altère significativement sa qualité de vie (Toffol *et al.* 2007) (207).

Malgré son importance, l'évaluation psychiatrique n'est pas pratiquée par tous les centres.

❖ **Traitement chirurgical**

Dans notre formation, nous recevons un nombre de plus en plus important de patients ayant une épilepsie pharmacorésistante. La majorité présente une épilepsie lésionnelle (84% dans notre série). Par ailleurs, l'aggravation de l'épilepsie par l'augmentation de la fréquence des crises voire généralisation tonico-clonique fréquente entraînant des chutes traumatisantes, bilatéralisation ou généralisation des anomalies électriques et le retentissement négatif sur l'insertion scolaire et/ou socioprofessionnelle pourraient résulter au moins pour une part, du retard du diagnostic et de la mise en route du traitement chez certains patients. La majeure partie de nos patients ont consulté pour la première fois un praticien traditionnel (36%), ou ont vu plusieurs médecins (48%) avant d'arriver chez le neurologue ainsi la durée moyenne entre la première crise et traitement chirurgical atteint 15 ans en moyenne, soulignant l'importance de développer des équipes et des centres spécialisés pour cette pathologie invalidante.

Au Maroc, la chirurgie de l'épilepsie a vu le jour d'abord en 2005 au centre hospitalier universitaire de Rabat (service de neurochirurgie et service de neurophysiologie de l'hôpital des spécialités) en collaboration avec l'équipe du service de neurochirurgie de l'hôpital Sainte Anne de Paris. Cette équipe a démarré son activité par le recrutement uniquement des patients porteurs d'une épilepsie temporale pharmacorésistante, après des résultats encourageants l'équipe a élargie son activité pour inclure les épilepsies extratemporelles. 7 ans plus tard, les services de neurologie et neurochirurgie du centre hospitalier universitaire de Fès avec la même équipe pionnière de l'hôpital Sainte Anne ont instauré cette nouvelle discipline au centre de Fès pour répondre aux besoins croissants à l'égard de cette nouvelle option thérapeutique. Cette démarche vise la mise à proximité d'un centre de chirurgie d'épilepsie, elle permettra de raccourcir les délais de prise en charge de ce

type d'épilepsie qui était très longue au centre de Rabat (unique centre à l'époque) et de réduire les charges relatives au déplacement et aux soins.

Depuis l'instauration de cette option thérapeutique dans notre centre, 7 patients ont répondu aux critères d'éligibilité à la chirurgie, et ont pu bénéficier d'une chirurgie curative avec des résultats encourageants (57% des patients libres de crises, classe I d'Engel).

- Chirurgie temporale

Globalement, près de 70 % des patients souffrant d'une épilepsie temporale résistant aux médicaments voient leurs crises supprimées après chirurgie de résection (210). Les résultats sont en règle meilleurs lorsqu'il existe une lésion à l'IRM. Les épilepsies temporales et particulièrement mésiotemporales sont les épilepsies pharmacorésistantes les plus fréquentes chez l'adulte. Elles sont souvent liées à la présence d'une sclérose mésiotemporale et leur traitement chirurgical est souvent efficace (Jack CR *et al.* 1992) (211), (Williamson PD *et al.* 1993) (15). La durée des crises en préopératoire pourrait influencer le risque de récurrence (Foldvary N *et al.* 2000) (212). Cela peut être expliqué par la possibilité de formation de foyers à distance par le phénomène de kindling (Eliashiv SD *et al.* 1997) (213). Cette notion est importante à éclaircir puisqu'elle pourrait définir la nécessité d'un traitement chirurgical précoce si la durée de la maladie avait une influence sur le résultat postopératoire.

Dans notre série, tous nos patients ayant une épilepsie mésiotemporale associée à une SH sont devenus libres de crises, ce qui est un résultat favorable attesté par la plus part des études qui mentionnent un taux de bons résultats allant jusqu'à 93% (214).

Les candidats idéaux à la chirurgie sont ceux dont l'imagerie a montré une atrophie de l'hippocampe d'un seul côté avec changement de signal en T2 et la mise en évidence à l'EEG de décharges interictales au même endroit (Radhakrishnan K *et al.* 1998) (215). Les patients dont l'EEG a démontré des décharges localisées en dehors

du site opératoire présentent un moins bon pronostic de guérison (Walczak TS et al, 1990) (216). En effet les succès de la chirurgie dans les épilepsies temporales sont globalement identiques que l'on considère les centres utilisant les méthodes d'investigation invasives (So *et al.* 1997) (217), ou ceux qui ont plutôt opté pour une méthodologie non invasive (Thadani *et al.* 1995) (218). De nombreux auteurs (218) (219), s'accordent sur le fait que la convergence des données cliniques, radiologiques, électriques et des tests neuropsychologiques peut souvent suffire pour déterminer la zone épileptogène sans pour autant avoir recours à des techniques invasives, plus sophistiquées et coûteuses, nos patients en sont l'exemple.

Il existe un certain nombre de techniques chirurgicales dont la lobectomie temporale antérieure standard, lobectomie temporale antérieure adaptée et amygdalohippocampectomie sélective avec ses différentes variations. Le choix de la technique chirurgicale varie d'un patient à l'autre et dépend également des habitudes de chaque centre, cependant il doit prendre en compte, plus les conditions suscitées, certains paramètres comme : le côté de l'hémisphère dominant, la vascularisation corticale et l'état neuropsychologique afin d'optimiser les résultats de la chirurgie.

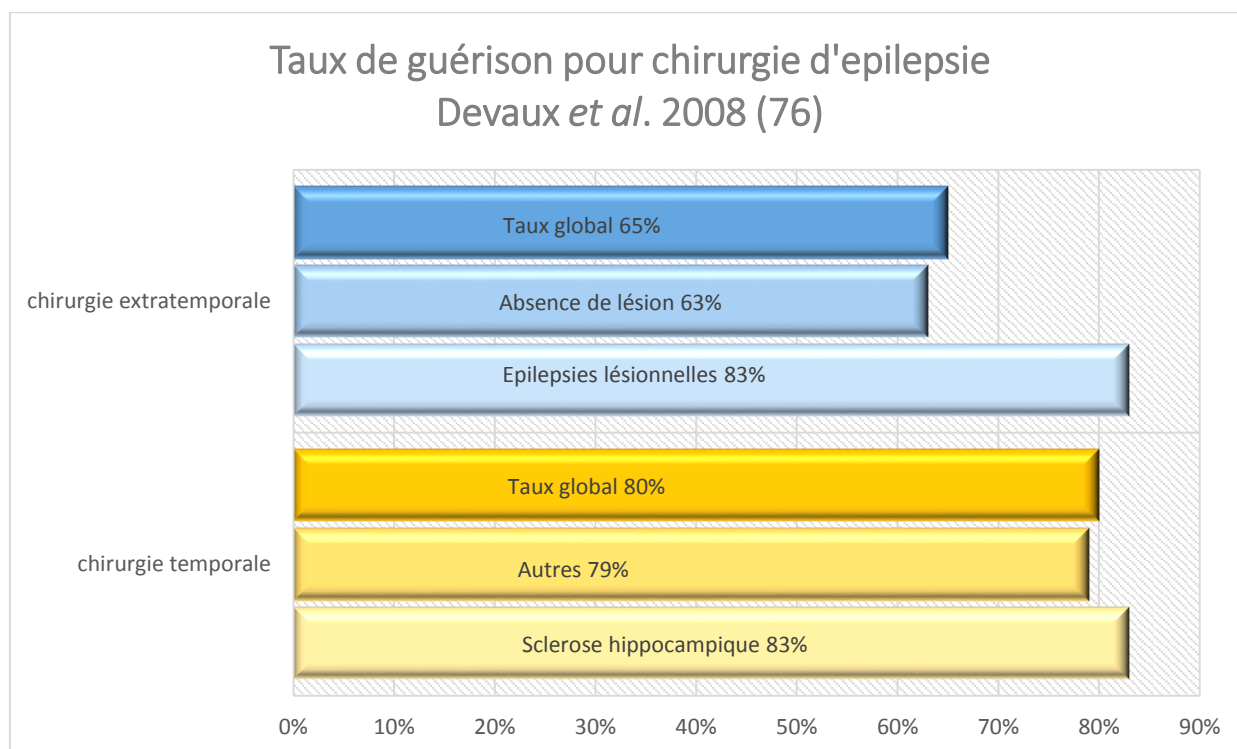
- Chirurgie extratemporale

A la différence de la chirurgie temporale, la chirurgie extratemporale exige une évaluation préchirurgicale complexe et des approches chirurgicales innovantes, surtout dans les épilepsies extratemporelles non lésionnelles ou une évaluation approfondie et invasive s'impose en préchirurgical afin de délimiter avec exactitude la zone à réséquer.

Les résultats de la chirurgie extratemporelle sont moins bons que ceux de la chirurgie temporale. Cependant, des données récentes suggèrent que la résection de petites lésions épileptogènes dans les régions extratemporales conduit aussi à des bons résultats.

Dans les centres de chirurgie de l'épilepsie, la chirurgie du lobe frontale occupe la seconde place après la chirurgie temporale. On rapporte 70 p. 100 de bons résultats dans la chirurgie de l'épilepsie frontale (220) (variable selon la présence ou non de lésion sous-jacente), particulièrement dans les lésions dysplasiques. Les progrès des méthodes électrophysiologiques et morphologiques (anatomique et fonctionnelle) ont concouru de façon indéniable à l'amélioration du pronostic post-chirurgical des épilepsies frontales. On doit insister sur l'apport de l'IRM morphologique dans le diagnostic pré-chirurgicale des lésions, de l'IRMf dans l'organisation (ou la réorganisation, en cas de lésion) des cortex fonctionnels et dans l'étude de la dominance hémisphérique pour le langage. La stéréo-EEG garde effectivement, encore, une place importante dans l'exploration des épilepsies frontales notamment non lésionnelles.

Les chiffres sont moins bons et de faible niveau de preuve dans les épilepsies du cortex pariétal et du cortex occipital. Avec un pourcentage de patients libres de crises à 5 ans de 46 % dans les épilepsies pariétales et occipitales (221).



❖ Stimulation du nerf vague

Seuls les patients présentant une épilepsie pharmacorésistante invalidante sont considérés comme d'éventuels candidats à cette technique. L'implantation d'un stimulateur restant réservée aux échecs et aux contre-indications de la chirurgie curative (Arun *et al.* 2004) (222), (Amar *et al.* 2004) (223). L'indication thérapeutique impose un bilan clinique et paraclinique détaillé comprenant une IRM, des tests neuropsychologiques, un bilan vidéo-EEG, et si nécessaire, des enregistrements stéréo-EEG. Le taux d'efficacité de la SNV peut atteindre 40 à 50% (Ardesch *et al.* 2006) (224), (Uthman *et al.* 2004) (225). Le taux de patients libres de crises après SNV varie de 0 à 24% selon les séries (Montavon *et al.* 2007) (226). Par ailleurs, l'expérience avec cette forme de traitement depuis plus d'une dizaine d'années suggère que son bénéfice dépasse ses effets sur la fréquence et l'intensité des crises et que ses effets sur l'état cognitivo-psychologique peuvent contribuer à une amélioration additionnelle de la qualité de vie de ces patients épileptiques gravement handicapés par leurs crises.

CONCLUSION

La pharmacorésistance constitue une problématique importante du point de vue médical et social. Elle est d'autant plus grave lorsqu'elle touche les patients jeunes ou lorsque l'impact sur le plan comportemental et cognitif est sérieux.

À partir du moment où le diagnostic d'épilepsie pharmacorésistante a été posé, plusieurs stratégies thérapeutiques médicamenteuses ont déjà été essayées. Un certain nombre de patients pourrait bénéficier d'un bilan rigoureux afin d'éliminer des pseudo-pharmacorésistances et de sélectionner les candidats un traitement chirurgical.

Le traitement d'une épilepsie pharmacorésistante ne se résume pas uniquement au traitement médicamenteux ou chirurgical mais nécessite également une prise en charge multidisciplinaire médicale, paramédicale, psychologique et sociale.

Notre étude expose le sujet de l'épilepsie pharmacorésistante comme un problème majeur de santé publique et incite à médiatiser et informer le grand public sur la maladie épileptique d'une part, impliquer les médecins du secteur publique et privé pour orienter les malades épileptiques pharmacorésistants vers les neurologues et les insérer le plus rapidement possible dans l'exploration de la pharmacorésistance et la démarche d'investigation préchirurgicale.

RESUME

RESUME

Introduction :

Les épilepsies pharmacorésistantes se définissent par la persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'une médication antiépileptique à priori correctement prescrit, chez un patient compliant. Environ 20% à 30 % des épilepsies sont réfractaires aux traitements médicamenteux actuels.

Objectif de l'étude :

Déterminer le profil clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif de la maladie épileptique pharmacorésistante dans notre région et par conséquent améliorer la qualité de la prise en charge prodiguée à ces patients.

Méthodes :

Etude rétrospective portant sur des patients épileptiques pharmacorésistants, suivis au service de neurologie du CHU Hassan II de Fès entre le 01 janvier 2011 jusqu' au 31 décembre 2013.

Résultats :

Le nombre des patients recrutés pour cette étude est de 25 cas, dont 48% de sexe masculin et 52% de sexe féminin. L'âge moyen de notre population était de 24 ans (7ans, 46 ans). L'âge de la première crise était moins de 20 ans chez 88%. L'antécédent de convulsion fébrile a été retrouvé chez 36 % des patients, la notion de consanguinité chez 28 %, le traumatisme crânien chez 20 % et la souffrance fœtale chez 16 %. La première consultation a eu lieu auprès de praticiens traditionnels dans 36 % des cas. Le type des crises est dominé par les crises partielles complexes et les crises partielles secondairement généralisées (72%), avec une fréquence qui dépasse une crise par semaine chez 64% de nos malades. L'épilepsie est temporale chez 56 % des patients, frontale chez 24 % et pariéto-occipitale chez 12 %. La sclérose

hippocampique et l'épilepsie séquellaire sont les étiologies les plus fréquentes (57 %). Plus de 60 % de nos patients sont sous trois antiépileptiques. La chirurgie d'épilepsie a été effectuée chez 28 % de nos patients avec une durée moyenne entre la première crise et la chirurgie qui atteint 15 ans. Le résultat de la chirurgie a été très satisfaisant chez 5/7 patients (Engel I et II).

Conclusion :

Les caractéristiques cliniques, étiologiques et évolutives de l'épileptique pharmacorésistante dans notre région ressemblent aux données rapportées dans les autres séries de la littérature. Il s'agit d'une population très jeune souffrant d'un retard et manque importants de prise en charge. Cette étude soulève les problèmes de prise en charge de ce type d'épilepsie et propose les mesures de lutte contre ces difficultés.

ABSTRACT

Introduction :

Drug-resistant epilepsies are defined by the persistence of epileptic seizures, sufficiently frequent and / or deleterious, despite regular use, for at least two years, of an antiepileptic medication properly prescribed, among a compliant patient. Approximately 20 % to 30 % of epilepsies are refractory to current drug treatments.

Objective of the study:

Determine clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary profile of epilepsy drug-resistant in our region and therefore improve the quality of care at these patients.

Methods:

Retrospective study on drug-resistant epileptic patients followed in the neurology department of CHU Hassan II Fez from 1 January 2011 until 31 December 2013.

Results:

The number of patients enrolled in this study is 25 cases, 48% are male and 52% are female. The average age of our population was 24 years (7 years, 46 years). The age of first seizure was less than 20 years at 88%. The history of febrile seizures was found in 36% of patients, the concept of consanguinity in 28%, head trauma in 20% and fetal distress in 16%. The first consultation was held with traditional practitioners in 36 % of cases. The type of seizures is dominated by complex partial seizures and secondarily generalized partial seizures (72%), with a frequency that exceeds a seizure a week in 64% of our patients. Epilepsy is temporal in 56% of patients, frontal in 24% and parieto-occipital in 12%. Hippocampal sclerosis and epilepsy sequelae are the most common etiologies (57%). Over 60 % of our patients are on three AEDs. Epilepsy surgery was performed in 28 % of our patients with a mean time between the first

seizure and surgery reaching 15 years. The outcome of the surgery has been very satisfactory in 5/7 patients (Engel I and II).

Conclusion:

Clinical, etiological and evolutive characteristics of drug-resistant epilepsy in our region are similar to other series reported in the literature data. This is a very young population with a significant delay and lack of care. This study raises issues of care for this type of epilepsy and proposes measures against these problems.

ملخص

مقدمة:

يعرف الصرع المقاوم للأدوية باستمرار وقوع النوبات الصرعية، بصفة متواترة و/أو ضارة، على الرغم من تناول المنتظم، لمدة سنتين على الأقل لدواء مضاد للصرع موصوف بشكل صحيح، وذلك لدى مريض ممتثل للدواء. يمثل الصرع المقاوم للأدوية ما يقارب 20% إلى 30% من مجموع داء الصرع.

الهدف من الدراسة:

تحديد المؤشرات السريرية، الاستقصائية، العلاجية، والتطورية التي تميز داء الصرع المقاوم للأدوية في منطقتنا وبالتالي تحسين جودة الرعاية الموجهة لهؤلاء المرضى.

الوسائل:

من خلال دراسة استعادية على مرضى الصرع المقاوم للأدوية الذين يتابعون علاجهم في قسم الأعصاب بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، وذلك خلال الفترة الممتدة من 1 يناير 2011 إلى 31 دجنبر 2013.

النتائج:

شملت الدراسة 25 مريضا بداء الصرع المقاوم للأدوية، 48% منهم ذكور و52% منهم إناث. متوسط عمر مجموعتنا هو 24 سنة (7 سنوات, 46 سنة)، أما سن أول نوبة صرعية فكانت أقل من 20 سنة لدى 88% من المرضى. تبين أن من بين أهم السوابق هناك: النوبات الحموية لدى 36% من المرضى، وجود قرابة أبوية لدى 28%، صدمات الرأس لدى 20%، والضائقة الجنينية لدى 16%. كما أن 36% من الحالات استشاروا أول مرة ممارسا للطب التقليدي. يهيمن على نوع النوبات، النوبات الجزئية المعقدة والنوبات الجزئية المعممة بشكل ثانوي (72%)، أما تردد النوبات فيتميز بأكثر من نوبة في الأسبوع لدى 64% من المرضى. يمثل الصرع الصدغي 56% من الحالات، والصرع الجبهي 24%، بيد أن الصرع الجداري والقفوي لا يمثل سوى 12%. يشكل تصلب الحصين والندبات الدماغية أهم المسببات في مجموعتنا (56%). كما أن أكثر من 60% من المرضى يتناولون ثلاثة أدوية مضادة للصرع. أجريت جراحة الصرع لـ 28% من المرضى، كما كان متوسط المدة الفاصلة بين أول نوبة صرعية والجراحة هو 15 سنة. حيث كانت نتائج الجراحة جيدة جدا لدى 7/5 من المرضى (انجل I و II).

خاتمة:

المعطيات السريرية، والعوامل المسببة، والخصائص التطورية لداء الصرع المقاوم للأدوية تشبه إلى حد قريب مؤشرات المؤلفات العلمية المهمة بنفس المجال. يتعلق الأمر بشريحة فتية من المرضى تعاني نقصا وتأخرا في التكفل بها. تمكن هذه الدراسة من كشف مشاكل ونواقص التكفل بهذا النوع من الصرع وكذا اقتراح حلول وبدائل لتجاوز هذه المعيقات.

REFERENCES

1. *Thomas P, Arzimanoglou. Epilepsies (3e édition). Collection Abreges. Paris : Masson ; 2003 ; p. 14, 19–22, 151–155, 166–175.*
2. *Rey Alain. Dictionnaire historique de la langue française (tome 1). Paris : Le Robert ; 2000.*
3. *Beaussart–Defaye J., Beaussart. Soigner les épilepsies : Comprendre les maladies, Accompagner les malades. Collection Abreges. Issy–Les–Moulineaux : Masson ; 2009 ; p. 15–16, 35–43.*
4. *Guerrini, R. (2006). Epilepsy in children. Lancet, 367 (9509), 499–524.*
5. *Thomas P, Arzimanoglou A. In: Epilepsies 2ème édition. Eds Masson, Paris 2001, 264pp.*
6. *Beghi E. Supplement – management of a first seizure. General conclusions and recommendations. Epilepsia. 2008;49(S1):58–61.*
7. *Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. Ann Neurol. 2007;62(2):112–120.)*
8. *Thomas P., Arzimanoglou A. Epilepsies. Paris : Masson 2e édition, 1999: 262 p.*
9. *ILAE Commission Report. Recommendations for Neuroimaging of Patients with Epilepsy. Epilepsia. 1997;38(11):1255–1256.*
10. *Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz–Pannier L, Vezina LG; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. Epilepsia. 2009;50(9):2147–2153.*
11. *Genton P. et Rémy C. L'épilepsie, Ellipses, 1996, collection vivre et comprendre*
12. *Thomas P. & Arzimanoglou A. Epilepsie 2ème édition, Masson, 2000, collection Abrégés.*
13. *Fogarasi, A., Tuxhom, I., Janszky, J., Janszky, I., Rasonyi, G., Kelemen, A. & Halasz, P. (2007). Age–dependent seizure semiology in Temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 48 (9), 1697–1702)*

14. Bancaud, J. (1987). *Sémiologie clinique des crises épileptiques d'origine temporale. Revue de Neurologie, 143, 392–400*
15. Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, et al. *Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical, and pathology. Ann Neurol 1993 ; 34:781–7.*
16. Bancaud J, Talairach J. *Crises épileptiques et épilepsies du lobe temporal : Documentation médicale LABAZ. 1991.*
17. Engel JJ. *Introduction to temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 1996 ; 26:141–50.*
18. Penfield W, Faulk MJ. *The insula: further observations on its functions. Brain 1955 ; 78:445–70.*
19. J. Isnard. *Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 : Hors-série 1, 5S138–5S143.*
20. Bancaud, J. & Talairach, J. (1992). *Clinical semiology of frontal lobe seizures. In Chauvel P., Delgado-Escueta, A.V., Halgren, E., Bancaud, J. (Eds), Frontal lobe seizures and epilepsies, Advances in Neurology, 57. (pp.3–58). New York : Raven Press*
21. Jallon P. *Epidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Rev Neurol 2004 ; 160(1) :22–30*
22. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. (1999). *Newly diagnosed epilepsy in children presentation at diagnosis. Epilepsia, 40:445–452*
23. Jallon P, Loiseau J, On Behalf of groupe CAROLE (coordination Active du Réseau Observatoire de l'Épilepsie). (2001). *Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Epilepsia, 42: 464–475.*
24. Berg A, Vickrey BG, Langfitt JT, et al. (2003 a). *How long does it take for epilepsy to become intractable? Neurology, 60: 186–190.*
25. Kwan P, Brodie M.J. (2000). *The early identification of refractory epilepsy. N. Eng. J Med, 342: 314–319.*

26. Berg A, Vickrey BG, Langfitt JT, et al. (2003b). *the multicenter study of epilepsy surgery: recruitment and selection for surgery. Epilepsia, 44: 1425–1433*
27. Berg AT, Kelly MM. *Defining intractability: comparisons among published definitions. Epilepsia. 2006;47(2):431–436.*
28. Moulard, B., Crespel, A., et al. 2000. *Recent insights about genetics of human idiopathic epilepsies and febrile seizures. Rev. Neurol. (Paris) 156 (10), 819–828.*
29. Schmidt, W. Löscher: *Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. Epilepsia. 46, 858–877; 2005.*
30. Schmidt D. 1991. *Medical intractability in partial epilepsies. In: Lüders H ed. Epilepsy Surgery. New York: Raven Press: 83–90.*
31. Brodie M, Kwan. (2002). *Staged approach to epilepsy management. Neurology, 58: 2–8.*
32. Collaborative group for the study of epilepsy. 1992. *Prognosis of epilepsy in newly referred patients. A multicenter prospective study of the effect of monotherapy on the long-term course of epilepsy. Epilepsia, 33: 45–51.*
33. Sillanpaa M, Jalava M, Kalea O, Shinnar S. 1998. *Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. N Engl J Med, 338:1715–1722.*
34. Nashef L, Fish Dr, Sander Jwas, Shorvon SD. 1995. *Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy in a tertiary referral centre. J Neurol Neurosurg Psychiatry 995, 58: 462–464*
35. Adam C, Clemenceau S, Semah F, Hasboun D, Samson S, Dormont D et al. *Strategy of evaluation and surgical results in medial temporal lobe epilepsy. Rev Neurol (Paris) 1997; 153:641–51.*
36. Huberfeld G, Habert MO, Clemenceau S, Maksud P, Baulac M, Adam C. *Ictal brain hyperperfusion contralateral to seizure onset: the SPECT mirror image. Epilepsia 2006; 47:123–33.*

37. Dupont S, Duron E, Samson S, Denos M, Volle E, Delmaire C et al. *Functional MR imaging or Wada test: which is the better predictor of individual postoperative memory outcome? Radiology 2010; 255:128–34.*
38. Samson S. *L'évaluation neuropsychologique dans la chirurgie de l'épilepsie. In : VLM Seron X, editor. Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte et de la personne âgée. Bruxelles: Solal; 2000. p. 373–85.*
39. Talairach J, Bancaud J. *Stereotactic approach to epilepsy. In: Progress in neurological surgery. Krayenbühl. Basel : Karger, 1973. P.297–354.*
40. *Adapté de Hammond. 2001. Cellular and Molecular Neurobiology. Academic Press, avec l'autorisation de l'Academic Press.*
41. Schwartzkroin PA. 1987. *The electrophysiology of human brain slices resected from "epileptic" brain tissue. In: fundamental mechanisms of human brain function. Ed. Engel. pp. 145–154. New York: Raven Press*
42. Bancaud J, Talairach J, Bonis A, et al. 1992. *Surgical therapy for frontal epilepsies. In: Advances in Neurology, Vol 57. Eds Chauvel P, Delgado-Escueta AV, Halgren E, Bancaud J. Raven Press New York pp. 707–732.*
43. Pitkanen A, Sutula TP. *Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. Lancet Neurol 2002; 1:173–81.*
44. *Adapté de Pitkanen et Sutula (Pitkanen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. Lancet Neurol 2002; 1:173–81).*
45. Shlosberg D, Benifla M, Kaufer D, Friedman A. *Blood–brain barrier breakdown as a therapeutic target in traumatic brain injury. Nat Rev Neurol 2010; 6:393–403.*

46. *Ivens S, Kaufer D, Flores LP, Bechmann I, Zumsteg D, Tomkins O et al. TGF- β receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. Brain 2007; 130:535-47.*
47. *Marcon J, Gagliardi B, Balosso S, Maroso M, Noe F, Morin M et al. Age-dependent vascular changes induced by status epilepticus in rat forebrain: implications for epileptogenesis. Neurobiol Dis 2009; 34:121-32.*
48. *Rigau V, Morin M, Rousset MC, de Bock F, Lebrun A, Coubes P et al. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. Brain 2007; 130:1942-56.*
49. *Fabene PF, Navarro MG, Martinello M, Rossi B, Merigo F, Ottoboni L et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. Nat Med 2008; 14:1377-83.*
50. *Kleen JK, Holmes GL, Brain inflammation initiates seizures, Nature Medicine, 2008, 14, 1309-1310*
51. *Source: D'après Kleen JK, Holmes GL, Taming TLR4 may ease seizures, Nature Medicine, 2010, 16, 369-370.*
52. *Beck H, Yaari Y. Plasticity of intrinsic neuronal properties in CNS disorders. Nat Rev Neurosci 2008; 9:357-69.*
53. *Yaari Y, Yue C, Su H. Recruitment of apical dendritic T-type Ca^{2+} channels by backpropagating spikes underlies de novo intrinsic bursting in hippocampal epileptogenesis. J Physiol 2007; 580:435-50.*
54. *Su H, Sochivko D, Becker A, Chen J, Jiang Y, Yaari Y et al. Upregulation of a T-type Ca^{2+} channel causes a long-lasting modification of neuronal firing mode after status epilepticus. J Neurosci 2002; 22:3645-55.*
55. *Roopra A, Huang Y, Dingledine R. Neurological disease: listening to gene silencers. Mol Interv 2001; 1:219-28.*

56. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51:1256–62.
57. Patrick Kwan, M.D., Ph.D., Steven C. Schachter, M.D., and Martin J. Brodie, M.D. *Current Concepts Drug-Resistant Epilepsy*. *N Engl J Med* 2011; 365:919–26.
58. Dieter Schmidt and Wolfgang Loscher, *Drug Resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical Mechanisms*, *Epilepsia*, 46(6):858–877, 2005.
59. Vreugdenhil M, van Veelen CW, van Rijen PC, Lopes da Silva FH, Wadman WJ. 1998. Effect of valproic acid on sodium currents in cortical neurons from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 32:309–320.
60. Vreugdenhil M, Wadman WJ. 1999. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis, *Epilepsia* 40:1512–1522.
61. Remy S, Gabriel S, Urban BW, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 53:469–79.
62. Kwan P, Poon WS, Ng HK, et al. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes *SCN1A*, *SCN2A*, and *SCN3A*: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18:989–98.
63. Loup F, Picard F, Yonekawa Y, Wieser HG, Fritschy JM. Selective changes in GABA_A receptor subtypes in white matter neurons of patients with focal epilepsy. *Brain* 2009; 132:2449–63.
64. McKnight K, Jiang Y, Hart Y, et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology* 2005; 65: 1730–6.
65. Lancaster E, Lai M, Peng X, et al. Antibodies to the GABA (B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9:67–76.

66. Voss LJ, Jacobson G, Sleigh JW, Steyn– Ross A, Steyn–Ross M. Excitatory effects of gap junction blockers on cerebral cortex seizure like activity in rats and mice. *Epilepsia* 2009; 50: 1971–8.
67. Sommer W. Erkrankung des Ammonshorn als aetiologisches Moment der Épilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1880; 10: 631–75.
68. Jack CR, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 1989; 172:549–54.
69. Jack CR, Sharbrough FW, Twomey CK, Cascino GD, Hirschorn KA, Marsh W, et al. Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. *Radiology* 1990; 175:423–9.
70. Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM, Kalnins RM, Fabinyi GC, Bladin PF. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1990; 40:1869– 75.
71. Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Raja S, Ruggieri P. Epilepsy surgery in infants. *Epilepsia* 1996; 37:625–37.
72. <http://radiopaedia.org/articles/emimegalencephaly>
73. Guerreiro MM, Andermann F, Andermann E, Palmini A, Hwang P, Hoffman HJ, et al. Surgical treatment of epilepsy in tuberous sclerosis: strategies and results in 18 patients. *Neurology* 1998;51:1263–9.
74. Madhavan D, Schaffer S, Yankovsky A, Arzimanoglou A, Renaldo F, Zaroff CM, et al. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey. *Epilepsia* 2007;48:1625–8.
75. C. ADAMSBAUM, V. MERZOUG, G. KALIFA. imagerie cerebrale de la sclerose tubereuse de Bourneville chez l'enfant. *J. Neuroradiol.*, 2005, 32, 204–209
76. Devaux B, Chassoux F, Guenot M, Haegelen C, Bartolomei F, Rougier A, et al. Epilepsy surgery in France. *Neurochirurgie* 2008;54: 453–65.

77. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, Velasco TR, Hemb M, Wu JY, et al. *Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. Epilepsia 2009; 50:1310–35.*
78. Kuzniecky R, Morawetz R, Faught E, Black L. *Frontal and central lobe focal dysplasia: clinical, EEG and imaging features. Dev Med Child Neurol 1995; 37:159–66.*
79. Chassoux F, Rodrigo S, Semah F, Beuvon F, Landre E, Devaux B, et al. *FDG-PET improves surgical outcome in negative-MRI Taylor type focal cortical dysplasias. Neurology 2010; 75:2168–75.*
80. Chassoux F, Devaux B, Landré E, Turak B, Nataf F, Varlet P, et al. *Stereoencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. Brain 2000; 123:1733–51.*
81. Kuzniecky RI. *MRI in focal dysplasia. In: Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy. Philadelphia : Lippincott-Raven; 1996. p. 145–50.*
82. Colombo N, Salamon N, Raybaud C, Ozkara C, Barkovich AJ. *Imaging of malformations of cortical development. Epileptic Disord 2009 ; 11: 194–205.*
83. Lee SK, Choe G, Hong KS, Nam HW, Kim JY, Chung CK, et al. *Neuroimaging findings of cortical dyslamination with cytomegaly. Epilepsia 2001; 42:850–6.*
84. Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung JK, Lee MC. *(18)F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. J Nucl Med 2002; 43:1167–74.*
85. Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, et al. *FDGPET/ MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. Neurology 2008; 71:1594–601. [41] Fauser S, Bast T, Altenmüller DM. Factors influencing surgical outcome in patients with focal cortical dysplasia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:103–5.*

86. Urbach H, Scheffler B, Heinrichsmeier T. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome. *Epilepsia* 2002; 43:33–40.
87. Widjaja E, Otsubo H, Raybaud C, Ochi A, Chan D, Rutka JT, et al. Characteristics of MEG and MRI between Taylor's focal cortical dysplasia (type II) and other cortical dysplasia: surgical outcome after complete resection of MEG spike source and MR lesion in pediatric cortical dysplasia. *Epilepsy Res* 2008; 82:147–55.
88. Tassi L, Colombo N, Garbelli R, Francione S, Lo Russo G, Mai R, et al. Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain* 2002 ; 125:1719–32.
89. Chassoux F. Malformations du développement cortical. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17–045–A–38, 2012.
90. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumor and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995; 118:629–60.
91. Daumas-Duport C, Varlet P, Bacha S, Beuvon F, Cervera-Pierot P, Chodkiewicz JP. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: nonspecific histological forms– a study of 40 cases. *J Neurooncol* 1999 ; 41:267–80.
92. Honavar M, Janota I, Polkey CE. Histological heterogeneity of dysembryoplastic neuroepithelial tumour: identification and differential diagnosis in a series of 74 cases. *Histopathology* 1999 ; 34: 342–56.
93. Daumas-Duport C, Varlet P. Tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques. *Rev Neurol* 2003 ; 159:622–36.

94. *Degen R, Ebner A, Lahl R, Leonhardt S, Pannek HW, Tuxhorn I. Various findings in surgically treated epilepsy patients with dysembryoplastic neuroepithelial tumors in comparison with those of patients with other low-grade brain tumors and other neuronal migration disorders. Epilepsia 2002; 43:1379-84.*
95. *Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. Brain 2002; 125:22-31.*
96. *Raymond AA, Halpin SF, Alsanjari N, Cook MJ, Kitchen ND, Fish DR, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Features in 16 patients. Brain 1994; 117:461-75.*
97. *Nolan MA, Sakuta R, Chuang N, Otsubo H, Rutka JT, Snead 3rd OC, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood: long-term outcome and prognostic features. Neurology 2004; 62:2270-6.*
98. *Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, Laws ER, Vedrenne C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Neurosurgery 1988; 23:545-56.*
99. *Lee DY, Chung CK, Hwang YS, Choe G, Chi JG, Kim HJ, et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: radiological findings (including PET, SPECT, and MRS) and surgical strategy. J Neurooncol 2000; 47:167-74.*
100. *Devaux B, Chassoux F, Landre E, Turak B, Varlet P, Beuvon F, et al. Epilepsy associated with dysembryoplastic neuroepithelial tumors: intracranial recordings and surgical outcome. Epilepsia 2001 ; 42 :S7- S302.*
101. *Bilginer B, Yalnizoglu D, Soylemezoglu F, Turanli G, Cila A, Topçu M, et al. Surgery for epilepsy in children with dysembryoplastic neuroepithelial tumor: clinical spectrum, seizure outcome, neuroradiology, and pathology. Childs Nerv Syst 2009 ; 25:485-91.*

102. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD, et al. *The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. Epilepsia 2003 ; 44:822–30.*
103. Radhakrishnan A, Abraham M, Radhakrishnan VV, Sarma SP, Radhakrishnan K. *Medically refractory epilepsy associated with temporal lobe ganglioglioma: characteristics and postoperative outcome. Clin Neurol Neurosurg 2006; 108:648–54.*
104. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Wiestler OD, Schramm J. *Supratentorial gangliogliomas: histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. Cancer 2004; 101:146–55.*
105. Barkovich AJ, Gressens P, Evrard P. *Formation, maturation and disorders of brain neocortex. AJNR Am J Neuroradiol 1992; 13:423–46.*
106. Pilz D, Stoodley N, Golden JA. *Neuronal migration, cerebral cortical development, and cerebral cortical anomalies. J Neuropathol Exp Neurol 2002 ; 61:1–1.*
107. Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME, Matsumoto N, Pilz DT, Ledbetter DH, et al. *Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. Neurology 1999; 53: 270–7.*
108. Celi Santos Andrade, Claudia da Costa Leite. *Malformations of cortical development, Current concepts and advanced neuroimaging review. Arq Neuropsiquiatr 2011 ; 69(1) :130–138.*
109. Chassoux F, Landre E, Rodrigo S, Beuvon F, Turak B, Semah F, et al. *Intralesional recordings and epileptogenic zone in focal polymicrogyria. Epilepsia 2008 ; 49:51–64.*
110. Granata T, Battaglia G, D'incerti L, Franceschetti S, Spreafico R, Battino D, et al. *Schizencephaly: neuroradiologic and epileptologic findings. Epilepsia 1996; 37:1185–93.*

111. Thom M, Sisodiya S, Harkness W, Scaravilli F. Microdysgenesis in temporal lobe epilepsy. A quantitative and immunohistochemical study of white matter neurones. *Brain* 2001; 124:2299–309.
112. Baulac M, de Grissac N, Hasboun D, Oppenheim C, Adam C, Arzimanoglou A, et al. Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: Magnetic resonance imaging and clinical aspects. *Ann Neurol* 1998; 44:223–33.
113. Gamss RP, Slasky SE, Bello JA, Miller TS, Shinnar S. Prevalence of hippocampal malrotation in a population without seizures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30:1571–3.
114. Turjman F, Massoud TF, Sayre JW, Vinuela F, Guglielmi G, Duckwiler G. Epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations: a multivariate analysis of angioarchitectural characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16:345–50.
115. Gauvrit JY, Oppenheim C, Nataf F, Naggara O, Trystram D, Munier T, et al. Three-dimensional dynamic magnetic resonance angiography for the evaluation of radiosurgically treated cerebral arteriovenous malformations. *Eur Radiol* 2006; 16:583–91.
116. Nataf F, Schlienger M, Bayram M, Ghossoub M, George B, Roux FX: Microsurgery or radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations? A study of two paired series. *Neurosurgery* 2007; 61:39–50.
117. Iakovlev, G., Devaux, B., Ghossoub, M., Beuvon, F., Brami, F., Roux, F.X. Cavernomes intracrâniens, épilepsie et crises d'épilepsie. Histoire naturelle et modalités thérapeutiques. *Neurochirurgie* 2005 ; 51, 3–14.
118. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/CavernomeCerebral-FRfrPub1072.pdf>
119. Garibaldi L. Disorders of pubertal development. Edited by Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds In: *Nelson textbook of pediatrics 18th edition*. Saunders Elsevier ed, 2007, chap 563.

120. Berkovic SF, Arzimanoglou A, Kuzniecky R, Harvey AS, Palmieri A, Andermann F. Hypothalamic hamartoma and seizures: a treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2003; 44 : 969–73.
121. Oehl B, Brandt A, Fauser S, Bast T, Trippel M, Schulze-Bonhage A. Semiologic aspects of epileptic seizures in 31 patients with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2010; 51: 2116–23.
122. Diebler C, Ponsot G. Hamartomas of the tuber cinereum. *Neuroradiology* 1983; 25: 93–101.
123. Ablu AA, Shetter AG, Chang SW, Wait SD, Brachman DG, Ng YT et al. Gamma Knife surgery for hypothalamic hamartomas and epilepsy: patient selection and outcomes. *J Neurosurg* 2010; 113: 207–14.
124. Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958; 8: 435–45.
125. L. El Assasse, I. En-Nafaa, F. Amraoui, S. Chaouir, T. Amil, A. Darbi. Encéphalite de Rasmussen chez l'adulte : à propos d'un cas. *Journal de radiologie* 2011 ; 92, 942—944
126. Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Curr Opin Neurol.* 2006 ; 19: 175–80.
127. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology.* 2003 ; 60(Suppl 4) : S2–S12.
128. Arzimanoglou, A., et al., The evolution of antiepileptic drug development and regulation. *Epileptic Disord* 2010. 12(1): p. 3–15.
129. Dupont Sophie, Adam Claude. *Epilepsies : stratégies thérapeutiques chez l'adulte.* Collection Pathologie science formation. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2002; p. 15–22, 94–101.
130. *Dictionnaire Vidal.*

131. Holmes, G.L. and Q. Zhao, *Choosing the correct antiepileptic drugs: from animal studies to the clinic. Pediatr Neurol, 2008. 38(3) : p. 151–62.*
132. Kwan, P., G.J. Sills, and M.J. Brodie, *The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. Pharmacol Ther, 2001. 90(1): p. 21–34.*
133. Thomas A, Arzimanoglou P. *Epilepsies. Collection abrégés. Paris: Masson, 2000.*
134. Thomas P. *Les nouveaux médicaments antiépileptiques. Modalités actuelles de leur utilisation. Presse Med. 2003 ; 32: 410–9.*
135. Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P Tassinari CA, Wolf P, editors. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005.*
136. Thomas P, Valton L, Genton P. *Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. Brain. 2006; 129: 1281–92.*
137. Semah F, Picot MC, Derambure P, Dupont S, Vercueil L, Chassagnon S et al. *The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. Epileptic Disord. 2004; 6: 255–65.*
138. National Institute for Clinical Excellence. *The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London; 2004.*
139. *Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Recommandation du jury. Rev Neurol (Paris). 2004; 160 Spec No 1: 5S400–414.*
140. *Guideline SIGN. 70. Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2003.*
141. Ryvlin P, Kahane P, Semah F, Hirsch E, Arzimanoglou A, Thomas P. *Should new generation antiepileptic drugs be prescribed as first-line treatment of newly diagnosed epilepsy in adolescents and adults. Rev Neurol (Paris). 2003; 159: 936–41.*

142. Ryvlin P, Semah F, Cucherat M. *Meta-analysis of add-on treatment in drug resistant partial epilepsy: a comprehensive study of 41 randomized controlled trials among 10 AEDS. Neurology. 2006; 66(Suppl.2): A36.*
143. Clemenceau S, Adam C, Carpentier A, Dupont S, Baulac M, Philippon J. *Chirurgie de l'épilepsie. État actuel. Presse Med 2000 ; 29:619-24.*
144. Bartolomei F, Guye M, Gavaret M, Regis J, Wendling F, Raybaud C, et al. *The presurgical evaluation of epilepsies. Rev Neurol 2002 ; 158(suppl1) :4S55-4S64.*
145. Kahane P. *La chirurgie de l'épilepsie chez l'adulte : pour qui ? Rev Neurol 2004 ; 160(suppl1):5S179-5S184.*
146. *Proceedings of the Consensus Conference on Management of Drug-Resistant Partial Epilepsy. 3-4 March 2004. Rev Neurol (Paris) 2004; 160:5S11-428.*
147. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G et al. *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010; 51:1069-77.*
148. Engel J Jr, Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D, et al. *Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. Neurology. 2003; Feb 25; 60(4):538-47.*
149. Palmieri A, Gloor P. *The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. Neurology 1992; 42:801-18.*
150. Wieser HG, Yasargil MG. *Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. Surg Neurol 1982; 17: 445-57.*
151. Wieser HG, Siegel AM. *Analysis of foramen ovale electrode-recorded seizures and correlation with outcome following amygdalohippocampectomy. Epilepsia 1991; 32:838-50.*

152. Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 2008; 49:1296–307.
153. Falconer MA, Meyer A, Hill D, Mitchell W, Pond DA. Treatment of temporal-lobe epilepsy by temporal lobectomy; a survey of findings and results. *Lancet* 1955; 268:827–35.
154. Ryvlin P, Kahane P. The hidden causes of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? editorial review. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:125–7.
155. Schneider RC, Crosby EC, Farhat SM. Extratemporal lesions triggering the temporal lobe syndrome. *J Neurosurg* 1965; 22:246–63.
156. Delalande O, Fohlen M. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003; 43:61–8.
157. Chabardès S, Minotti L, Hamelin S, Hoffmann D, Seigneuret E, Carron R, et al. Déconnexions du lobe temporal dans les épilepsies temporales pharmacorésistantes : techniques, complications et résultats. *Neurochirurgie* 2008; 54:297–302.
158. Regis J, Rey M, Bartolomei F, Vladyka V, Liscak R, Schrottner O, et al. Gamma knife surgery in mesial temporal lobe epilepsy: a prospective multicenter study. *Epilepsia* 2004; 45:504–15.
159. Kahane P, Bartolomei F. Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia* 2010; 51(suppl1):59–62.
160. Bartolomei F, Hayashi M, Tamura M, Rey M, Fischer C, Chauvel P, et al. Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008; 70:1658–63.

161. Regis J, Scavarda D, Tamura M, Villeneuve N, Bartolomei F, Brue T, et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Semin Pediatr Neurol* 2007; 14:73–9.
162. Catenoix H, Mauguière F, Guénot M, Ryvlin P, Bissery A, Sindou M, et al. SEEG-guided thermocoagulations: a palliative treatment of non-operable partial epilepsies. *Neurology* 2008; 71:1719–26. *Traitement neurochirurgical de l'épilepsie ¶ 17-045-A-53.*
163. Kameyama S, Murakami H, Masuda H, Sugiyama I. Minimally invasive magnetic resonance imaging-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for epileptogenic hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 2009; 65:438–49.
164. Morrell F, Kanner AM, de Toledo-Morrell L, Hoepfner T, Whisler WW. Multiple subpial transection. *Adv Neurol* 1999; 81:259–70.
165. Geoffroy G, Lassonde M, Delisle F, Décarie M. Corpus callosotomy for control of intractable epilepsy in children. *Neurology* 1983; 33:891–7.
166. SAILLET S, Langlois M, Feddersen B, Minotti L, Vercueil L, Chabardès S, et al. Manipulating the epileptic brain using stimulation: a review of experimental and clinical studies. *Epileptic Disord* 2009; 11:1–3.
167. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51:48–55.
168. Morris 3rd GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Neurology* 1999; 53:1731–5.
169. Labar DR. Antiepileptic drug use during the first 12 months of vagus nerve stimulation therapy: a registry study. *Neurology* 2002; 59(suppl4):S38–S43.
170. Wheless JW, Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology* 2002; 59(suppl4):S21–S25.

171. Boon P, Vonck K, D'Have M, O'Connor S, Vandekerckhove T, De Reuck J. Cost-benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Acta Neurol Belg* 1999; 99:275-80.
172. Ben-Menachem E. Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18:415-8.
173. Kahane P, Depaulis A. Deep brain stimulation in epilepsy: what is next? *Curr Opin Neurol* 2010; 23:177-82.
174. Nagel SJ, Najm IM. Deep brain stimulation for epilepsy. *Neuromodulation* 2009; 12:270-80.
175. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51:899-908.
176. Morrell M. Brain stimulation for epilepsy: can scheduled or responsive neurostimulation stop seizures? *Curr Opin Neurol* 2006; 19:164-8.
177. Fountas KN, Smith JR, Murro AM, Politsky J, Park YD, Jenkins PD. Implantation of a closed-loop stimulation in the management of medically refractory focal epilepsy: a technical note. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83:153-8.
178. Kossoff EH, Ritzl EK, Politsky JM, Murro AM, Smith JR, Duckrow RB, et al. Effect of an external responsive neurostimulator on seizures and electrographic discharges during subdural electrode monitoring. *Epilepsia* 2004; 45:15607.
179. Osorio I, Frein MG, Sunderam S, Giftakis J, Bhavaraju NC, Schaffner SF, et al. Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation. *Ann Neurol* 2005; 57:258-68.
180. Hôpital Sainte-Justine Montréal. *L'épilepsie : la diète céto-gène*. 2007.
181. Freeman JM, Kossoff EH, Freeman JB, Kelly MT. *The Ketogenic Diet: A treatment for children and others with epilepsy*. 4th edition. New York, NY: Demos; 2006.

182. Haymond MW, Howard C, Ben-Galim E, DeVivo DC. Effects of ketosis on glucose flux in children and adults. *The American journal of physiology.* 1983; 245(4): 373–8.
183. Mosek A, Natour H, Neufeld MY, Shiff Y, Vaisman N. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy: a prospective pilot study. *Seizure.* 2009; 18(1): 30–3.
184. Sirven J, Whedon B, Caplan D, Liporace J, Glosser D, O'Dwyer J, Sperling MR. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia.* 1999; 40(12):1721–6.
185. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids.* 2004; 70: 309–19.
186. Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Annual neurology.* 2004; 55: 576–80.
187. Noh HS, Kim DW, Kang SS, Cho GJ, Choi WS. Ketogenic diet prevents clusterin accumulation induced by kainic acid in the hippocampus of male ICR mice. *Brain research.* 2005; 1042: 114–8.
188. Hauser WA et al (1990). Seizure recurrence after a first unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology,* 40:1163–70.
189. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology.* 2001; 56:1445–1452.
190. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 1999 Jul; 110(7):1245–51.

191. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Brodie MJ. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2007; 10:363–376.
192. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 382–9.
193. Holmes GL, Engel J. (2001). Predicting medical intractability of epilepsy in children: How certain can we be? *Neurology*, 56:1430–1431.
194. R. S. Burgerman, M. R. Sperling, J. A. French, A. J. Saykin, and M. J. O'Conner, |Comparison of mesial versus neocortical onset temporal lobeseizures: neurodiagnostic findings and surgical outcomes," *Epilepsia*, vol. 36, pp. 662/670, 1995.
195. Saygi, S., Spencer, S.S., Scheyer, R., Katz, A., Mattson, R., Spencer, D.D. Differentiation of temporal lobe ictal behavior associated with hippocampal sclerosis and tumors of temporal lobe. *Epilepsia* 1994; 35 : 737–742.
196. Lahjouji F, Ouazzani R. chirurgie de l'épilepsie temporale. *Epilepsie* 2007 19(3) 179–87.
197. Bennani A. Wineswski S. le traitement chirurgical de l'épilepsie pharmacorésistante ; *Le pharmacien hospitalier* 2010, 45 : 14–19.
198. A. El Khamlichi*, A. Melhaoui , A. Bouchaouch , F. El Hajjouji ,R. El Ouazzani , *Chirurgie de l'épilepsie : expérience préliminaire du Maroc Société de Neurochirurgie de Langue Franc, aise. Réunion annuelle de Paris (27–30 novembre 2011) / Neurochirurgie* 57 (2011) 1–22.
199. Pisani F, Orsini M, Braibanti S, Copioli C, Sisti L, Turco EC, 2009. Development of epilepsy in newborn with moderate hypoxic–ischemic encephalopathy and neonatal seizures. *Brain Dev.* 31, 64–68.

200. Bartolomei F, Gavaret M, Hewett R, Valton L, Aubert S, Regis J, et al. Neural networks underlying parietal lobe seizures: A quantified study from intracerebral recordings. *Epilepsy Res* 2011; 93: 164–76.
201. Gumnit RP. psychogenic seizures. Wyllie E. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia, London : Lea & Febiger, 1993; 692–696.
202. Bartolomei F, Chauvel P. Frontal Lobe and Rolandic seizures. Oxbury J, Polkey C and Duchowny M, editors. *Intractable Focal Epilepsy*. Oxford : Saunders WB, 2000: 55–62.
203. Mcgonigal A, Oto M, Russell AJ, Greene J, Dyncan R. Outpatient video EEG recording in the diagnosis of non-epileptic seizures: a randomised controlled trial of simple suggestion techniques. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002; 72: 549–551.
204. Reuber M, Pukrop R, Bauer J, Helmstaedter C, Tessendorf N, Elger CE. Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10-year follow-up in 164 patients. *Ann Neurol*, 2003; 53: 305–511.
205. Spencer SS, Sperling MR, Shewmon DAS. Intracranial electrodes. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds.), *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 1997; Vol. 2, pp1719–1748. Lippincott – Raven Publishers, Philadelphia.
206. Smith ML. Presurgical Neuropsychological Assessment. In Jambaqué I, Lassonde M, Dulac (eds.), *Neuropsychology of Childhood Epilepsy. Advances in Behavioral Biology*. 2001; Vol. 50, pp. 207–215. Plenum Press. New York.
207. De Toffol B, Hommet C, Mondon K, et al. Les événements non épileptiques psychogènes chez le sujet âgé. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2007 ; 5 (NS1) : S41–S56.
208. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D et al. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management, *Epilepsy Behav*, 2005; 7:161–71.

209. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003; 4:S31–S8.
210. Engel Jr. J. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334:647–52.
211. Jack CR Jr, Sharbrough FW, Cascino GD, Hirschorn KA, O'Brien PC, Marsh WR: Magnetic resonance image–based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy. *Ann Neurol* 31:138–146, 1992.
212. Foldvary N, Nashold B, Mascha E, Thompson EA, Lee N, Mc– Namara JO, et al: Seizure outcome after temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy: a Kaplan–Meier survival analysis. *Neurology* 54:630–634, 2000.
213. Eliashiv SD, Dewar S, Wainwright I, Engel J Jr, Fried I: Longterm follow–up after temporal lobe resection for lesions associated with chronic seizures. *Neurology*, 1997; 48:621–626.
214. McIntoshAM, Wilson SJ, Berkovic SF. Seizure outcome after temporal lobectomy: current research practice and findings. *Epilepsia* 2001; 42: 1288–307.
215. Radhakrishnan K, So EL, Silbert PL, Jack CR, Cascino GD, Sharbrough FW, et al. Predictors of outcome of anterior temporal lobectomy for intractable epilepsy – a multivariate study. *Neurology* 1998: 51: 465–71.
216. Walczak TS, Radtke RA, McNamara JO, Lewis DV, Luther JS, Thompson E, et al: Anterior temporal lobectomy for complex partial seizures: evaluation, results, and long–term follow–up in 100 cases. *Neurology*, 1990; 40:413–418.
217. So EL, Radhakrishnan K, Silbert PL, Cascino GD, Sharbrough FW, O'Brien PC: Assessing changes over time in temporal lobectomy: outcome by scoring seizure frequency. *Epilepsy Res* 27:119–125.
218. Thadani VM, Williams PD, Berger R, et al. Successful epilepsy surgery without intracranial EEG recording : Criteria for patient selection. *Epilepsia* 1995; 36: 7–15.

219. Quarato PP, Di Gennaro G, Mascia A, et al. Temporal lobe epilepsy surgery: different surgical strategies after a non-invasive diagnostic protocol. *J Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 815-24.
220. S. Trottier, E. Landré, A. Biraben, F. Chassaux, A. Pasnicu, J. -M. Scarabin, B. Turak, B. Devaux. Quelles stratégies pour quels résultats dans la chirurgie des épilepsies partielles frontales ? *neurochirurgie* 54 (2008) 388-398.
221. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128:1188-98.
222. Arun, P.A., Apuzzo, M.L.F J., Liu, C.Y., Vagus nerve stimulation after failed cranial surgery of intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery*, 2004; 55, 1086-1093.
223. Amar, A.P., Apuzzo, M.L.J. et al. 'Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry', *Neurosurgery*, 2004; 55 (5), 1086.
224. Ardesch JJ, Buschman HP, Wagener-Schimmel LJ, van der Aa HE, Hageman G. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: a long-term follow-up study. *Seizure*. 2007; 16:579-585.
225. Uthman, B.M., Reichl, A.M. et al. 'Effectiveness of vagus nerve stimulation in epilepsy patients - a 12-year observation', *Neurology*, 2004; 63 (6), 1124.
226. Montavon, A., Demarquay, G., Ryvlin, P., Rabilloud, M., Guénot, Marc, Ostrowsky, K., Isnard, J., Fisher, C., Mauguère, F. Efficacité de la stimulation intermittente du nerf vague dans les épilepsies pharmacorésistantes non chirurgicales de l'adolescent et de l'adulte. *Rev. Neurol.* 2007 ; 163, 1-9.

ANNEXE

Annexe 1 : Classification des syndromes électro-cliniques et des autres épilepsies.
Commission de Classification de la LICE 2009.

Syndromes électro-cliniques classés par âge d'apparition des crises

Période néonatale :

Convulsions néonatales familiales bénignes

Encéphalopathies myocloniques précoces

Syndrome d'Ohtahara

Enfance :

épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques

épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux,

épilepsie primaire de la lecture

Symptomatiques : en fonction de la localisation et de l'étiologie

Cryptogéniques : lorsque l'étiologie reste inconnue

Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés

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

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, autres

Cryptogéniques et/ou symptomatiques, avec en particulier :

Spasmes infantiles (syndrome de West), syndrome de Lennox – Gastaut

épilepsie avec crises myoclonico-astatiques, épilepsie avec absences myocloniques

Symptomatiques

Sans étiologie spécifique :

encéphalopathie myoclonique précoce, encéphalopathie infantile précoce avec suppression bursts, autres

Syndromes spécifiques : étiologies métaboliques ou dégénératives

Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé

Association de crises généralisées et partielles avec en particulier :

épilepsie myoclonique sévère, épilepsie avec pointes-ondes continues

pendant le sommeil lent, épilepsie avec aphasie acquise (Syndrome de Landau-Kleffner)

Sans caractère généralisé ou focal certain

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

Annexe 2 : principaux MAEs

Nom DCI*	Posologie moyenne quotidienne	Nombre de prise Par jour	Année de commercialisation	Médicament Essentiel**
Phénobarbital	2 à 3 mg/kg/j	1	1920	oui
Phénytoïne	2 à 6 mg/kg/j	1-2	1941	oui
Carbamazépine	10 à 15 mg/kg/j	2-3	1965	oui
Valproate de sodium	20 à 30 mg/kg/j	2	1977	oui
Felbamate	600 à 1200 mg/j	3-4	1986	non
Lamotrigine	100 à 200 mg/j	1-2	1986	non
Topiramate	100 à 200 mg/j	2	1987	non
Tiagabine	15 à 50 mg/j	3	1989	non
Vigabatrine	2 à 3 g/j	1-2	1990	non
Oxcarbazépine	16 à 20 mg/kg/j	2	1990	non
Gabapentine	900 à 3600 mg/j	3	1993	non
levetiracetam	500 mg/j	2	2000	non
Pregabalin	150 à 600 mg/j	2-3	2004	non
Zonisamide	300 à 500 mg/j	1-2	2005	non

DCI* : Dénomination Commune Internationale

** : Inscrit sur la liste des médicaments indispensables de l'OMS (16ème version, mars 2010)

Annexe 3 : MAEs : mécanismes d'action démontrés = X ou supposés=(X) (Jallon P.

L'épilepsie 3ème édition, puf 2002, collection Que sais-je.) (Adapté).

Molécule	Antagoniste du glutamate	Action GABA-ergique	Blocage des canaux sodiques	Blocage des canaux calciques	Activation des canaux potassiques
Phenobarbital		(x)	x		
Carbamazépine			x		(x)
Phénytoïne			x		
Valproate de sodium		(x)	x	(x)	
Ethosuximide				x	
Felbamate	x	x	x	x	
Gabapentine		(x)		x	
Lamotrigine			x	x	
Topiramate	x	x	x	x	(x)
Tiagabine		(x)			
Oxcarbazépine			x	x	(x)

Annexe 4 : classification d'Engel

Classe I	patients libres de crises (sont exclues les crises postopératoires précoces des premières semaines)	
	IA	Complètement libres de crise depuis la chirurgie
	IB	Uniquement des auras depuis la chirurgie
	IC	Quelques crises après la chirurgie, mais libre de crise depuis au moins 2 ans
	ID	Convulsions généralisées atypiques seulement lors du retrait des antiépileptiques
Classe II	crises rares : patients presque libres de crises (diminution de plus de 90 p. 100 de la fréquence des crises)	
	IIA	Initialement libres de crise mais quelques rares crises actuellement
	IIB	Rares crises depuis la chirurgie
	IIC	Crises non rares après la chirurgie, mais rares depuis au moins 2 ans
	IID	Crises seulement nocturnes, non invalidantes
Classe III	amélioration importante (réduction supérieure à 50 p. 100 de la fréquence des crises)	
	IIIA	Réduction importante de la fréquence des crises
	IIIB	Intervalles libres de crises prolongés, équivalant à plus de la moitié de la durée de suivi, non inférieure à 2 ans
Classe IV	pas d'amélioration significative	
	IVA	Réduction significative de la fréquence des crises
	IVB	Pas de modifications appréciables
	IVC	Aggravation des crises

ANNEXE 5 :

DOSSIER EPILEPSIE

Nom : **Prénom :**.....

IP : **NO :**.....

Adresse :

Télé : **GSM :**.....

Origine :.....

Médecin Traitant :

Nom :

Prénom :

Sexe : M F

Age :

Poids :

Taille :

Situation familiale :

Personnelle : Célibataire Marié(é) Divorcé(é), séparé(é)
Enfants : Oui Non
Lieu : Domicile Institution Autres

Activité :

Scolarité : Non scolarisé En milieu ordinaire
 En milieu ordinaire avec adaptation En milieu spécialisé
Niveau d'études : Illettré Primaire
 Secondaire Universitaire
Profession : Pas d'activité professionnelle Retraité
 Chômage En activité en milieu ordinaire
 En activité en milieu adapté ou protégé

Permis de conduire : Oui Non

Epilepsie connue **Oui** **Non**

Première consultation chez un neurologue: **Oui** **Non**

Si non vu par qui la première fois ?.....

Si non préciser délais évolutif avant le diagnostic: (délais entre première crise et première consultation neurologique).....

Attitude thérapeutique lors du diagnostic: pas de prescription d'AE/ monothérapie/ polythérapie

Age de la 1^{ère} Crise :

Antécédents familiaux :

Epilepsie Oui Non
Convulsion fébrile Oui Non
Consanguinité des parents Oui Non

(Si oui préciser)

Autres (à préciser) :

.....
.....

Antécédents personnels :

Périnataux Oui Non
(Si oui préciser)

Crises occasionnelles Oui Non

Si Oui : Crises néonatales idiopathiques bénignes	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Convulsions fébriles	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Crises liées au sevrage alcoolique	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Crises induites par les toxiques ou médicaments	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Crises post traumatiques	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Crise ou paquet unique de crises	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Déficit neurologique post critique: Oui Non

(Si oui préciser):

Epilepsie autre qu'actuelle : Oui Non
Si oui, à préciser :

Anomalie du développement psychomoteur : Oui Non
Si Oui, à préciser :

Autres antécédents ou comorbidité: Oui Non
Si Oui, à préciser :

Grossesse : Oui Non
Si oui : Préciser l'âge gestationnel :
Préciser les prises médicamenteuses :
.....

Autres antécédents médicaux:.....

Allergie:.....

Antécédents toxiques: (alcoolisme, tabagisme, cannabisme).....

Antécédents chirurgicaux:.....

Impact sur la scolarité: OUI/ NON

Crise(s) :

Description de la crise:

.....
.....
.....
.....

.....

Récapitulatif de la crise:

Crises généralisées

Tonico-clonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Clonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Tonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Myoclonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Atonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Absence typique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Absence atypique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Absence myoclonique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Eyelid myoclonia	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Myoclono-astatique	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Spasmes	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non

Crises focales

Oui Non

En cas de crise(s) focale(s), existe-t-il une (des) topographie(s) supposée(s) :

Frontale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Temporale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Centrale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Pariétale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Occipitale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Insulaire	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Bilobaire	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non
Multifocale	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non

Fréquence des crises : .../ mois ou .../semaine

Etat de mal :

Oui Non

Si Oui : préciser le type :

Si Oui : préciser le nombre :

Pseudo-crise(s) :

Oui Non

Examen clinique :

Examen général :

Examen neurologique :

Marche et station debout :

Forces musculaires :

Tonus :

Traitement en cours:.....

Observance: OUI/ NON

Evolution sous traitement:

.....
.....

Traitement prescrit:

Ordonnance

Fiche médicamenteuse

Traitement médical	Antérieur		Actuel		Effets indésirables	
Benzodiazépine (BZD)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Carbamazépine (CBZ)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Valproate de Sodium (VPA)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Phénobarbital (PB)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Phénytoïne (PHT)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Lamotrigine (LTG)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Gabapentine (GBP)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Oxcarbazépine (OXC)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Lévétiracétam (LEV)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Prégabaline (PGB)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Vigabatrin (VGB)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Ethosuccimide (ESM)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Felbamate (FBM)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Tiagabine	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

(TGB)						
Topiramate (TPM)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Zonizamide	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Stiripentol (STP)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Sulthiam	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Corticoides	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Régime cétoène	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Autres	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Les effets indésirables

Les effets indésirables :	Non	Oui	Médicament en cause	Effet transitoire	Effet permanent
Instabilité					
Fatigue					
Impatiences des membres					
Sensation d'agression					
Nervosité et/ou agitation					
Maux de tête					
Chute des cheveux					
Problèmes de peau (ex: acné)					
Eruption cutanée					
Vision double ou trouble					
Troubles gastriques					
Difficultés de concentration					
Hypertrophie gingivale					
Tremblement					

des mains					
Prise de poids					
Etourdissement					
Somnolence					
Dépression					
Trouble de la mémoire					
Troubles du sommeil					
Difficultés à penser de manière claire					
Troubles de l'élocution					

Autres effets indésirables: Oui Non

Si Oui :

.....

Traitement chirurgical :

Oui

Non

Curatif

Oui

Non

Date d'intervention :

Intervention réalisée :

Avec EEG intra-crânien

Oui

Non

Complications

Oui

Non

Palliatif

Oui

Non

Date d'intervention :

Intervention réalisée :

Complications

Oui

Non

Stimulation du nerf Vagal (VNS)

Oui

Non

Date d'intervention :

Complications

Oui

Non

Suivi :