جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2017

N° de thèse: 26/16

Thèse de Doctorat

Présentée par :

Mme. Rokia GHCHIME

Ecole Doctorale : Sciences de la Vie et de la Santé
Spécialité : Epidémiologie Clinique et Sciences Médico-Chirurgicales

Titre

EXPLORATION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME DANS L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL AU MAROC « CONTRIBUTION CLINIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE DU SUDEP »

Présentée et Soutenue publiquement le 09/12/ 2017, devant le Jury composé de :

Pr. Taoufiq DAKKA	Université Mohammed V de Rabat, FMPR	**Président**
Pr. Reda OUAZZANI	Université Mohammed V de Rabat, FMPR	**Directeur de thèse**
Pr. Said BOUJRAF	Université Sidi Mohamed Benabdellah de Fès, FMPF	**Rapporteur**
Pr. Driss BOUSAOUD	Université de Marseille, France, CNRS	**Rapporteur**
Dr. Fatiha LAHJOUJI	Service Neurophysiologie Clinique, Hôpital des Spécialités, Rabat	**Examinateur**
Pr. Meriem EL ALAMI	Université Mohammed V de Rabat, FSR	**Examinateur**
Pr. Mesfioui Abdelhalem	Université Ibn Tofaïl de Kenitra, FSK	**Examinateur**

DEDICACE

A mes parents

Pour ces longues années de soutien inconditionnel, pour leur confiance permanente. Ils ont toujours fait preuve de la plus grande des patiences et de la plus grande des compréhensions. Malgré toutes les difficultés qu'ont pu représenter ces longues années d'études, pour votre confiance permanente, vous avez toujours été patients et compréhensifs avec moi. Il me sera impossible de rendre tous ce que vous m'avez offerts. Rien n'aurait été possible sans vous. A ceux qui m'ont indiqué la bonne voie et la volonté. J'en suis consciente et très reconnaissante.

A mon trés cher époux, Youssef

Tu m'as toujours soutenu et encourager le long de mon parcours. Aucun mot n'égalera tes sacrifices durant ces longues années d'études.

A mon petit trésor Neil

Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour….bref, tu es la joie de ma vie.J'espère que ma thèse sera pour toi source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre. Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir. Que dieu te garde et te protège.

A mes chers frères, mes beaux parents, mon beau frère et sa femme et ma belle sœur et son époux.

A

Toutes mes Amies et tous mes collègues

Specialement à ma très chére amie ***Docteur Hajar KIAI*** *tu m'as toujours soutenue et m'encourager le long de mon parcours.*

REMERCIEMENTS

*Mes remerciements s'adressent en premier lieu au **Pr. Reda OUAZZANI**, qui a accepté de diriger ma thèse : merci pour la qualité de son encadrement, la pertinence de son questionnement scientifique et son soutien. Je reste admirative devant ses qualités de chercheur et la rigueur de son travail. Je lui suis reconnaissante de m'avoir accordé sa confiance et de m'avoir transmis sa passion pour la recherche clinique, ainsi un immence honneur et ungrand plaisir à travailler sous votre direction, trouvant auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toutes circonstances avec sympathie et bienveillance. J'ai toujours admiré en vous votre grande compétence, votre dynamisme et votremodestie qui n'ont cessé de susciter monprofond respect. Espérant être à la hauteur de laconfiance que vous m'accordez et vousprie, cher Maitre, de trouver en ce travail letémoignage de ma sincère reconnaissanceet profonde gratitude.*

*Je serai toujours reconnaissante de notre cher Directeur du CeDoc, le **Pr. Jamal Taoufik**, pour tous les efforts déployés pour une organisation bien structurée qui nous a permis d'acquérir une formation de qualité. Ses compétences, son savoir-faire, sa coordination référentielle et surtout son infatigabilité professionnelle nous ont énormément apportés, restent très appréciables et référentiels. Aucun mot n'égalera ma reconnaissance envers lui.*

*Je resterai toujours admirative et impressionnée devant la sagesse et le savoir de ma Co-encadrante, le **Professeur Benjelloun Halima**. Je ne pensais pourtant pas bien lourd en arrivant dans son service et elle m'a fait confiance, je lui en serai toujours reconnaissante. Elle m'a enseigné la pratique, la méthodologie et la technique d'exploration du Système Nerveux Autonome. Tous ses précieux conseils m'ont permis à chaque fois de prendre la bonne décision. Merci.*

*Je suis sensible à l'honneur que me fait **Monsieur Taoufik DAKKA,** Professeur de Physiologie et Vice Doyen à la recherche, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat, d'assumer la fonction de Président du Jury d'évaluation de cette thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma profondereconnaissance et de mon grand respect.*

*Un immense merci au **Docteur Fatiha LAHJOUJI** pour sa disponibilité, sa patience et pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée lors du traitement des dossiers des malades au Service de Neurophysiologie Clinique. De plus, d'avoir accepté d'être examinateur de ce travail ; je lui exprime toute ma reconnaissance.*

*Je remercie, **Madame Meriem EL ALAMI**, Professeurde l'enseignement supérieur en physiologie à la Faculté des Sciences Rabat, Université Mohammed V Rabat. Qui me fait l'honneur en acceptant de juger ce travail. Je la prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma plus grande estime d'avoir accepté de siéger parmi le jury.*

*Je remercie vivement **Monsieur le professeur Said BOUJRAF**, Professeur Habilité en biophysique et **Monsieur le professeur Driss BOUSAOUD**, Directeur de Recherche au Centre National de Recherche Scientifique, Aix-Marseille Université, France d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail ; je leur exprime toute ma reconnaissance.*

*Je tiens également à remercier **Monsieur*** **Abdelhalem MESFIOUI,** *Professeurde l'enseignement supérieur en Neurosciences à la Faculté des sciences Kenitra, Université Ibn Tofail, kenitra pour avoir bien voulu consacrer son temps précieux pour juger ce travail et d'avoir accepté d'être présent lors de la soutenance.*

*Je tiens à remercier également le **Dr. Bouchera QUABLI**, du Service de Neurophysiologie Clinique, pour son soutien moral et sa bonne humeur à toute épreuve et surtout ses encouragements permanents. Un grand Merci.*

*J'adresse mes chaleureuses amitiés à toutes les équipes du Service de Neurophysiologie Clinique de l'Hôpital des Spécialites à Rabat et de l'Unité d'Exploration du SNA du Service de Cardiologie «A» du CHU Ibn Sina pour leur dynamisme, leurs conseils et leur disponibilité à toute épreuve tout au long de ces longues années. J'en suis énormément reconnaissante. Un accueil convivial et chaleureux m'a été réservé quotidiennement. Je citerai, **Mme Zhour, Mme Bouchera, Mme Fatima Quibane, Mme Naima**. Leurs encouragements et leur désir de me voir réussir avec succès m'ont énormément apporté. Quel plaisir de travailler avec eux et de partager tous ces bons moments !*

Enfin, mes pensées vont à ma chère maman et mon cher papa, à mes chérs beaux parents, à mon trés cher époux à mes chérs fréres ainsi qu'à tous mes amis qui ont su me soutenir et me supporter tout au long de ce travail de thèse.

TABLE DES MATIERES

Dedicace 1
remerciements 2
table des matieres 4
liste des figures 8
liste des tableaux 12
resume **Erreur ! Signet non défini.**
liste des abreviations 19
introduction generale 21
chapitre i : l'epilepsie du lobe temporal (elt) 24
i. Les grandes dates de l'histoire de l'épilepsie 25
ii. Epilepsies : généralités 27
1. Epilepsie en quelques chiffres 27
2. Définition 28
3. Mécanismes généraux des crises 28
4. Diagnostic de l'épilepsie 29
5. Etiologie 30
6. Classifications 30
6.1. Classifications des crises épileptiques (fisher rs et al., 2017) 30
6.2 classification des syndromes épileptiques (fisher rs et al., 2017) 33
iii. Epilepsie du lobe temporal (elt) 34
1. Anatomie du lobe temporal (carpenter, 1993 ; paxinos, 1995) 34
1.1. Hippocampe 35
1.1.1. Gyrus denté (gd) 35
1.1.2. La corne d'ammon 36
1.2. Complexe subiculaire 37
1.3. Le cortex entorhinal 38
1.3.1. Organisation en couches 38
1.3.2. Boucle entorhino-hippocampique 39
1.3.3. Connexions extrahippocampiques 40
1.4. Connexions sous-corticales 40
1.4.1. Connexions avec l'amygdale 40
1.4.2. Connexions avec le thalamus 42
2. Caractéristiques de l'epilepsie du lobe temporal (elt) 42

2.1. Sémiologie des crises 43
2.2. Examens électroencéphalographiques (eeg critique et intercritique) 44
2.3. Imagerie cérébrale 44
3. Epilepsie pharmacorésistante 44
4. Neuropathologie 45
4.1. Sclérose de l'hippocampe 45
4.2. Dommages dans les autres structures mésiotemporales 46
5. Traitement 46
5.1. Traitement pharmacologique 46
5.1.1. Principaux mécanismes d'action (dupont et al., 2002) 47
5.1.2. Antiépileptiques dans le cadre d'épilepsie pharmacorésistante 51
5.2. Traitement chirurgicale 51
5.3. Stimulation du nerf vague 52
5.4. Gamma knife (radiothérapie) 52
5.5. Régime cétogène : 52
chapitre ii : le systeme nerveux autonome et régulation du système cardiovasculaire 54
i. Système cardiovasculaire: 55
1. Le cœur et le potentiel d'action : 55
1.1. Le système spécialisé d'excitation : 58
1.2. L'ecg : 60
2. Le système vasculaire : 61
ii. Le système nerveux (sn) : 62
iii. Le système nerveux autonome (sna) : 63
1. Origines du sna 65
1.1. Le système nerveux sympathique (sns) : 65
1.2. Le système nerveux parasympathique : 65
1. Les médiateurs chimiques du sna : 67
1.1. Acétylcholine 67
1.1.1. Les récepteurs cholinergiques 68
1.1.2. Les récepteurs nicotiniques 69
1.1.3. Les récepteurs muscariniques 69
1.2. Adrénaline 70
1.2.1. La sécrétion de l'adrénaline 70
1.2.2. Récepteurs adrénergiques 71

2. Hypothalamus 74
3. Cortex cérébral 75
1. Effets de la stimulation parasympathique (pσ) 76
2. Effets de la stimulation sympathique (σ) 76
3. Régulation de la fréquence cardiaque 77
3.1. Le contrôle accélérateur sympathique 77
3.2. Le contrôle cardio-modérateur parasympathique 77
4. Régulation de la pression artérielle 78
4.1. La régulation de la pression artérielle à court terme 78
4.1.1. Action des barorécepteurs en orthostatisme 78
4.1.2. Les chémorécepteurs 79
4.2. Régulation de la pression sanguine artérielle à moyen terme 79
4.2.1. Mise en jeu du système rénine - angiotensine - aldostérone 79
4.2.2. Action de l'endothéline et le monoxyde d'azote (no) 81
4.3. La régulation de la pression sanguine artérielle à long terme 81
chapitre iii : l'epilepsie et la dysregulation du systeme cardiovasculaire autonome 82
i. Epilepsie et dysrégulation du système cardiovasculaire autonome 83
1. Dysfonctionnement du système nerveux autonome en période de crises 83
2. Variation de la fréquence cardiaque en période inter-critique 84
ii. Mort subite inattendue et inexpliquée en épilepsie (sudep ou msie) 85
1. Définition 85
2. Epidémiologie 85
3. Facteurs de risque de sudep 86
chapitre iv: exploration du systeme nerveux autonome 88
i. Techniques d'exploration du système nerveux autonome 89
1. La microneurographie 89
2. Scintigraphie myocardique à la métaiodobenzylguanidine-iode 123 (mibg) 90
1. Les tests cardio-vasculaires d'exploration du sna (utilisés dans notre étude) 90
1.1. La contraction isométrique de l'avant-bras (hand grip) 90
1.2. Hyperventilation 91
1.3. La manoeuvre de respiration ample dirigée (test deep breathing) 91
1.4. Le stress mental 92
1.5. Le test d'orthostatisme (tilt-test) 93
1.5.1. L'orthostatisme passif (table basculante ou tilt-test) 93

1.5.2. L'orthostatisme actif (stand up) 94
1.6. La manoeuvre de valsalva 95
2. Dosages biochimiques et hormonaux (dosage des catécholamines) 96
3. Tests pharmacologiques cardio-vasculaires 97
3.1. Le test de la phényléphrine 97
3.2. Le test à la nitroglycérine 97
3.3. Test à la yohimbine 97
3.4. Test à la clonidine : 98
1. Test à l'eau 98
2. Test au froid (cold pressor test) : 98
3. Stimulation du sinus carotidien 98
chapitre v objectifs scientifiques 99
1. Equipement de laboratoire d'exploration du sna : 101
2. Equipement de service de neurophysiologie clinique : 102
1. Etude 1: syndrome de tachycardie orthostatique posturale chez des patients atteints d'épilepsie du lobe temporal. 103
1.1. Critères de sélection : 104
2. Etude 2: la lateralisation hemispherique cerebrale associee a la sclerose hippocampique peut affecter les fonctions autonomes cardiovasculaires dans l'epilepsie du lobe temporal. 106
2.1. Critères d'inclusion : 106
2.2. Critères d'exclusion : 107
3. Etude 3 : les fonctions autonomiques cardiovasculaires alterees dans l'epilepsie du lobe temporal refractaire et bien controlee en periode intercritique 108
3.1. Critères de sélection : 109
resultats 112
discussion 123
conclusion générale & 131
perspectives 131
annexes 134
references 138
bibliographiques 138
production scientifique 160

Liste des figures

Figure 1 : Arbre décisionnel de diagnostic d'épilepsie, d'après Annegers 2004 29

Figure 2 : Classification operationnelle basique des crises épileptiques. D'après la Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Epilepsia, 2017. 31

Figure 3 : Classification operationnelle étendue des crises épileptiques. D'après la Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Epilepsia, 2017. 32

Figure 4 : Description anatomique et localisation des structures cérébrales du lobe temporal chez l'homme. (http://www.physiology.wisc.edu/neuro524/learningI02/slide12.JPG). 35

Figure 5 : Dessin réalisé par Ramon y Cajal illustrant l'organisation anatomique des différentes couches cellulaires de l'hippocampe et de le leurs connexions (adapté d'après une illustration de Ramon y Cajal, 1901). 36

Figure 6 : Dessin d'une coupe horizontale montrant les interconnexions hippocampe-subiculum-cortex entorhinal. La voie perforante (pp), issue des couches II et III du cortex entorhinal, passe par le subiculum (SUB). Les axones des neurones de la couche II se projettent majoritairementau niveau de la couche moléculaire externe du gyrus denté (DG), tandis que les axones des neurones de la couche III se projettent majoritairement au niveau du *stratumlacunosum-moleculare* de CA1 et de la couche moléculaire externe du subiculum. *(modifié d'après Lorente de Nó, 1934).* 37

Figure 7 : Dessin schématique d'une coupe transversale du cortex entorhinal desouris montrant les types cellulaires des différentes couches corticales (modifié d'après Lorente de Nó, 1934). 38

Figure 8 : Représentation schématique de la boucle entorhino-hippocampique (Germroth et al., 1989). 39

Figure 9 : Schéma des afférences et efférences au niveau des différentes couches du cortex entorhinal. (d'après : The Human Entorhinal Cortex, Mikkonen M., 1999 :www.uku.fi/neuro/50the.htm) 40

Figure 10 : Schéma illustrant les connexions entre l'hippocampe, le gyrus parahippocampique et l'amygdale chez le rat. Les différences dans l'épaisseur des traits sont utilisées uniquement par souci de lisibilité. La boucle entorhino-hippocampique est symbolisée en traits gras (Pitkanen et al.,2000) 41

Figure 11 : Date de découverte des médicaments antiépileptiques (D'après Arziman oglou et al., 2010)..... 47
Figure 12 : Les sites d'action des MAEs (Epilepsies Collection Abrégés) (Thomas et al., 2000)..... 48
Figure 13 : Représentation schématique du système cardiovasculaire. 55
Figure 14 : Représentation simplifiée de la structure anatomique du cœur (S. Jacopin, "Anatomie du coeur." 2006). 56
Figure 15 : Illustration du potentiel d'action. 57
Figure 16 : Système spécialisé de conduction (Madhero88 (2010), 'Electrical conduction system of the heart', https://commons. 102 wikimedia.org/wiki/File:Conductionsystemoftheheart.png)..... 59
Figure 17 : ECG Représentation graphique des forces électromotrices générées parl'activité cardiaque par rapport au temps. 60
Figure 18 : Représentation simultanée d'un ECG et d'un potentiel d'action. 61
Figure 19 : Place du SNA dans le système nerveux..... 62
Figure 20 : Organisation du système nerveux sympathique et parasympathique (Despas, 2010)..... 64
Figure 21 : Schéma anatomique général des deux branches du SNA (Marieb,1999 66
Figure 22 : Mécanismes de production et d'action de l'acétylcholine (BRUGERE et al., 1999)..... 68
Figure 23 : Répartitions des récepteurs cholinergiques sympathiques et parasympathiques (Marieb and Hoehn, 2007). 69
Figure 24 : Effets des récepteurs cholinergiques en fonction des organes cibles (Brunton et al., 2008)..... 70
Figure 25 : Production, sécrétion et mode d'action de la (nor) adrénaline (Lacroix, 2006). .. 71
Figure 26 : Exemple de neurotransmission, la neurotransmission adrénergique (Brugere et al., 1999)..... 72
Figure 27 : Centres de régulation du système nerveux autonome (Marieb and Hoehn, 2007). 74
Figure 28 : Innervation autonome du système cardiovasculaire. 76
Figure 29 : Voies de fonctionnement de l'arc baroréflexe (Souza Neto et al., 2003)..... 79
Figure 30 : Régulation à moyen terme de la pression artérielle sanguine. 80
Figure 31 : Efficacité des différents mécanismes impliqués dans le contrôle de la pression artérielle sanguine (Souza Neto et al., 2003). 81

Figure 32 : Implantation des microélectrodes lors d'un enregistrement de l'activité orthosympathique par microneurographie. 89
Figure 33 : Test de Hand Grip, le patient exerce une pression isométrique sur un dynamomètre. 91
Figure 34 : Test de DB en phase d'inspiration profonde (a) puis d'expiration profonde (b). 92
Figure 35 : Tilt-test : inclinaison du lit du patient à 80° et mesure de la FC et de la PA durant 10 minutes. 94
Figure 36 : Dynamap, mesure de la PA, PAM, FC. 102
Figure 37 : Electrocardiographe (ECG). 102
Figure 38 : Tracé EEG 103
Figure 39 : Monitoring vidéo-EEG 103
Figure 40 : Prévalence des patients en fonction du degré de la variabilité de la FC (ΔFC) chez les patients atteints d'ELT et chez les sujets témoins durant le test orthostatique (OT). Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SE. Test t de Student. 114
Figure 41 : Comparaison des valeurs de la FC à l'état de base entre les deux groupes de patients (ELT avec SH gauche et ELT avec SH droite). 116
Figure 42 : Réponse vagale obtenue au test de la respiration profonde ou Deep Breathing (XDB), dans les deux groupes de patients (ELT avec SH gauche et ELT avec SH droite)... 116
Figure 43 : Réponse sympathique périphérique alpha évaluée par le test de contraction isométrique ou (Hand Grip) dans l'ELT associée à une SH gauche comparée au groupe d'ELT avec une SH droite. 117
Figure 44 : Réponse sympathique périphérique bêta obtenue au test orthostatique (OT) chez les deux groupes d'ELT. 118
Figure 45 : Evaluation de l'activité sympathique centrale alpha obtenue au test de stress mental, dans l'ELT avec SH gauche et droite. 118
Figure 46 : Réponse sympathique centrale bêta évaluée par le test de stress mental, chez les deux groupes d'ELT. 119
Figure 47 : Evaluation et comparaison des réponses de la FC et de la PA entre les patients souffrant d'ELT et le groupe contrôle. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type ; * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$. 121
Figure 48 : Réponses de la FC et de la PA chez les ELT réfractaires comparées à celles des ELT bien contrôlés. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type ; * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$. 122

Figure 49 : Variation de la fréquence cardiaque de la position couchée à la position debout pendant le test orthostatique chez les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal réfractaire et bien contrôlée. 125

Liste des tableaux

Tableau 1 : Données démographiques des ELT et des sujets témoins. 104

Tableau 2 : Caractérisation clinique des patients atteints d'épilepsie du lobe temporal. 105

Tableau 3 : Données démographiques et paramètres autonomiques cardiovasculaires à l'état de base chez trente patients atteints d'ELT associée à la sclérose hippocampique. 107

Tableau 4 : Données démographiques des ELT et des sujets témoins. 108

Tableau 5 : Variabilité de la FC perortho et orthostqtique (ΔFC) chez des patients souffrant d'ELT comparés aux sujets sains durant le test orthostatique. 113

Tableau 6 : Comparaison des réponses de la FC et de la PA chez les patients atteints d'ELT et le groupe contrôle. 120

Tableau 7 : Comparaison des réponses de la FC et de la PA entre les ELT réfractaires et les ELT bien contrôlés. 122

RESUME

EXPLORATION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME DANS L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL AU MAROC
" CONTRIBUTION CLINIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE DU SUDEP "

Auteur : Rokia GHCHIME

La mort subite du patient épileptique (SUDEP) est définie comme le décès brutal d'un patient épileptique, sans cause apparente et sans état de mal épileptique. Ce drame est encore mal connu et suscite l'intérêt des chercheurs et des médecins spécialistes des maladies neurologiques, particulièrement de l'épilepsie. Les études mettent en avant différents facteurs impliqués dans la SUDEP. Selon les auteurs, le cerveau, le système cardiovasculaire ou le système respiratoire peuvent être mis en cause.
Il est bien connu que l'épilepsie du lobe temporal (ELT) est liée aux dysfonctionnements du système nerveux autonome (SNA). Les crises de l'épilepsie peuvent altérer la fonction des différents systèmes tels que les voies respiratoires, gastro-intestinales, urogénitales et cardio-vasculaires.

Les fonctions cardiovasculaires autonomiques sont principalement régies par des régions relevant des structures corticales, du mésencéphale, et du tronc cérébral (D. F. Cechetto et al., 1990 ; D. F. Cechetto et al.,2000). La zone corticale vitale est le cortex insulaire pliant dans le lobe temporal interne qui est souvent dysfonctionnel dans l'ELT.

Les lésions du cortex insulaire sont généralement associées à des anomalies de la variabilité de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle (PA), ainsi qu'avec l'arythmie cardiaque. En outre, dans des modèles animaux, les structures mésiotemporales ont été démontrées à être impliquées dans l'épilèptogenèse et le contrôle autonome (S. M. Oppenheimer et al., 1991). Par ailleurs, plusieurs études indiquent également que le cortex insulaire et le lobe temporal sont puissants dans le contrôle de la fonction cardiovasculaire chez les humains (S.M. Oppenheimer et al., 1992; S. M. Oppenheimer et al., 1991; M. A. Epstein et al., 1992; C. Baumgartner et al., 2001).

Les différentes techniques d'exploration du SNA, notamment les techniques d'exploration cardiovasculaires (Hand grip, respiration profonde, hyperventilation, stress mental et orthostatisme), restent un atout majeur dans le diagnostic précoce de la dysautonomie dans l'ELT, afin d'améliorer les connaissances sur certains facteurs de risque favorisant la SUDEP et sur les mécanismes physiopathologiques impliqués.

Notre étude avait pour objectif d'évaluer les réflexes autonomiques cardiovasculaires intercritiques chez des patients souffrant d'ELT réfractaire et bien contrôlée comparés à des sujets normaux, ainsi il a été montré, une activité vagale qui est trés élevée et une réponse sympathique centrale et péripherique alpha et beta qui est suprimée chez les ELT comparés à

celles des sujets normaux. Ces dysfonctionements autonomiques semblent être plus évidentes dans l'ELT réfractaire.

De même, durant notre étude, on a pu demontrer qu'il existe une certaine spécialisation hémisphèrique dans l'épilepsie du lobe temporal, et ce, sur la base de l'évaluation des réponses autonomiques cardiovasculaires, qui pourraient nous fournir des données sur la latéralization et la localisation du foyer de début de crises épileptogènes. Les centres hémisphèriques sont impliqués dans le contrôle du système nérveux autonome présentant des activités de modulation cardiovasculaire distinctes.

Ainsi il a été permis de constater que l'hémisphère cérébral droit module principalement l'activité sympathique, tandis que l'hémisphère cérébral gauche module principalement la réponse parasympathique, qui est médiée, successivement, par une tachycardie et excessive bradycardie. Ces deux facteurs pourraient être impliqués en tant que mécanisme de la mort subite inattendue chez les patients épileptiques (MSIE).

Par ailleurs, nous avons pu déterminer pour la premiere fois la prévalence du syndrome de la tachycardie orthostatique posturale (POTS) qui a été trés significativement plus élevée chez des patients souffrant d'epilepsie du lobe temporal comparée aux sujets témoins. Cela pourrait être considéré comme l'un des facteurs de risque de la mort subite et inexpliquée (SUDEP). Ainsi la reconnaissance de tel syndrome chez les patients épileptiques est une étape cruciale pour offrir le traitement approprié et prévenir la SUDEP.

Mots-clés : épilepsie du lobe temporal; SUDEP; système nerveux autonome dysfonctionnel; dysautonomie ; syndrome de tachycardie orthostatique posturale.

ABSTRACT

EXPLORATION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN THE TEMPORAL LOBE EPILEPSY REFRACTORY AND WELL CONTROLED IN MOROCCO '' CLINICAL AND PHYSIOPATHOLOGICAL CONTRIBUTION OF SUDEP ''

Author : Rokia GHCHIME

The sudden death of patients with epilepsy (SUDEP) is defined as the sudden death of an epileptic patient without apparent cause and without status epilepticus. This drama is still poorly known and attracted the interest of researchers and specialists in neurological diseases, especially of epilepsy. The previous studies highlight the different factors involved in SUDEP. According to the authors, brain, cardiovascular system or respiratory system can be questioned.

It is well known that temporal lobe epilepsy (TLE) is linked to dysfunctional autonomic nervous system (ANS). Seizures epilepsy can alter the function of various systems such as the respiratory, gastrointestinal, urogenital and cardiovascular.

Autonomic cardiovascular functions are mainly regulated by the regions covered by cortical structures, midbrain and brainstem areas (D. Cechetto F. et al., 1990; D. Cechetto F. et al., 2000). The vital cortical area is the insular cortex folding in the medial temporal lobe which is often dysfunctional in the ELT.

The lesions in the insular cortex are generally associated with abnormalities of the variability of the heart rate (HR) and blood pressure (BP) and with cardiac arrhythmias. Furthermore, in animal models, mesiotemporal structures have been demonstrated to be involved in epileptogenesis and autonomic control (S. Oppenheimer et al., 1991). Moreover, several studies also indicate that the insular cortex and temporal lobe are powerful in controlling cardiovascular function in humans (SM Oppenheimer et al., 1992; SM Oppenheimer et al., 1991; MA Epstein et al. 1992; C. Baumgartner et al, 2001).

The various techniques of exploration of the SNA, including cardiovascular exploration techniques (Hand grip, deep breathing, mental stress and orthostatic) remain a major asset in the early diagnosis of dysautonomia in ELT, to improve knowledge about risk factors and on the pathophysiological mechanisms involved in SUDEP.

Our study was aimed to assess the interictal cardiovascular autonomic reflexes in refractory and well-controlled TLE compared to control subjects, thus, it was shown that the vagal activity is very elevated and the central and peripheral alpha and beta sympathetic tones were suppressed in TLE compared with group of control. In addition, these autonomic dysregulations seems to be more evident in the refractory TLE.

In addition, during our working thesis it was revealed that there is some specialization hemispherical in temporal lobe epilepsy, and on the basis of cardiovascular autonomic responses, which could provide data on lateralization and locating area of onset of epileptic seizures. The hemispherical centers are involved in the control of the autonomic nervous system with distinctive modulation cardiovascular activities.

Thus, we have shown that the cerebral right hemisphere mainly modulate the sympathetic activity, while the left cerebral hemisphere primarily modulate the parasympathetic tone, which is mediated tachycardia and excessive bradycardia. These two factors might be involved as sudden unexpected mechanism of death in patients with epilepsy (SUDEP).

Furthermore, we have determined for the first time the prevalence of postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), which was very significantly higher in patients with epilepsy of the temporal lobe compared with controls. This could be considered as one of the risk factors for sudden and unexplained death (SUDEP). Thus the recognition of such a syndrome in patients with epilepsy is a crucial step in providing the appropriate treatment and consequently preventing SUDEP.

Keywords : temporal lobe epilepsy; SUDEP; dysfunctional autonomic nervous system ; dysautonomia ; postural orthostatic tachycardia syndrome.

ملخص

استكشاف الجهاز العصبي المستقل في مرض صرع الفص الصدغي في المغرب

"مساهمة سريرية وفسيولوجية لكشف أسباب اللموت المفاجئ عند مريض الصرع"

رقية غشيم

يمكن تعريف الموت المفاجئ لمريض الصرع (SUDEP) ، مع عدم وجود سبب واضح وليس الصرع كحالة لا تزال غير معروفة جيدا وتثير اهتمام الباحثين والأطباء المتخصصين في الأمراض العصبية ، خاصة تسلط الدراسات الضوء على العوامل المختلفة المشاركة في الصرع SUDEP، يمكن أن يتأثر الدماغ ، ونظام القلب والأوعية الدموية أو الجهاز التنفسي.

من المعروف أن الصرع الفص الصدغي (TLE) أن له علاقة باختلالات الجهاز العصبي اللاإرادي (ANS)، وقد تؤدي نوبات الصرع إلى تغيير وظيفة الأنظمة المختلفة مثل الجهاز التنفسي والجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي والجهاز القلبي الوعائي.

حيث يتم التحكم في وظائف القلب والأوعية الدموية بشكل مستقل من قبل المناطق الجذعية القشرية ، الدماغ المتوسط ، والدماغ، حيث أن المنطقة القشرية الحيوية هي القشرة اللاعزالية القابلة للطي في الفص الصدغي(TLE) الداخلي والتي غالبا ما تكون مختلة في(.ELT)

عادة ما ترتبط آفات القشرة الجدعية مع عدم انتظام في معدل ضربات القلب (HR) وضغط الدم (BP) ، وكذلك مع عدم انتظام ضربات القلب. علاوة على ذلك فالنماذج الحيوانية ، يتم إثبات أن البنى في الدماغ المتوسط للدماء متورطة في تفاقم الصرع والتحكم اللاإرادي، حيث تشير العديد من الدراسات إلى أن القشرة الانعزالية والفص الصدغي هي قوية من خلال السيطرة على وظيفة القلب والأوعية الدموية عند البشر .

من بين التقنيات المختلفة العتمدة لاستكشاف الجهاز العصبي اللاإرادي (ANS) ، (تجربة قبضة اليد، التنفس العميق، وفرط التنفس، والإجهاد الذهني وانتصاب الجسد) لا تزال تشكل مكسبا كبيرا في التشخيص المبكر للخلل في الجهاز العصبي اللاارادي لدى مرضى الفص الصدغي (ELT) ، وذلك لتحسين ومعرفة بعض عوامل الخطر لتوضيح الآليات الفيزيولوجية المرضية المسببة ل (SUDEP) .

تهدف دراستنا لتقييم استجابات اللاإرادية للقلب والأوعية الدموية لمرضى الصرع والفص الصدغي وكذلك مقارنتها مع الأشخاص العاديين، التي يتم تثبيتها مقارنة مع الاستجابات براسمبتيك حيث أنها متدنية جدا عمد مرضى الصرع مقارنة مع الاستجابة عند الأشخاص العاديين.

وبالمثل ، خلال دراستنا ، تمكنا من إبراز اختلافات في تخصصات نصف الدماغ الايسر والأيمن في صرع الفص الصدغي، استنادا إلى تقييم الاستجابات اللاإرادية القلبية ، والتي يمكن أن تزودنا ببيانات عن حول أماكن بداية اندلاع النوبات الصرعية. المراكز النصفية للدماغ تشارك في التحكم في الجهاز العصبي اللاإرادي مع تعديل ضربات القلب والأوعية الدموية بطريقة مختلفة.

وهكذا تم العثور على أن النصف المخي الأيمن للدماغ ينظم بشكل رئيسي النشاط السمبتيكي ، في حين أن النصف المخي الأيسر للدماغ ينظم بشكل رئيسي الاستجابة بارا السمبتاوي ، والتي يتم توسطها ، على التوالي ، عن طريق تسريع القلب وبطء القلب المفرط. هذان العاملان يمكن أن يكونا مشاركين كآلية لموت مفاجئ غير متوقع لدى مرضى الصرع (SUDEP).

بالإضافة إلى ذلك ، تمكنا من تحديد لأول مرة مدى انتشار صاندروم ارتفاع دقات القلب عند وضعية الوقوف (POTS) ، والتي كانت مرتفعة بشكل ملحوظ الذين المرضى الذين يعانون من الصرع الفص الصدغي مقارنة مع الأشخاص العاديين. ويمكن اعتبار هذا واحدا من عوامل الخطر للموت المفاجئ وغير المبرر (SUDEP). وبالتالي فإن التعرف على الصاندروم لدى مرضى الصرع هو خطوة حاسمة في توفير العلاج المناسب ومنع (SUDEP.)

كلمات البحث : الموت المفاجئ لمريض الصرع ; الجهاز العصبي اللاإرادي ; مرض صرع الفص الصدغي; تقييم الاستجابات اللاإرادية القلبية.

Liste des abreviations

Ach : Acétylcholine
AChE : Acétylcholinestérase
ADH : Anti diuretic hormone
AED : Antiepileptic drug
AngI : Angiotensine I
AngII :Angiotensine II
ANF : Atrial Natriuretic Factor
ANS : Activité nerveuse sympathique
ATP : Adenosine triphosphate
AMPc : Adenosine monophosphate cyclique
ASSA : Acide succinyl-semi-aldehyde
AVC : Accident vasculaire cerebral
ATL : Lobectomietemporale antérieure
BZD: Benzodiazépines
CBZ : Carbamazepine
CHU : Centre hospitalier universitaire
DB : Deep-breathing
DD : Decubitus dorsal
ECG : Electrocardiographie
EEG : Electroencéphalographie
ETH: Ethosuximide
ETM : Epilepsie temporomésiale
FC: fréquence cardiaque
FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
MSIE : Mort subite et inexpliquée
MTLE : Epilepsie mésio-temporale
NA : Noradrenaline
NAV: Noeud auriculo-ventriculaire
NO : Monoxyde d'azote
OMS : Organisation mondiale de la santé
OXC : Oxcarbazepine
PA : Pression artérielle
PAS : Pression sanguine artérielle
PAF:Hypotension orthostatique idiopathique
PMA : Puissance Maximale Aérobie
PET: Tomographie par emission de positons
PMR : Primidone
PRA : Période réfractaire absolue
PRR : Période réfractaire relative
Q0 : Débit cardiaque
Rp: Résistances périphériques
RR interval : R-peak-to-R-peak interval
SAH : Amygdalohippocampectomie sélective
SCV: Système Cardiovasculaire
SN : Système Nerveux
SNS : Système Nerveux Sympathique
SNP : Système Nerveux Parasympathique
SRAA : Système rénine - angiotensine Ŕ aldostérone

GH :Growth hormone
GD :Gyrus denté
G : Protéine G annexée aux récepteurs metabotropiques
GABA-T: GABA transaminase
GAD : Glutamate-decarboxylase
GLU: Glutamate
GBP : Gabapentine
GK : Gamma knife
HAV : Hyperactivité vagale
HAS: Hyperactivité sympathique
HG : Hand-grip
HTA : Hypertension artérielle
HO : Hypotension orthostatique
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LMT : lamotrigine
LICE : Ligue internationale contre l'épilepsie
LGM : Losigamone
LDLcholestérol : Mauvais cholestérol
MAEs: Médicaments antiépiléptiques
MAO : Monoamine-oxydase
SH : Sclérose hyppocampique
SUB : Subiculum
SPECT: Tomographie par émission monophotonique
SH : Sclérose hippocampique
SNV : Stimulation du nerf vague
SUDEP : Sudden Unexpected Death in Epilepsy
SNA: Systeme nerveux autonome
SNC : Systeme Nervous Centrale
TDM:Tomodensitométrie
TEMP : Tomographie d'émission monophotonique
TEP : Tomographie d'émission de positons
TGB : Tiagabine
TPM : Topiramate
VES : Volume d'éjection systolique
VGB : Vigabatrin
VPA : Valproate
ZE : Zone épileptigène
MIBG : Métaiodobenzylguanidine-iode 123

INTRODUCTION GENERALE

L'épilepsie du lobe temporal est généralement associée à des changements dans les fonctions du système nerveux autonome (SNA) telles que l'apnée, l'hyperventilation, des changements de la pression artérielle (PA) et de la fréquence cardiaque (FC), aussi bien que, les arythmies cardiaques, mais jusqu' à l'heure actuelle, les altérations intercritiques du système autonome cardiovasculaire et d'autres systèmes de régulation autonome sont peu décrites (Isojarvi JIT et al., 1998 ; Tomson T. Ericson M et al., 1998 ; Kilvilinen R et al.,1990).

Dans l'épilepsie du lobe temporal (TLE), divers symptômes liés à l'épilepsie et au dysfonctionnement du système nerveux autonome sont reliés les uns aux autres. La stimulation électrique des structures limbiques du lobe temporal, notament l'amygdale, est connu pour causer des altérations dans le système de régulation autonome cardiovasculaire, ainsi que la dilatation des pupilles et l'activation de l'excrétion des glandes salivaires (Wannamaker BB, 1985; Schraeder PL et al., 1985).

D'autre part, l'augmentation de l'activité du SNA (par exemple, en conséquence des expériences émotionnelles), peut décharger des crises d'épilepsie ou d'augmenter leur fréquence (Wannamaker BB, 1985). De plus, le dysfonctionnement du SNA à long terme peut se manifester sous forme d'un dysfonctionement sexuel ou cardiovasculaire, en particulier chez les patients atteints d'ELT (Wannamaker BB, 1985).

La mortalité chez les patients atteints d'épilepsie est en moyenne 2-3 fois supérieure à celle de la population générale. Ceci est en partie causé par les décès survenus en association avec des crises d'épilepsie, des suicides et des accidents, mais 10-15% des décès semblent être survenues subitement et de manière inattendue (MSIE, mort soudaine et inattendue d'épilepsie). Les patients connaissant une MSIE sont assez jeunes, l'âge moyen étant de 30à 32 ans (Schraeder PL, et al. 1989 ; Tennis P, et al., 1995 ; Nashef L, et al., 1998).

Il a été suggéré que la MSIE (SUDEP) peut être causée par un dysfonctionnement du SNA cardiovasculaire, ce qui expose le patient à des arythmies, arrêt sinusal, et œdème pulmonaire neurogène (Schraeder PL, et al., 1989; Tennis P,et al.,1995). Ces symptômes peuvent être causés par une hyperactivité du système nerveux sympathique, bien que le système parasympathique soit également connu pour contribuer à divers symptômes de dysautonomies cardiovasculaires (Wannamaker BB, 1985).

Il est aussi suggéré que, en plus de l'épilepsie elle-même, les effets des antiépileptiques (DEA), notamment la carbamazépine (CBZ), qui altère le contrôle autonome cardiovasculaire, néanmoins, il a été toujours difficile de distinguer entre les effets de l'épilepsie elle-même de ceux des antiépileptiques (Tomson T, et al., 1989; Devinsky O, et al., 1994).Comme les dysautonomies cardiovasculaires peuvent être liées directement à des lésions ou à des dysfonctionnements au niveau du système nerveux central (Korpelainen JT, et al.,1994; Appenzeller O,et al.,1971; Orskov L,et al., 1987 ; Turkka JT, et al.,1987).

Dans cette thèse, on a étudié un certain nombre d'aspects de la fonction autonome en periodes inetrcritiques, pour élucider la nature et l'ampleur des perturbations causées par l'épilepsie.
Les objectifs assignés aux travaux de cette thése sont comme suit :

1. Evaluer les facteurs possibles pouvant être impliqués dans la fonction autonome cardiovasculaire en période intercritique dans l'épilepsie du lobe temporal, et avec une attention particulière à la sclérose hippocampique ;
2. Evaluer le rôle de la latéralisation cérébrale dans les réponses autonomiques cardiovasculaires ;
3. Déterminer la prévalence de l'intolérance orthostatique, en particulier le syndrome de la tachycardie orthostatique posturale (POTS) chez des ELT par rapport au groupe contrôle ;
4. Evaluer les réponses de la FC et de la PA à des stimuli standardisés de réactivité cardiovasculaire autonome chez des patients atteints d'ELT et chez des sujets témoins en bonne santé ;
5. Evaluer l'effet de la sévérité de la maladie sur le système cardiovasculaire autonome en comparant les réponses de la FC et de la PA entre les deux groupes de patients : ELT pharmacorésistants et ELT bien contrôlées.

Ce travail s'articule en cinq chapitres :

Le premier chapitre permet de rappeler la caractérisation de l'épilepsie du lobe temporale, l'anatomie du lobe temporal, la pharmacoréstistance ainsi que la prise en charge de l'ELT.

Le chapitre II concerne l'organisation anatomique du système nerveux autonomique, sa physiologie, ses centres de régulation y compris le système cardiovasculaire.

Le troisième chapitre porte sur l'association entre l'épilepsie et les dysrégulations du système cardiovasculaire autonome et les facteurs de risque de la mort subit inexpliquée dans l'épilepsie (SUDEP).

Le chapitre VI présente les différentes méthodes d'exploration du SNA, issues de la littérature, par ailleurs, il a été procédé à côté des autres méthodes directes et indirectes d'exploration du SNA de décrire en détail les différents tests de réactivité cardiovasculaire utilisés lors de cette étude.

Le chapitre V nous ramène au cœur du problème considéré et représentant la partie expérimentale, s'intéressera respectivement aux parties Matériels et Méthodes, Résultats et Discussion.

Enfin, la conclusion de ce mémoire permet de résumer et de discuter de l'ensemble des travaux effectués. Des éléments de perspectives sont également proposés afin de poursuivre et compléter ce travail de thèse.

CHAPITRE I :

L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL (ELT)

I. Les grandes dates de l'histoire de l'épilepsie

Le terme *épilepsie* apparaît dans la langue française en 1503, il est formé à partir du latin *epilepsia* qui dérive du verbe grec « επιλαμβανειν » que l'on peut traduire par saisir, attaquer par surprise.

Le premier document traitant de l'épilepsie est une tablette babylonienne datant de 2000 avant J.C. Cette dernière 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. Cependant, Hippocrate affirme, dès 400 avant J.-C., que *le mal sacré* est une maladie causée par un dérèglement cérébral et non le courroux des Dieux, il recommandait des traitements en affirmant que si le mal devenait chronique, il était incurable. L'idée de l'épilepsie comme maladie neurologique n'a commencé à prendre racine qu'aux XVIIIe et XIXe siècles de notre ère. Dans tout cet intervalle, ce sont des conceptions surnaturelles qui ont prévalu, l'épilepsie étant souvent assimilée à une possession démoniaque jusqu'au XVe siècle. Au XIXe siècle, des progrès importants sont réalisés dans la terminologie, la neuropathologie et le traitement des épilepsies. Ainsi, en 1815, Esquirol distingue le *Grand Mal* du *Petit Mal.* La sclérose hippocampique est décrite pour la première fois par Bouchet et Cazauvielh en 1825, puis par Sommer en 1880 (Sommer, 1880).

En1857, Locock établit l'efficacité des bromures comme premier traitement médical de l'épilepsie. La première intervention neuro-chirurgicale curatrice chez un patient présentant des crises partielles est pratiquée par Horsley en 1886 (Horsley, 1886).

Les origines des conceptions modernes de la pathophysiologie de l'épilepsie remontent également au XIXe siècle, avec les travaux du neurologue londonien 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 (Jackson, 1873). C'est en 1920 que le psychiatre Hans Berger a découvert l'électroencéphalographie (EEG), qui a permis l'enregistrement du premier signal d'activité cérébrale (Berger, 1929).

A partir de 1938, Penfield et Jasper posent les fondements de la chirurgie de l'épilepsie. Leur oeuvre se prolonge par les travaux de Bancaud et Talairach qui conçoivent une méthode pionnière dans l'exploration stéréotaxique des épilepsies (Bancaud et al., 1970).

A la même époque, des progrès nosographiques vont permettre l'adoption d'un langage commun par les épileptologues du monde entier. En effet, les recherches de Gastaut conduisent à la première classification internationale des crises épileptiques (Gastaut, 1970), révisée en 1981. Puis, la classification internationale des syndromes épileptiques a été adoptée en 1989.

Elle se constitue de deux axes : l'axe symptomatologique qui différencie les crises généralisées des crises focales (ou partielles), et l'axe étiopathologique qui distingue les épilepsies idiopathiques, symptomatiques et cryptogéniques. Cette classification est actuellement en cours de révision ; les bases de la future classification syndromique ont été posées (Engel et al., 2006b).

Au cours de ces dernières décennies, la compréhension et le traitement de l'épilepsie ont aussi été améliorés grâce au 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.
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.

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 inexistants, 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 (OMS, 1997).

II. Epilepsies : Généralités

1. Epilepsie en quelques chiffres

Plusieurs études ont montré que la prévalence de la maladie épileptique est stable de par le monde et se situe entre 0,5 et 0,8% de la population (Jallon et al., 2003; Sander et Shorvon, 1996).

Au minimum, un sujet sur 200 souffre d'une épilepsie active, mais un sujet sur 20 peut présenter une crise épileptique unique à un moment donné de sa vie (Sander et Shorvon, 1996). L'incidence des patients porteurs d'une épilepsie active est d'environ 50 pour 100 000 habitants et par an (Bell et Sander, 2002 ; Sander, 2003).

En ce qui concerne la mortalité, les sujets épileptiques ont deux à trois fois plus de chances de mourir prématurément (Bell, 2001). En effet, la mort peut résulter d'une pathologie neurologique sous-jacente (tumeur, infection, etc.) ou d'une crise survenant dans des conditions dangereuses (noyade, conduite automobile, etc.). Les épileptiques sont aussi plus à risque dela mort subite inexpliquée (SUDEP) (arrêt respiratoire, dysfonctionnement cardiaque) et à un taux de suicide plus élevé (Sander, 2004). Une étude cohorte réalisée sur des patients épileptiques dont 30 % sont morts sur une période de 8 ans montre que 23 % sont morts par accident, 16 % par une crise prolongée (état de mal épileptique) et 14 % par suicide (Fukuchi et al.,2002).

En outre, dans la vie quotidienne, les patients peuvent souffrir de limitations dans leurs fonctions physiques et mentales, de problèmes d'emploi et de relation interpersonnelles altérées aussi bien dans le cadre professionnel que privé (Buelow, 2001; Cramer, 1999). Du fait de la chronicité de la pathologie, des déficits cognitifs et des impacts sociaux associés, de ce fait, l'épilepsie est considérée comme une pathologie qui réduit la qualité de vie du patient et représente un cout élevé en termes de santé publique (Beghi et al., 2004 ; Leonardi and Ustun, 2002). Concernant le pronostic, les données démographiques ont montré que dans 20 à 30% des cas, les traitements médicamenteux ne permettent pas un contrôle complet des crises épileptiques (Annegers et al., 1979).

Dans le monde, environ 5% de la population connaîtra une crise au cours de sa vie et on estime 50 millions (http://www.who.int) le nombre de personnes souffrant d'épilepsie sur le globe, dont 40 millions sont dans les pays en développement.

Au Maroc il y a plus de 300.000 épileptiques. Dans les pays en développement trois épileptiques sur quatre ne sont pas traités du tout, le nombre des épileptiques est cinq fois plus supérieur à ce qu'il est dans les pays développés et la grande majorité des patients ne sont pas soignés.

2. Définition

L'épilepsie est une des affections neurologiques chroniques les plus fréquentes. Elle se définit par la récurrence des crises épileptiques spontanées ; la crise épileptique étant la conséquence d'une décharge paroxystique, excessive, hypersynchrone et auto-entretenue d'une population plus ou moins étendue deneurones.

Dans les crises généralisées, la décharge paroxystique est d'embléepropagée aux deux hémisphères et touche donc simultanément l'ensemble du cortexcérébral. Dans les crises focales, la décharge paroxystique intéresse initialement un secteur limité de structures corticales : la zone épileptogène.

Les crises d'épilepsie peuvent affecter diverses fonctions comme les activités autonome, sensorielle et motrice, qui sont caractérisées par diverses manifestations cliniques telles que la diminution de la conscience, des phénomènes sensorielles anormales, l'augmentation de l'activité autonome et des mouvements involontaires (Fisher et al. 2005).

3. Mécanismes généraux des crises

Le déclenchement d'une crise d'épilepsie est dû à l'activation d'un réseau de neurones cérébraux devenus hyperexcitables, c'est-à-dire des cellules nerveuses responsables de la conduction de l'influx nerveux qui pour différentes raisons vont devenir moins fatigables et présenter une activité soutenue. Ces neurones vont générer une activité électrique simultanée qualifiée d'hypersynchrone.

Cette perturbation initiale généralement d'apparition brutale va, soit se limiter à une région, ou à un foyer localisé dans un seul hémisphère cérébral définissant les crises partielles ou focales, ou bien s'étendre d'emblée aux deux hémisphères cérébraux, de manière symétrique ou non, définissant les crises généralisées.

Il existe une grande variété de manifestations possibles en fonction de la localisation initiale, des réseaux neuronaux et des différentes structures cérébrales corticales ou sous-corticales impliquées définissant l'étendue de l'embrasement paroxystique.

4. Diagnostic de l'épilepsie

Le diagnostic de l'épilepsie ou de la crise d'épilepsie isolée est généralement réalisé par un neurologue ou un épileptologue. 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 des examens complémentaires (figure 1). .

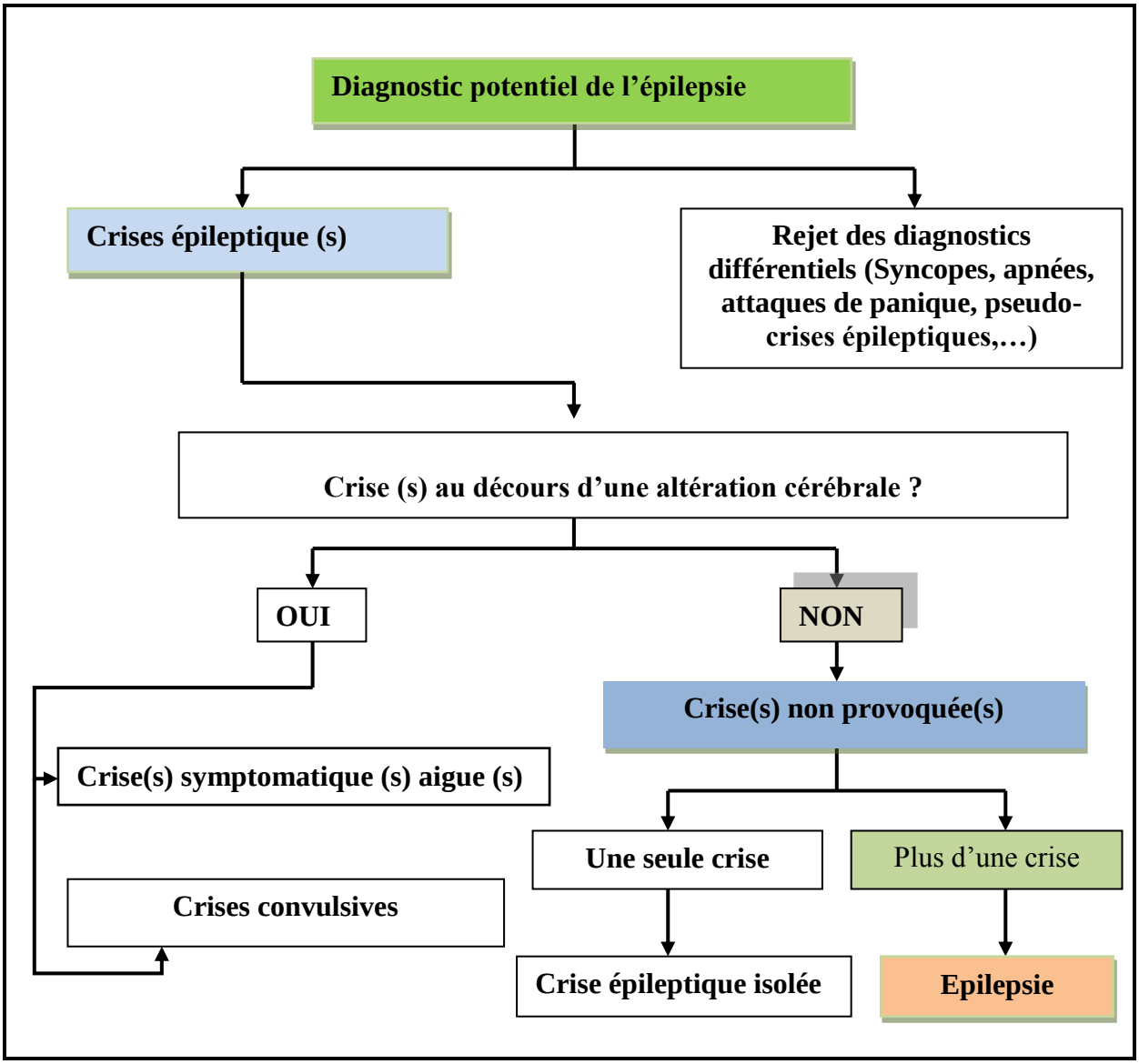


Figure 1 : Arbre décisionnel de diagnostic d'épilepsie, d'après Annegers 2004

.

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, narcolepsie, 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, Annegers 2004, Beghi 2008).

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 la récurrence dans le temps de cescrises.

5. Etiologie

En général, presque toutes les pathologies cérébrales peuvent être associées à l'épilepsie. Chez l'adulte la cause de l'épilepsie demeure inconnue dans la majorité des cas (Beghi 2004).

Parmi les causes les plus fréquentes de l'épilepsie, citons par exemple : les maladies cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens, les hémorragies intracrâniennes, les tumeurs cérébrales et les maladies neurodégénératives. (Sander et al., 1990, Forsgren et al., 1996, Olafsson et al., 1996, et Oun et al., 2003).

Parmi les étiologies courantes chez l'enfant, on cite à titre d'exemple : les défauts métaboliques, les malformations congénitales, les infections et les maladies génétiques (Beghi 2004).

6. Classifications

6.1. Classifications des crises épileptiques (Fisher RS et al., 2017)

La ligue internationale contre l'épilepsie (LICE) a publié, en 2017, une nouvelle classification des crises épileptiques et des épilepsies, largement basée sur la classification existante formulée en 1981. Elle apporte les dimensions étiologiques et de comorbidités en s'appuyant sur les avancées scientifiques majeures de ces dernières années, notamment en imagerie et en génétique, sur la clinique et sur l'électrophysiologie. Elle se veut plus accessible en supprimant les termes ambigus, ainsi qu'opérationnelle et pratique, facilement applicable quelles que soient les ressources médicales. Cette classification révisée tente de couvrir le développement de l'épilepsie dans divers environnements mondiaux.

Cela suppose que le clinicien a déjà posé un diagnostic définitif de crise d'épilepsie et n'est pas censé être un algorithme de diagnostic permettant de distinguer les événements épileptiques des événements non épileptiques. Dans la mesure du possible, le diagnostic doit prendre en compte le ou les types de crises, le type d'épilepsie et le syndrome d'épilepsie, ainsi que la cause spécifique à l'origine du problème. Les crises peuvent être divisées en celles avec début focal, début généralisé et début inconnu. Certaines crises focales peuvent se

propager rapidement pour produire une crise tonico-clonique, connue auparavant sous le nom de crise «grand mal» ou convulsion.

Les types d'épilepsie peuvent être focaux, généralisés ou les deux. Dans certaines circonstances, cela ne sera pas clair («inconnu»). De nombreux syndromes incluent plus d'un type de crise (figure 2).

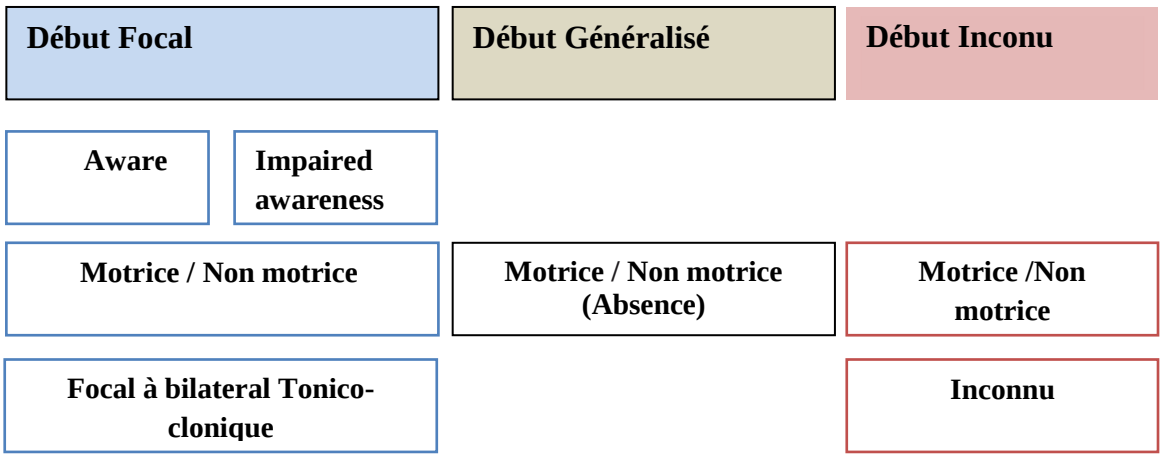


Figure 2 : Classification operationnelle basique des crises épileptiques. D'après la Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Epilepsia, 2017.

- ✓ **Crises généralisées**

Dans ces cas, l'activité électrique anormale (à en juger par le comportement ou l'EEG) semble provenir simultanément des deux côtés du cerveau et se propager rapidement via des réseaux neuronaux. La plupart des gens reconnaîtront une crise généralisée tonico-clonique (crise convulsive) comme un signe typique d'épilepsie. Cependant, il existe une gamme d'autres crises généralisées (figure.3).

Il s'agit notamment des absences, lorsque la personne concernée, généralement un enfant ou un adolescent, perd conscience pendant quelques secondes, ce qui entraîne un regard vide. Cela peut s'accompagner de signes plus subtils, tels que le scintillement des paupières et les mouvements de la bouche. Les secousses myocloniques sont également des types de crises généralisées et se produisent lorsqu'il ya une contraction rapide et soudaine d'un groupe de muscles.

Ils peuvent toucher la tête, les bras, les jambes ou tout le corps et peuvent être unilatéraux ou bilatéraux. La personne touchée peut laisser tomber ou renverser des objets et, si les secousses sont graves ou surviennent chez un jeune enfant, elles peuvent tomber. Étant donné que le réflexe peut durer moins d'une seconde, il n'y a pas de perte de conscience manifeste.

Parmi les autres types de crises généralisées moins courantes, on peut citer les crises atoniques (perte de tonus musculaire) et toniques (augmentation plus prolongée des contractions musculaires), qui peuvent également entraîner des chutes ou des attaques par chute et des spasmes épileptiques.

Début Focal		**Début Généralisé**	**Début Inconu**
Aware	**Impaired awareness**		**Inconu**
Motrice • Automatisme • Atonique • Clonique • Spasme épileptique • Hyperkinetique • Myoclonique • Tonique **Non motrice** • Végetative • Arrêt comportemental • Cognitive • Emotionnel • Sensoriel		**Motrice** • Tonico-clonique • Clonique • Tonique • Myoclonique-toniquo-clonique • Myoconique-atonique • Atonique • Spasme épileptique **Non motrice (absence)** • Typique • Atypique • Myoclonique • Myoclonies des paupieres	**Motrice** • Tonico-clonique • Spasme épileptique **Non motrice** • Arrêt comportemental
Focal à bilateral Tonico-clonique			

Figure 3 : Classification operationnelle étendue des crises épileptiques. D'après la Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Epilepsia, 2017.

✓ **Crises focales**

Dans ces cas, l'activité électrique anormale prend naissance d'un côté du cerveau, bien que dans certaines situations, elle puisse se propager de l'autre côté plus tard au cours de la crise. Les crises focales peuvent présenter une gamme de symptômes, en fonction du site d'origine des décharges électriques anormales ainsi que de l'étendue et de la vitesse de leur propagation dans le cerveau.

- ✓ **Crises focales et généralisées**

Le groupe suivant est constitué de personnes ayant des crises à la fois focales et généralisées. L'EEG-vidéo peut être utile pour définir cette catégorie. Dans les épilepsies graves de la petite enfance et de l'enfance, l'EEG est souvent nettement anormal. Il existe souvent des preuves de plus d'un type de crise.

- ✓ **Inconnu**

Parfois, le médecin ne peut pas être certain que l'épilepsie est focale ou généralisée. Ceci est plus fréquent lorsque l'accès aux études EEG sur vidéo et à l'imagerie cérébrale moderne, telle que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), est limité.

La conscience peut être présente, réduite ou absente. Parfois, il y a une secousse d'un bras et / ou d'une jambe. Les spasmes épileptiques peuvent également avoir une origine focale. L'activité électrique anormale peut passer rapidement d'une crise focale à une crise tonico-clonique, touchant les deux côtés (bilatérale), connue sous le nom de crise bilatérale tonico-clonique.

L'EEG peut suggérer une région du cerveau à l'origine de la crise et l'imagerie cérébrale peut démontrer une cause structurelle des crises, telle que des cicatrices, une anomalie anatomique du développement (malformation du cerveau), un abcès, un accident vasculaire cérébral ou une tumeur. Chez environ un tiers des personnes ayant des crises focales, l'imagerie cérébrale sera considérée comme normale.

6.2 Classification des syndromes épileptiques (Fisher RS et al., 2017)

Le troisième niveau de diagnostic, dans la mesure du possible, est l'identification d'un syndrome d'épilepsie. Cela inclut un ensemble de caractéristiques, y compris les types de crises, les modifications EEG, les anomalies d'imagerie cérébrale et les analyses génétiques qui s'ajoutent à un motif reconnaissable.

Différents syndromes peuvent survenir à différents âges de la vie et un diagnostic précis fournit souvent des informations utiles sur les résultats probables. Certains syndromes sont associés à d'autres symptômes, tels que des problèmes intellectuels et psychiatriques, qui peuvent jouer un rôle important dans le tableau clinique global.

La reconnaissance d'un syndrome peut aider à déterminer la cause, le traitement et l'issue de l'épilepsie. Les nouveaux syndromes d'épilepsie sont décrits assez souvent dans la littérature émergente, et il n'existe actuellement aucune liste «officielle» ILAE de tous les syndromes.

Parmi les épilepsies généralisées, il existe un groupe bien connu de syndromes d'épilepsie courants: épilepsie d'absence chez l'enfant, épilepsie d'absence juvénile, épilepsie myoclonique juvénile et crises épileptiques tonico-cloniques généralisées. On les appelait auparavant «épilepsies généralisées idiopathiques», ce qui signifie que la cause exacte est inconnue, mais les preuves sont fortement en faveur d'une base génétique. Moins fréquemment, ils peuvent avoir une composante héréditaire évidente, c'est-à-dire courir dans des familles. Dans la nouvelle classification, elles peuvent être appelées «épilepsies génétiques généralisées» ou «épilepsies généralisées idiopathiques», selon que le clinicien trouve le terme «génétique» acceptable pour son patient et sa famille.

Un autre groupe de syndromes focaux d'épilepsie qui surviennent dans l'enfance évoluent spontanément. Le diagnostic est souvent posé par la présence de pointes dans un motif particulier sur l'EEG qui sont liées à un dysfonctionnement électrique dans une partie particulière du cerveau. Ces conditions peuvent être sensibles au traitement et se limiter d'elles-mêmes, et touchent généralement les lobes temporaux, frontaux ou occipitaux du cerveau. La reconnaissance d'un syndrome particulier peut fournir des informations importantes sur la meilleure approche de gestion et peut éclairer le résultat probable à long terme.

III. Epilepsie du lobe temporal (ELT)

1. Anatomie du lobe temporal (Carpenter, 1993 ; Paxinos, 1995)

Le lobe temporal est situé dans la partie inférieure du cerveau sous les lobes frontal et pariétal et est limité par la scissure de Sylvius (Figure 4). Le lobe temporal inclut le cortex temporal, constitué de 5 gyri (Gyrus supérieur, médian, inférieur, fusiforme et parahippocampique) et contient également des structures sous-corticales telles que l'hippocampe et l'amygdale.

Dans le cadre de l'épilepsie du lobe temporal, nous nous intéresserons plus particulièrement à la partie mésiale du lobe temporal qui comprend le gyrus parahippocampique, le subiculum, l'hippocampe et l'amygdale. L'ensemble de ces structures a un rôle particulièrement important dans les processus mnésiques en particulier la mémoire déclarative (Squire et al., 2004).

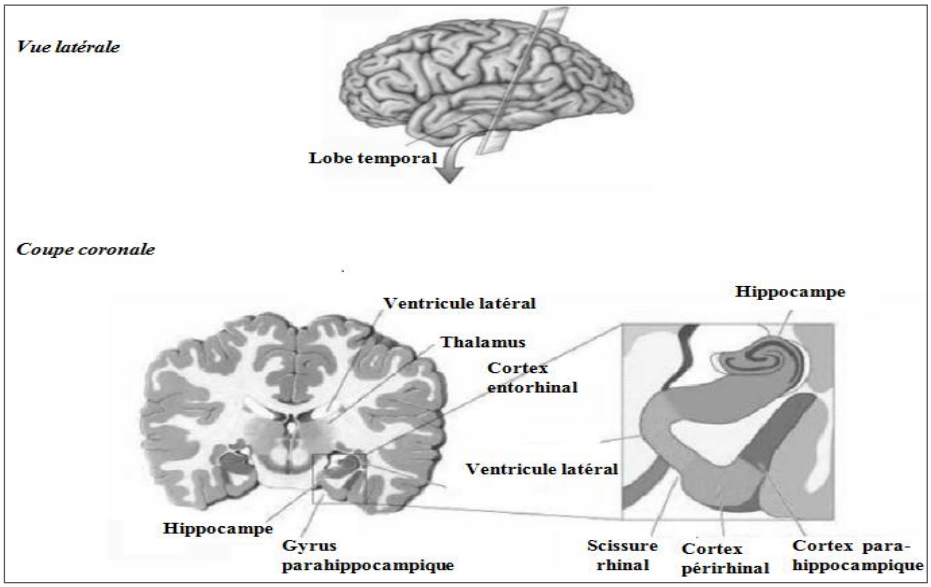


Figure 4 : Description anatomique et localisation des structures cérébrales du lobe temporal chez l'homme. (http://www.physiology.wisc.edu/neuro524/learningI02/slide12.JPG).

1.1. Hippocampe

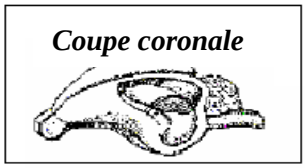
L'hippocampe est une structure bilatérale et symétrique faisant partie du système limbique. C'est une structure corticale ancienne (archicortex) enroulée sur elle-même et occupant la face mésiale du lobe temporal. L'organisation anatomique et fonctionnelle de cette structure diffère peu en fonction des espèces de mammifères et la terminologie utilisée est la même chez l'homme et le rongeur. L'hippocampe est subdivisé en deux parties : le gyrus denté (Shukla) et la Corne d'Ammon (CA) (figure 5).

1.1.1. Gyrus denté (GD)

Le gyrus denté est subdivisé en trois couches :

- La couche moléculaire, adjacente à la fissure hippocampique, est la couche la plus externe du GD, elle est peu dense en cellules et contient essentiellement des interneurones GABA-ergiques qui innervent la couche granulaire ;
- La couche granulaire est constituée de neurones granulaires glutamatergiques organisés encouche dense présentant des corps cellulaires elliptiques et dont les axones se projettent vers les cellules moussues du hile du GD et les cellules pyramidales de l'aire CA3 ;

- Le hile ou couche polymorphe contient principalement les cellules moussues, de grosses cellules multipolaires glutamatergiques, et de nombreux types d'interneurones.



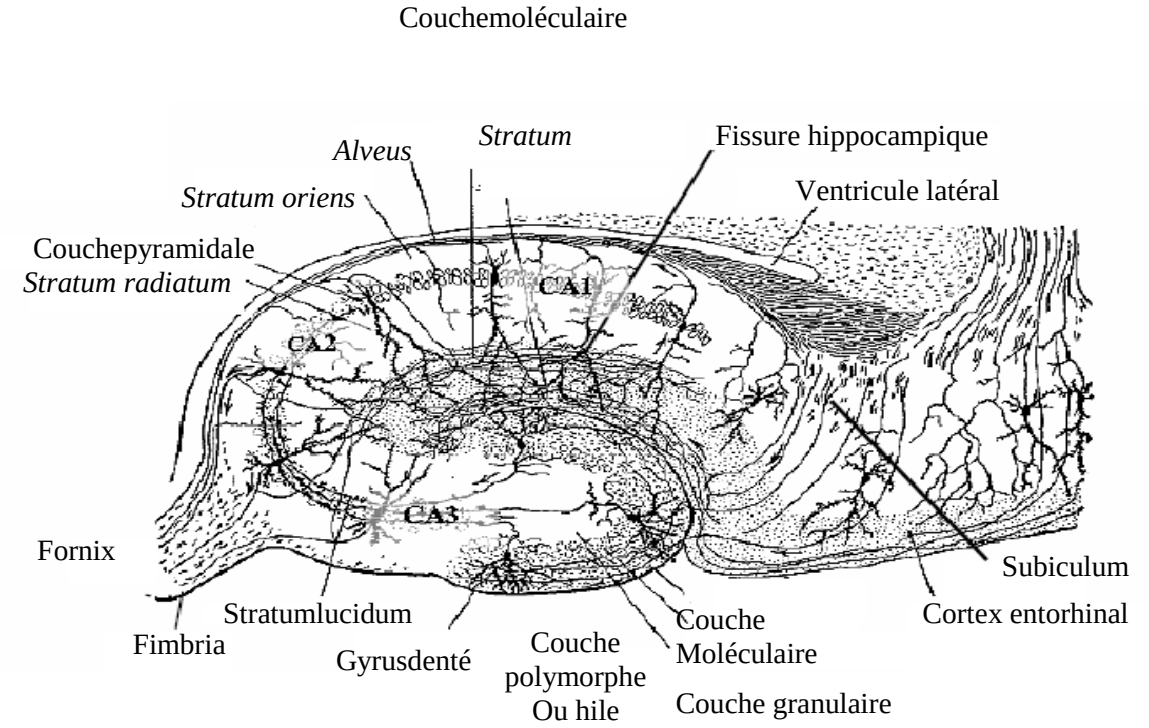


Figure 5 : Dessin réalisé par Ramon y Cajal illustrant l'organisation anatomique des différentes couches cellulaires de l'hippocampe et de le leurs connexions (adapté d'après une illustration de Ramon y Cajal, 1901).

1.1.2. La Corne d'Ammon

La Corne d'Ammon est divisée en trois régions, CA1, CA2 et CA3, en fonction de la morphologie des cellules pyramidales qui les composent (Lorente de No, 1934). L'aire CA3 débute à la sortie du hile du gyrus denté suivie de l'aire CA2, moins étendue et constituée de cellules pyramidales plus grosses et enfin de l'aire CA1 qui se termine au début du subiculum.

La Corne d'Ammon est divisée en plusieurs couches :

- Le *stratum pyramidal* qui contient les cellules pyramidales ;
- Le *stratum oriens* est une couche peu dense en cellules constituée principalement des dendrites basales et des axones des cellules pyramidales, qui formeront ensuite l'alveus, ainsi que des cellules non pyramidales GABAergiques ;

- Le *stratum radiatum* qui contient les dendrites apicales des cellules pyramidales et des cellules GABAergiques ;
- Le *stratum lacunosum moleculare* contient la partie distale des dendrites apicales des cellules pyramidales et reçoit les projections de la voie perforante ;
- Le *stratum lucidum* est une couche particulière présente uniquement sur la face interne de l'aire CA3. Cette couche est constituée des fibres moussues provenant de la couche granulaire du gyrus denté.

1.2. Complexe subiculaire

Le complexe subiculaire est constitué du subiculum, du présubiculum et du parasubiculum. Le subiculum est l'une des principales voies de sortie de l'hippocampe, il commence là où s'arrête l'aire CA1 (figure 6). Il est considéré comme un cortex de transition entre allocortex et mésocortex mais on peut cependant définir trois couches : la couche moléculaire, la couche pyramidale et la couche polymorphe. Le subiculum innerve les structures sous-corticales antérieures (septum, thalamus, hypothalamus) via la fimbria et le fornix, et les couches profondes du cortex entorhinal via le fornix ou le présubiculum et le parasubiculum.

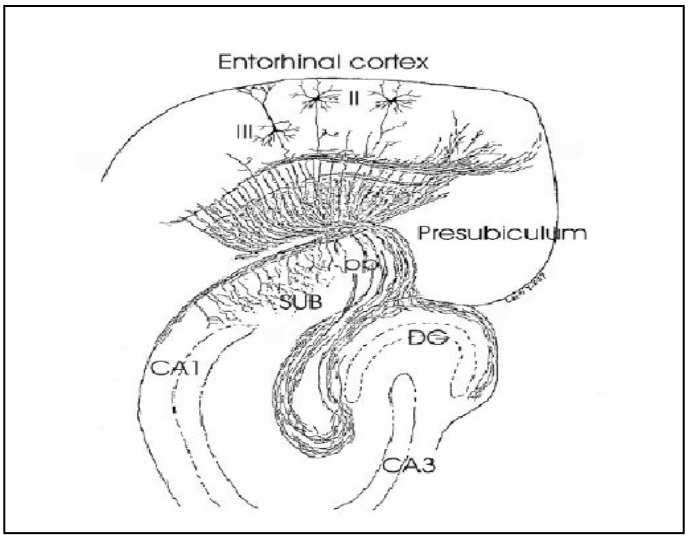


Figure 6 : Dessin d'une coupe horizontale montrant les interconnexions hippocampe-subiculum-cortex entorhinal. La voie perforante (pp), issue des couches II et III du cortex entorhinal, passe par le subiculum (SUB). Les axones des neurones de la couche II se projettent majoritairementau niveau de la couche moléculaire externe du gyrus denté (DG), tandis que les axones des neurones de la couche III se projettent majoritairement au niveau du *stratumlacunosum-moleculare* de CA1 et de la couche moléculaire externe du subiculum. *(modifié d'après Lorente de Nó, 1934).*

Dans la continuité du subiculum, on trouve le présubiculum organisé en 5 couches, les couches I et IV sont dépourvues de cellules. La couche III est constituée de cellules

pyramidales, la couche II de cellules étoilées et la couche V contient les deux types de cellules.

Les principales afférences extrahippocampiques du présubiculum proviennent du cortex rétrosplénial, du septum, du raphé, du locus coeruleus et du thalamus. Le présubiculum se projette principalement vers le cortex entorhinal et le parasubiculum.

Le parasubiculum n'est pas clairement délimité par rapport au cortex qui l'entoure (présubiculum et cortex entorhinal) et son organisation ressemble à celle du subiculum. Il se projette principalement vers le subiculum et le cortex entorhinal et ses afférences principales proviennent de l'hippocampe.

1.3. Le cortex entorhinal

1.3.1. Organisation en couches

Le cortex entorhinal fait partie du gyrus parahippocampique. C'est un isocortex organisé ensix couches dont les couches II, III, V et VI sont des couches cellulaires, les couches I et IV étant plexiformes. La couche IV peut également être appelée *lamina dissecans* (Ramon y Cajal, 1911) (figure 7).

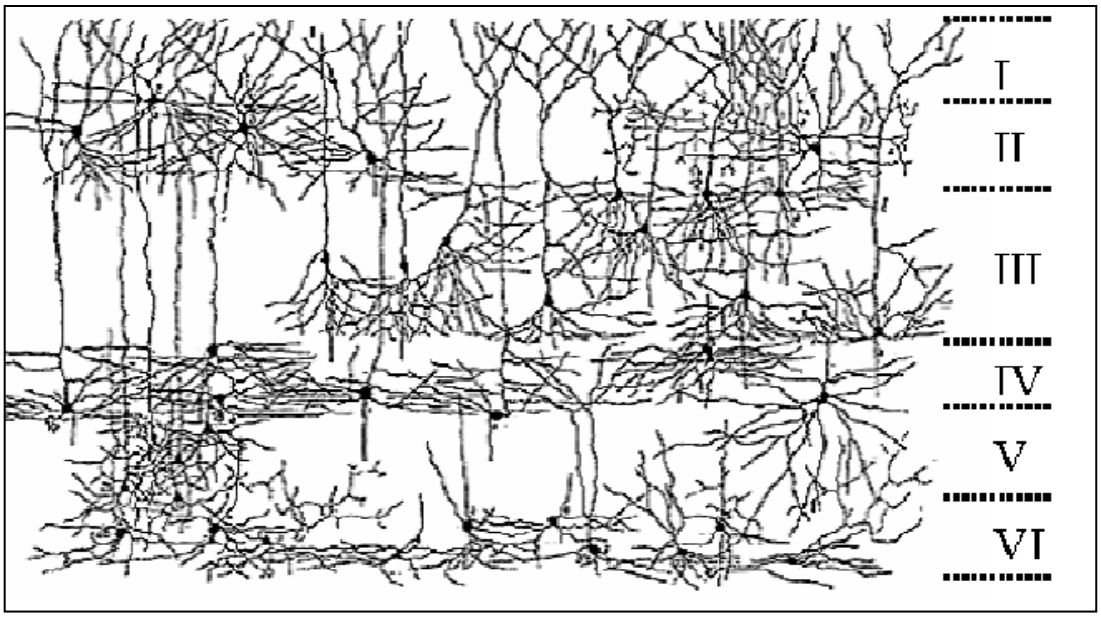


Figure 7 : Dessin schématique d'une coupe transversale du cortex entorhinal desouris montrant les types cellulaires des différentes couches corticales (modifié d'après Lorente de Nó, 1934).

La couche I contient peu de neurones, majoritairement de type GABAergique localisés enpériphérie de la couche II, et elle est riche en fibres transversales.

Les cellules principales de la couche II sont des cellules étoilées glutamatergiques qui représentent la source principale des fibres formant la voie perforante.

La couche III est une couche cellulaire hétérogène contenant une majorité de cellules pyramidales se projetant vers CA1 et le subiculum. Certaines cellules étoilées, multipolaires, fusiformes ou horizontales contenues dans cette couche contribuent également à la voie perforante.

La couche V est divisée en deux sous-groupes : la couche Va, constituée de bandes de larges cellules pyramidales dont les dendrites apicales atteignent les couches I/II, et la couche Vb qui comme la couche VI est constituée de petites cellules pyramidales et de cellules polymorphes.

1.3.2. Boucle entorhino-hippocampique

Le cortex entorhinal assure la majeure partie des afférences de l'hippocampe via la voie perforante (figure 8). Celle-ci est constituée principalement par les axones des cellules principales glutamatergiques des couches II et III du cortex entorhinal. Néanmoins, certaines études démontrent également que certaines cellules GABAergiques des couches II et III participent également à cette voie (Germroth et al., 1989).

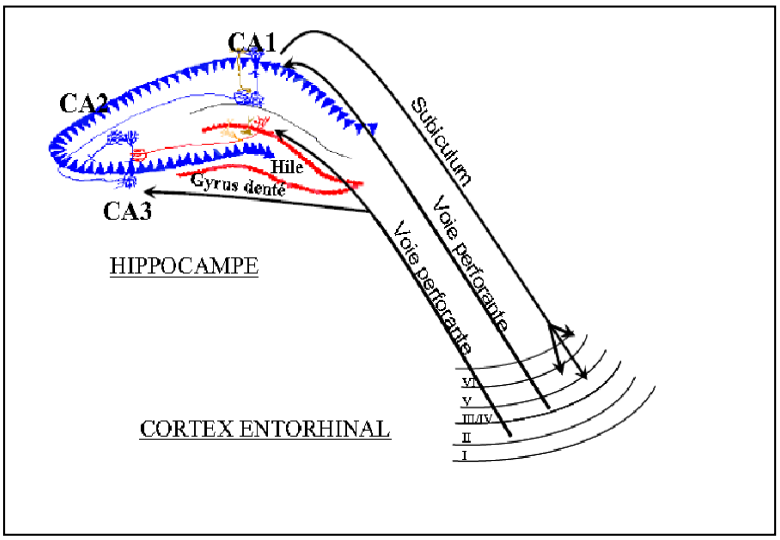


Figure 8 : Représentation schématique de la boucle entorhino-hippocampique (Germroth et al., 1989).

La projection de la voie perforante vers le gyrus denté fait du cortex entorhinal le point de départ du circuit trisynaptique. En dehors du gyrus denté, la voie perforante innerve également l'aire CA1 et CA3 court-circuitant ainsi des relais du circuit trisynaptique. Les cellules pyramidales de l'aire CA1, dernier relai du circuit trisynaptique, se projettent en retour vers la couche V du cortex entorhinal d'où la notion de boucle entorhinohippocampique. Le subiculum pourrait également être intégré à cette boucle.

En effet, les fibres de la voie perforante traversent le subiculum pour atteindre le gyrus denté et y laissent des collatérales (Tamamaki, 1993).

1.3.3. Connexions extrahippocampiques

Le cortex entorhinal reçoit des afférences d'une variété de régions corticales (Figure 9). Ces afférences atteignent les couches superficielles et les couches profondes. Les afférences atteignant les couches superficielles proviennent en particulier des structures olfactives du télencéphale et du cortex périrhinal.

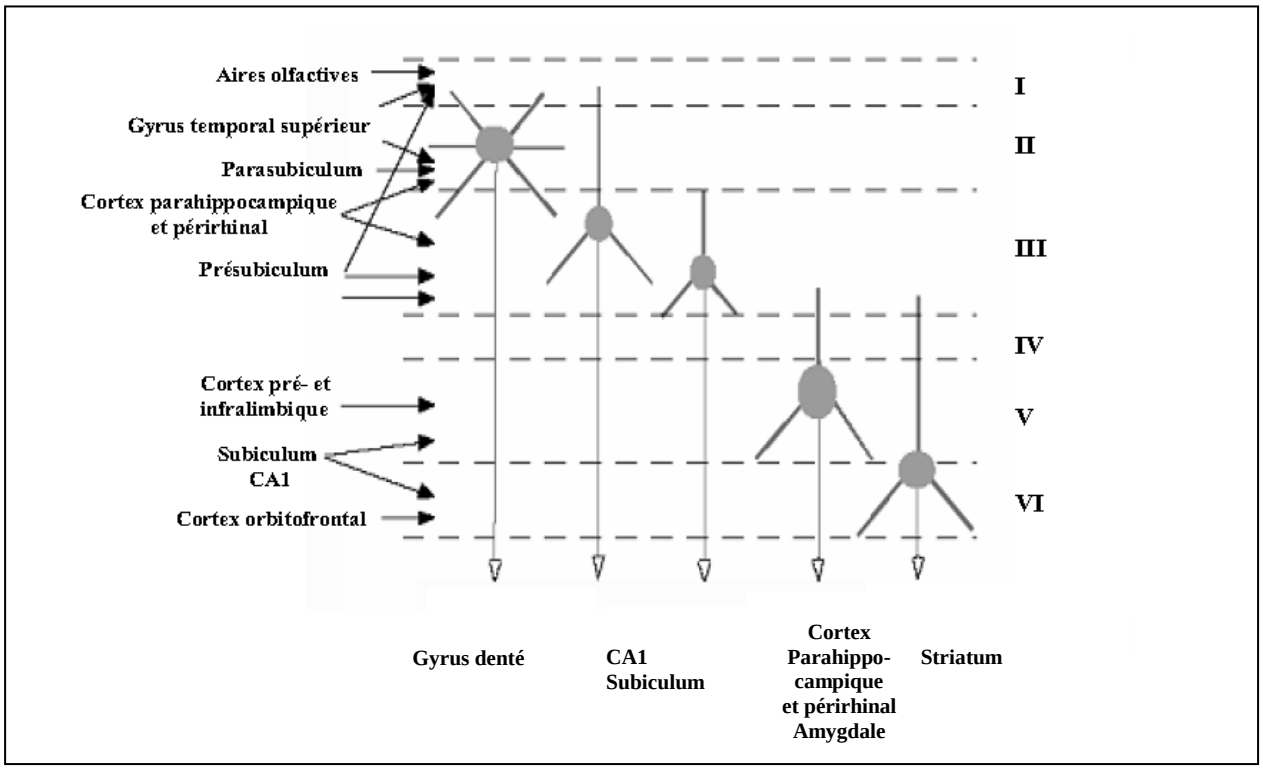


Figure 9 : Schéma des afférences et efférences au niveau des différentes couches du cortex entorhinal. (d'après : The Human Entorhinal Cortex, Mikkonen M., 1999 :www.uku.fi/neuro/50the.htm)

Les couches profondes reçoivent des afférences provenant majoritairement des cortex préfrontal, cingulaire antérieur et insulaire. Les projections du cortex entorhinal, provenant des couches II et III, atteignent le cortex périrhinal et l'aire parahippocampique ainsi que le cortex olfactif.

1.4. Connexions sous-corticales

1.4.1. Connexions avec l'amygdale

L'amygdale est une structure du lobe temporal médian divisée en plusieurs sous-parties différentes du point de vue cytoarchitectonique et des connexions. On distingue ainsi

classiquement trois groupes de noyaux, le groupe des noyaux basolatéraux, corticomédiaux, centraux, et les aires de transition (aire amygdalo-hippocampique, aire de transition corticoamygdalienne, etc.) (Pitkanen et al., 2000).

Chez le rat, contrairement au singe, l'hippocampe n'entretient pas de connexion directe avec l'amygdale, celles-ci se faisant via le subiculum ou le cortex entorhinal. Les connexions provenant du subiculum atteignent majoritairement les groupes de noyaux basolatéraux et corticomédiaux de l'amygdale. Celles provenant du cortex entorhinal contactent plutôt le groupe basolatéral (figure 10). L'ensemble des cortex du gyrus parahippocampique a également des connexions réciproques avec les noyaux amygdaliens. Parmi ces cortex, les cortex entorhinal et périrhinal reçoivent de nombreuses afférences de l'amygdale au niveau des couches superficielles et envoient en retour des projections vers cette structure au niveau de plusieurs noyaux en particulier vers ceux du groupe basolatéral.

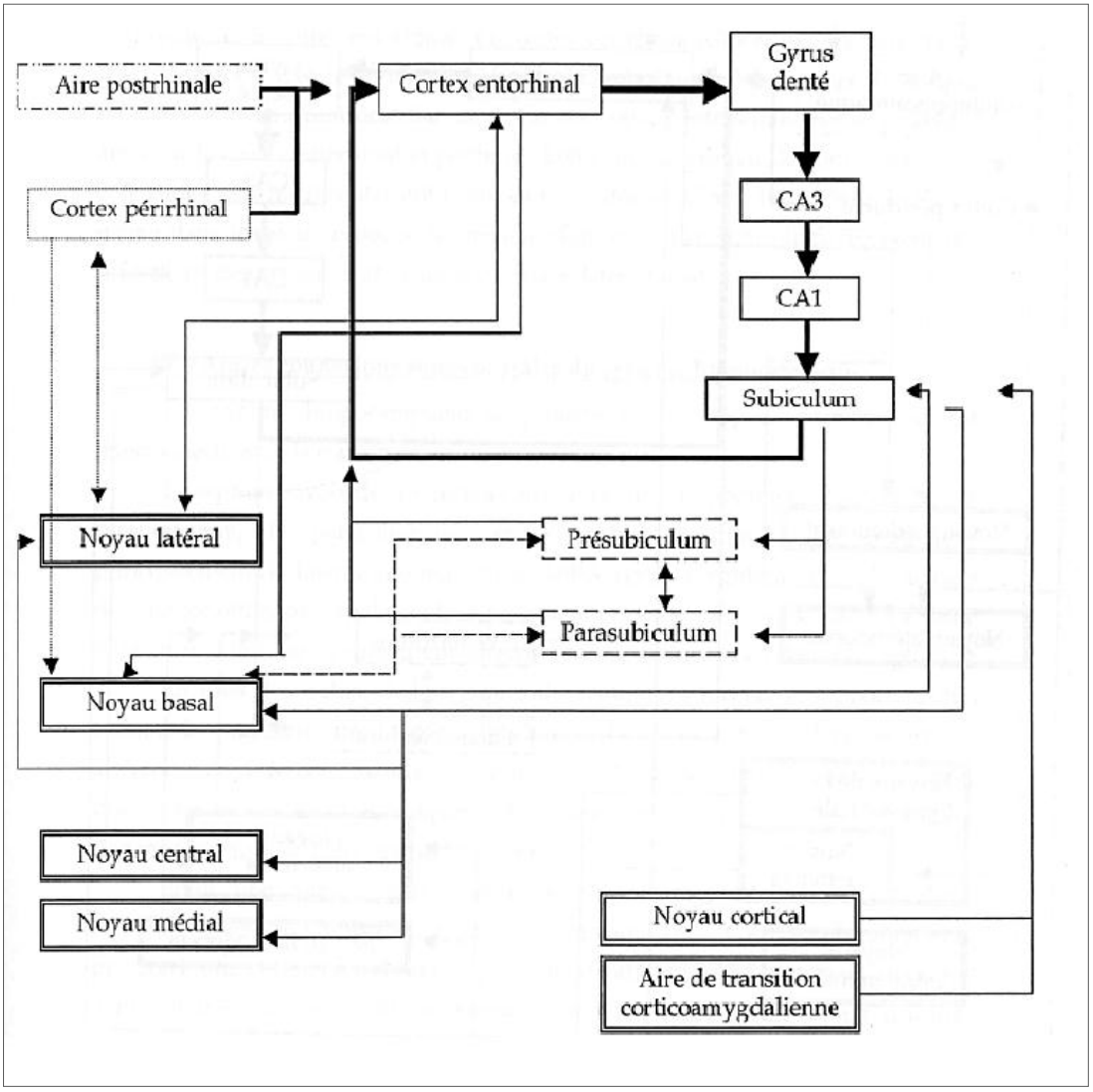


Figure 10 : Schéma illustrant les connexions entre l'hippocampe, le gyrus parahippocampique et l'amygdale chez le rat. Les différences dans l'épaisseur des traits sont utilisées uniquement par souci de lisibilité. La boucle entorhino-hippocampique est symbolisée en traits gras (Pitkanen et al.,2000) .

1.4.2. Connexions avec le thalamus

Le thalamus est une structure sous-corticale complexe qui présente de nombreuses subdivisions. On distingue ainsi plusieurs divisions en groupe de noyaux : le groupe des noyaux antérieurs, médiodorsaux, ventraux, latéraux, intralaminaires et postérieurs ainsi que le groupe des noyaux de la ligne médiane, les corps genouilléset le noyau réticulaire. L'ensemble de cette structure, est fortement interconnecté avec toutes les structures corticales. Des projections directes provenant du thalamus atteignent l'hippocampe et le subiculum sont plus particulièrement originaire des noyaux de la ligne médiane, et le noyau reuniens qui constitue le noyau le plus impliqué dans les connexions avec l'ensemble du système hippocampique.

Les cortex périrhinal et entorhinal reçoivent des projections des noyaux de la ligne médiane, du noyau centromédian et des noyaux intralaminaires, ces projections étant réciproques. D'autre part, le présubiculum et le parasubiculum reçoivent des projections des noyaux antérieurs et du noyau latérodorsal.

2. Caractéristiques de l'Epilepsie du Lobe Temporal (ELT)

Chez l'adulte l'épilepsie temporale ("Temporal lobe epilepsy"TLE) est la forme la plus fréquente (Devinsky, 2004), elle représente 25 à 30% des épilepsies et près de 80% des épilepsies de l'adulte (Médecine et Sciences, 2001). Certaines formes d'épilepsie grave du lobe temporal sont totalement résistantes au traitement pharmacologique et nécessitent des interventions chirurgicales pour éliminer la sclérose hippocampique.

Les épilepsies temporales impliquent l'hippocampe, une structure qui joue un rôle critique dans les processus de mémorisation et d'apprentissage. Les épilepsies symptomatiques peuvent être étiologiquement divisées en trois larges catégories : (1) celles qui sont associées à la sclérose hippocampique, ce qui est l'anomalie structurale la plus commune dans l'épilepsie humaine et qui caractérise l'épilepsie mésio-temporale (MTLE) (Engel et al.,1992); (2) celles qui sont associées à des lésions spécifiques telles que des tumeurs, des cicatrices, des malformations vasculaires, des kystes congénitaux, et une grande variété de dysplasies, qui sont habituellement néocorticales ; et (3) celles avec étiologie inconnue, qui sont appellées des « épilepsies partielles cryptogènes».

Les crises temporo-limbiques ont tendance à se propager lentement au lobe temporal opposé, expliquant vraisemblablement leur expression souvent latéralisée en EEG de surface (Risinger et al.,1989). Les circuits suivis par ces propagations empruntent l'une ou l'autre des trois commissures du lobe temporal (la commissure hippocampique dorsale, le corps calleux et la commissure antérieur) dont le rôle respectif reste à préciser.

Ces circuits se différencient clairement de ceux des mammifères inférieurs, du fait de l'involution considérable chez l'homme des connexions commissurales directes des amygdales et des hippocampes. Parmi ces circuits, la commissure antérieur est un faisceau important assurant le lien exclusif de la partie antérieure (paralimbique) de la face médiale des lobes temporaux: cortex périrhinal antérieur, gyrus para-hippocampique antérieur et région médio-polaire. Les propagations par cette voie au lobe homologue controlatéral peuvent être extrêmement rapides, démontrant la possibilité d'extension quasi immédiate à longue distance de l'activité épileptique d'origine temporale.

2.1. Sémiologie des crises

Les crises temporales se caractérisent par des accès prolongés durant une à deux minutes, avec ou sans altération de la conscience, fréquemment inaugurés par des signes subjectifs (aussi appelés *aura* ou *signal symptôme*). Ces signes, quasiment toujours identiques chez un même patient, annoncent le début de la crise et peuvent être un indicateur fiable du site qui est à l'origine de la décharge critique (Thomas et Arzimanoglou, 2003b).

Il peut s'agir de manifestations viscéro-sensitives ; de manifestations émotionnelles ou affectives ; de troubles perceptuels ou sensitifs. Lors d'une compromission temporo-mésiale, les crises sont inaugurées par une sensation épigastrique ascendante à laquelle fait suite un arrêt psycho-moteur avec fixité du regard et l'émergence d'activités automatiques.

Ces dernières comportent typiquement des automatismes oro-alimentaires à type de mâchonnement, puis des automatismes gestuels simples ipsilatéraux à la décharge.
La phase post-ictale se caractérise par une confusion prolongée, des troubles aphasiques lors de l'implication de l'hémisphère dominant pour le langage (Williamson et al., 1998) et une amnésie souvent complète de l'épisode (seules les manifestations subjectives inaugurales sont mémorisées). Les généralisations secondaires sont rares.

2.2. Examens électroencéphalographiques (EEG critique et intercritique)

L'EEG intercritique montre un foyer de pointes, pointes lentes ou ondes lentes temporal antérieur ou moyen unilatéral parfois intermittent. L'EEG critique, quant à lui, montre typiquement une interruption unilatérale ou bilatérale de l'activité de fond, puis une activité rapide et de bas voltage bien localisée, précédant la survenue des premiers signes cliniques. (Williamson et al., 1993).

2.3. Imagerie cérébrale

La tomographie par émission monophotonique (SPECT) intercritique révèle classiquement une hypoperfusion temporale interne s'étendant au pôle temporal et aux structures temporales externes homolatérales. Le SPECT critique met en évidence une hyperperfusion des structures temporales internes.

3. Epilepsie pharmacorésistante

Les épilepsies pharmacorésistantes représentent 20 à 30% de l'ensemble des épilepsies (Loscher et al., 2002) dont la moitié est en rapport avec une épilepsie mésio-temporale souvent associées avec une sclérose hippocampique (Regesta et al., 1999). En effet, elle s'associe dans 70% à une sclérose de l'hippocampe, qui correspond à une perte neuronale unilatérale dans le hilus du gyrus denté, CA1 et CA3, avec un bourgeonnement des fibres moussues et une gliose. Dans 50 % des cas, une dispersion des cellules granulaires est notée (Bouilleret et al. 2000). Ces individus souffrent des conséquences physiques, psychologiques et sociales de ces crises insurmontables avec un lourd fardeau de médicament et une mortalité accrue (Kwan et al., 2006). En outre, l'épilepsie réfractaire représente un drain significatif sur les ressources de la santé.

La lobectomie temporale antérieure peut supprimer la neutralisation des crises dans plus de 60% de patients présentant ce syndrome (Wiebe et al., 2001). En dépit de ceci, beaucoup de patients continuent à souffrir d'épilepsie pharmacorésistante pour plus de 20ans avant d'être référés pour la chirurgie (Trevathan et al., 2003). D'autres lésions, telles que les malformations corticales et la sclérose tubéreuse (Jarrar et al., 2004), peuvent également être favorables à une approche chirurgicale. Les techniques de la stimulation cérébrale peuvent également produire de bons résultats chez les patients présentant une épilepsie pharmacorésistante.

Au Maroc 45.000 malades sont pharmacorésistants. Le taux de mortalité est de 2 à 10 fois supérieur à celui de la population générale (ILAE, 1996). Théoriquement, on pourrait observer médicalement au moins quatre modèles de pharmacorésistance (Schmidt et al., 2005) :

- 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 répondra au traitement.

Les séries chirurgicales suggèrent que, chez certains patients atteints d'ELT, la résistance au traitement médical peut ne pas se déclarer dans les premières périodes de ce désordre neurologique (Berg et al., 2003). Des patients présentant des épilepsies symptomatiques avaient présenté uniformément un pronostic plus pauvre que ceux avec des épilepsies idiopathiques (Kwan et al.,2000). En particulier, dans quelques analyses ce problème concerne des crises liées à la sclérose hippocampique, qui ont plus de chance à être résistantes au médicaments que celles résultantes d'autres causes symptomatiques (Stephen et al., 2001).

4. Neuropathologie

4.1. Sclérose de l'hippocampe

La présence d'une sclérose de l'hippocampe chez les patients épileptiques est connue depuis 1825 (Bouchet, 1825) et le lien entre cette anomalie neuroanatomique et la pathologie a été démontré après de nombreuses études chez l'homme à l'aide des techniques variées. Par exemple, Margerison et Corsellis démontrèrent en 1966 que sur 26 patients atteints d'ELT, 22 présentaient une sclérose de l'hippocampe. Ce résultat fut confirmé par une étude sur 45 lobes temporaux réséqués chez des patients atteints d'épilepsies diverses et montrant que seules les crises ayant leur origine dans les lobes temporaux sont associées à des signes de la sclérose de l'hippocampe.

Malgré le lien démontré entre la sclérose de l'hippocampe et l'EmLT, la question de savoir si cette anomalie est la cause ou la conséquence de la pathologie reste ouverte. De plus, la sclérose de l'hippocampe n'est pas spécifique de l'EmLT puisqu'elle est également observée chez un faible pourcentage de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Jack et al., 2002) ou de démences (Corey-bloom et al., 1997).

Le terme sclérose est utilisé pour rendre compte du rétrécissement et du durcissement de l'hippocampe observés chez les patients atteints d'EmLT. Selon Houser, 1990), la sclérose de l'hippocampe se définit comme étant :

- Une perte sévère des cellules pyramidales de l'aire CA1 ;
- Des pertes importantes des cellules moussues et des interneurones contenant la somatostatine, la parvalbumine et le neuropetide Y dans le hile du gyrus denté (Mathern et al., 1995) ;
- Une perte des cellules pyramidales de l'aire CA3 généralement plus variable et plusmodérée que celle observée pour l'aire CA1 ;
- Une gliose réactionnelle en réponse à la nécrose neuronale retrouvée au niveau de toutes les zones lésées de l'hippocampe ;
- Pas de pertes neuronales au niveau de l'aire CA2 ;
- Pas de pertes neuronales au niveau de la couche granulaire du gyrus denté mais une dispersion deces cellules entraînant ainsi une augmentation de l'épaisseur de cette couche est observée dans environ 45% des cas de sclérose hippocampique (Lurton et al., 1998).

4.2. Dommages dans les autres structures mésiotemporales

La sclérose de l'hippocampe ne constitue pas nécessairement la seule anomalie cérébrale chez les patients atteints d'EmLT. En effet, des études ont montré que les dommages cellulaires s'étendent aux autres structures mésiotemporales telles que l'amygdale, le thalamus limbique et le cortex parahippocampique (Bernasconi et al., 2003a; Bonilha et al., 2003; Jutila et al., 2001; Natsume et al., 2003).

5. Traitement

5.1. Traitement pharmacologique

Depuis la découverte des barbituriques en 1910, un très grand nombre de MAE sont vu le jour, notamment au cours de ces 20 dernières années (figure 11). 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.

En général, 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 (Hitiris et al., 2006, Kwan et al., 2003). Leurs principaux avantages résideraient, pour certaines molécules, dans une meilleure tolérance, liée à de moindres effets secondaires, et à moins d'interactions médicamenteuses (Hitiris et al., 2006).

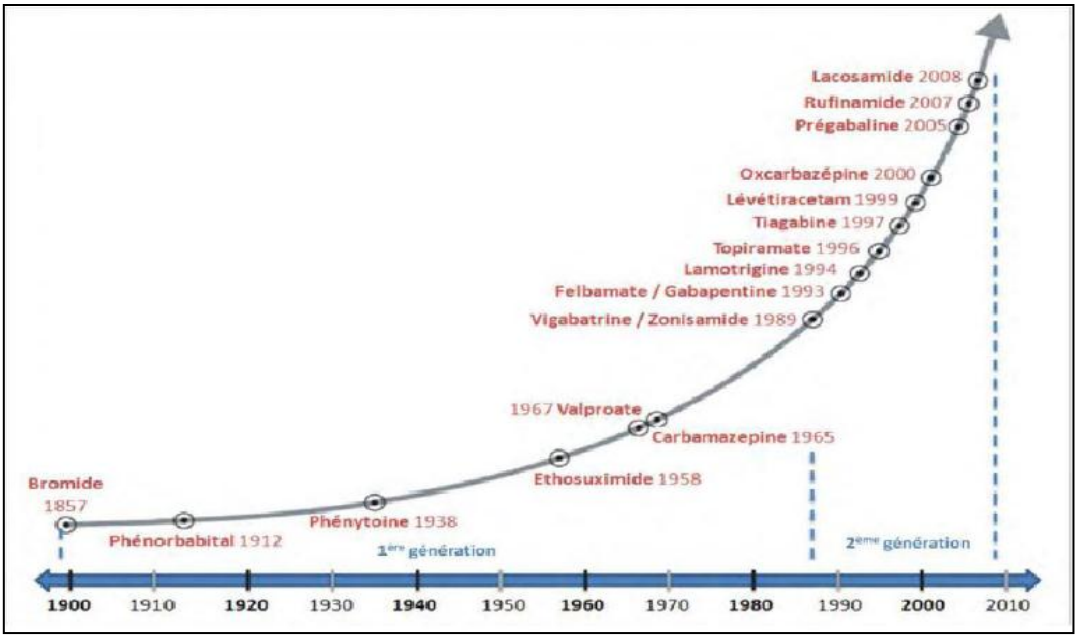


Figure 11 : Date de découverte des médicaments antiépileptiques (D'après Arziman oglou et al., 2010).

5.1.1. Principaux mécanismes d'action (Dupont et al., 2002)

Lors de la survenue des 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 (Holmes et al., 2008). 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 entrainant des rafales continues et rapides depotentiels d'actions se propageant à d'autres neurones. C'est pourquoi ces mécanismes sont les cibles des MAEs.

Donc l'action des antiépileptiques va s'exercer sur trois processus électrophysiologiques à l'origine d'une crise épileptique (figure 12) :

- Stabilisation de la membrane du neurone ;
- Diminution de la tendance aux décharges répétitives au niveau d'un foyer ;
- Réduction de la propagation de la décharge aux structures avoisinantes.

Les antiépileptiques jouent un rôle primordial dans le maintien de 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.

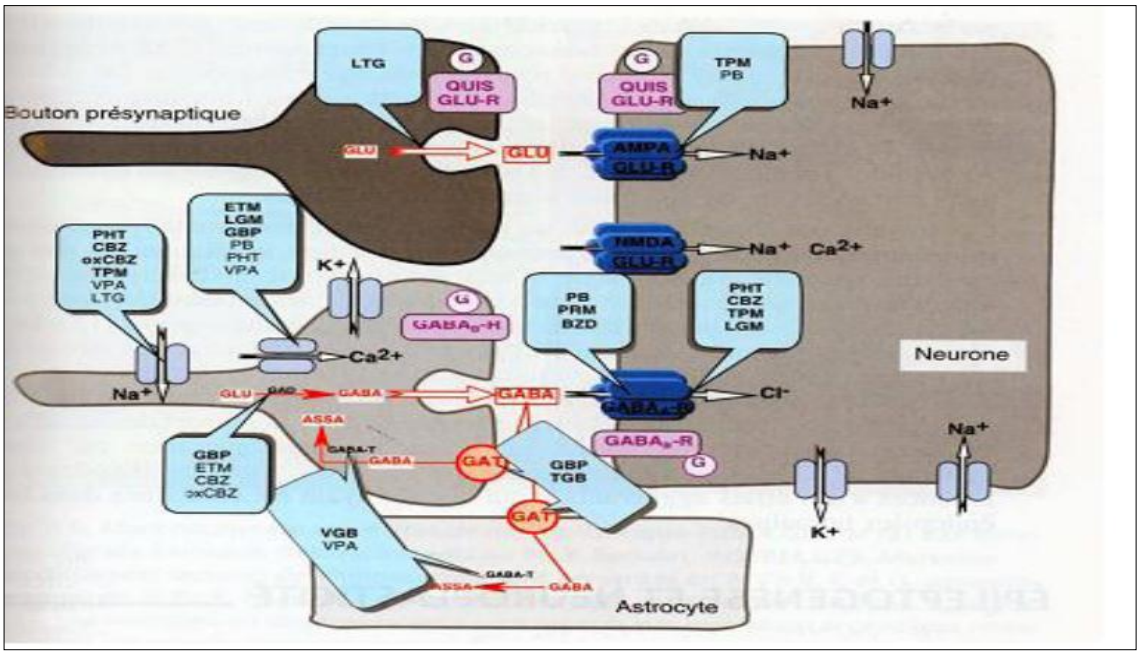


Figure 12 : Les sites d'action des MAEs (Epilepsies Collection Abrégés) (Thomas et al., 2000).

Légende :

1. Neuromédiateurs et enzymes : ASSA : acide succinyl-semi-aldehyde, G : protéine G annexée aux récepteurs métabotropes, GABA : acide gammaamino-butyrique, GABA-T : GABA transaminase, GAD : glutamate-décarboxylase, GLU : glutamate.
2. Récepteurs : GABA A-R : récepteur-canal GABA-A, GABA B-R : récepteur canal GABA B, NMDA GLU-R : récepteur glutamate-NMDA, AMPA GLU-R:récepteur glutamate –AMPA, QUIS GLU-R : récepteur métabotropique 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.

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, 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 dépendante, activité-dépendante (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).

- ✓ **<u>Bloqueurs des canaux sodiques</u> :**
  - A concentration plasmatique thérapeutique : carbamazepine, phénytoïne, valproate de sodium, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, felbamate.
  - A concentration plasmatique élevée : pirmidone, 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 de type L : canal avec une large conductance et courant de longue durée avec une inactivation lente et de type T: canal avec une petite conductance et courant avec une inactivation transitoire et rapide.

Il existe d'autres types de canaux calciques (type N, P, Q). Les MAEs semblent bloquer sélectivement les canaux et courants calciques de type L et de type T. Ils peuvent également agir en bloquant la recapture du calcium auniveau des terminaisons nerveuses, ou en modulant les protéines de liaison du calcium comme la calmoduline.

- ✓ **<u>Bloqueurs des canaux calciques</u> :**
  - 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 (Kwan et al., 2001). Et par conséquent, les activateurs des canaux K^+ ont des effets anticonvulsivants tandis que les inhibiteurs de ces canaux provoquent l'apparition des crises épileptiques.

- ✓ **<u>Activateurs des canaux potassiques</u> :**
  - Activateurs des courants potassiques : carbamazepine, oxcarbazepine, topiramate.
  - Des molécules en cours de développement.

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

Augmentation de 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.

Action directe 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.

- ✓ **<u>Médicaments agissant sur les récepteurs GABA</u> :**
  - 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 du glutamate en interagissant avec son métabolisme ;
- Agir directement sur les récepteurs glutamatergiques : système AMPAkainate (ex : topiramate) ou système NMDA (felbamate).

5.1.2. Antiépileptiques dans le cadre d'épilepsie pharmacorésistante

Selon les recommandations de la conférence de consensus à Paris sur la prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes et qui déclinent que l'utilisation de la bithérapie ne se fait qu'en cas d'échec d'au moins deux monothérapies. 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 deux 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.

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 sil'une d'entre elles est un antiépileptique de première génération.

5.2. Traitement chirurgicale

Désormais, la chirurgie s'impose comme le traitement le plus adapté dans le cas de l'EmT (Engel et al., 1993 ; Wiebe, 2001 ; Spencer, 2008). Elle peut être à visée curative : dans ce cas, l'objectif est l'arrêt des crises par résection de la « zone épileptogène » incluant souvent une lésion. Lorsqu'elle est de type palliatif, la genèse ou la propagation des crises sont interrompues par une intervention chirurgicale. Dans les deux cas, le but est d'améliorer la qualité de vie du patient. Avant toute neurochirurgie dans le cadre de l'épilepsie, la résistance aux traitements médicamenteux doit être clairement objectivée.

Le jury de la Conférence de Consensus qui a eu lieu à Paris en 2004 recommande de retenir la définition suivante de la pharmacorésistance, comme étant une persistance des crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient compliant, suivant depuis au moins deux ans un traitement antiépileptique (AED), correctement prescrit. C'est-à-dire, l'utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins deux AEDs majeurs de profil pharmacologique différent, et d'au moins une association

de deux AEDs pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier le degré d'efficacité.

5.3. Stimulation du nerf vague

Étant donné les paramètres multiples qui doivent être réunis pour envisager une exérèse de la zone épileptogène (ZE), de nombreux cas ne sont pas concernés par la chirurgie "curative". C'est pour cela que des solutions "palliatives" sont envisagées, visant à réduire la fréquence des crises et/ou de la sévérité des conséquences. L'une de ces solutions est la stimulation du nerf vague (FFRE, 2009).

Le principe est le même que celui d'un stimulateur cardiaque. Le stimulateur est un boîtier (5cm de diamètre) contenant un fil conducteur (électrode) que l'on enroule autour du nerf vague. Il est implanté chirurgicalement sous la clavicule gauche (Figure19(a)). Les impulsions électriques qu'il génère vont atteindre les différentes régions cérébrales et agir sur les foyers épileptogènes.

5.4. Gamma knife (Radiothérapie)

Le gamma knife (GK) représente une chirurgie qui consiste à irradier la ZE par des faisceaux convergents en utilisant une puissance de radiation très élevée (Figure 19(b)). La radio-chirurgie a l'avantage d'être non invasive et de ne détruire que les cellules défectueuses. Elle représente une option pour atteindre de faibles volumes tumoraux situés dans des structures profondes inopérables par la chirurgie classique.

5.5. 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 paspossible (Hôpital Sainte-Justine Montréal. L'épilepsie : la diète cétogène. 2007). 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 été rarement mis en œuvre chez ces derniers. Pour cause, le métabolisme du gras et la production des cétones sont

différents chez les adultes et les enfants (Freeman et al., 2006). Les enfants qui jeûnent produisent plus de corps cétoniques que les adultes tout en conservant les mêmes glycémies que les adultes (Haymond et al.,1983). De plus, les enfants ont une capacité 4 à 5 fois plus grande de maintenir l'état de cétose que les adultes.

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 constitue un obstacle à sa mise en œuvre chez les adultes avec une épilepsie réfractaire (Mosek et al.,2009).

CHAPITRE II :

LE SYSTEME NERVEUX AUTONOME ET RÉGULATION DU SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

I. Système Cardiovasculaire:

Le Système Cardiovasculaire (SCV) est constitué du cœur et du système vasculaire (figure 13). La fonction principale du système cardiovasculaire est d'assurer un flux de sang adéquat, continu et sous pression suffisante aux organes et aux tissus cellulaires du corps afin de satisfaire aux besoins énergétiques. L'objet des deux prochains paragraphes est donc de présenter les deux sous systèmes clés du fonctionnement du système cardiovasculaire.

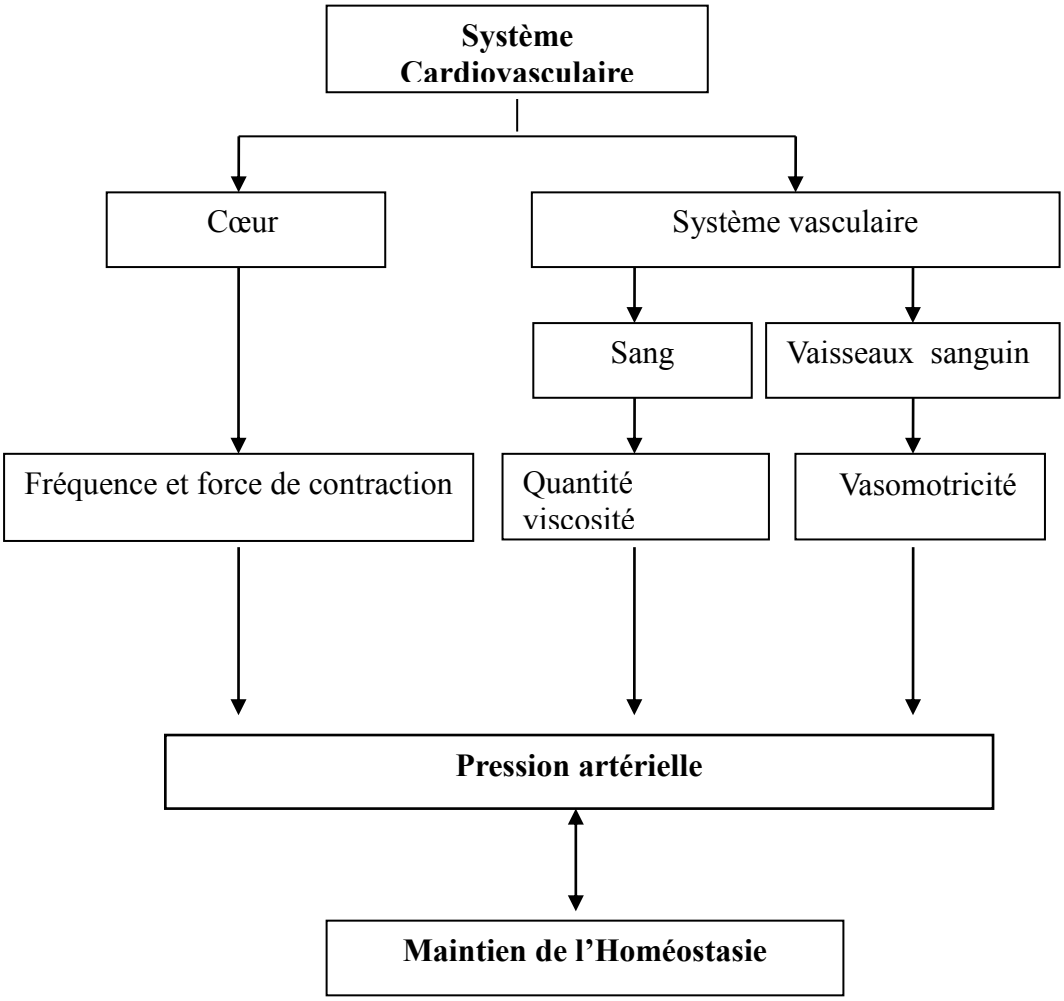


Figure 13 : Représentation schématique du système cardiovasculaire.

1. Le cœur et le potentiel d'action :

Le cœur est constitué de quatre cavités contractiles, deux supérieures : les oreillettes gauche et droite qui reçoivent le sang veineux et sont séparées par le septum interauriculaire et deux cavités inférieures : les ventricules gauche et droit, divisés par le septum interventriculaire, qui assurent l'expulsion du sang respectivement dans la circulation pulmonaire et dans la circulation systémique. Les ventricules sont séparés des oreillettes au moyen des valves auriculoventriculaires, formées par des ailerons de tissu connectif (figure 14).

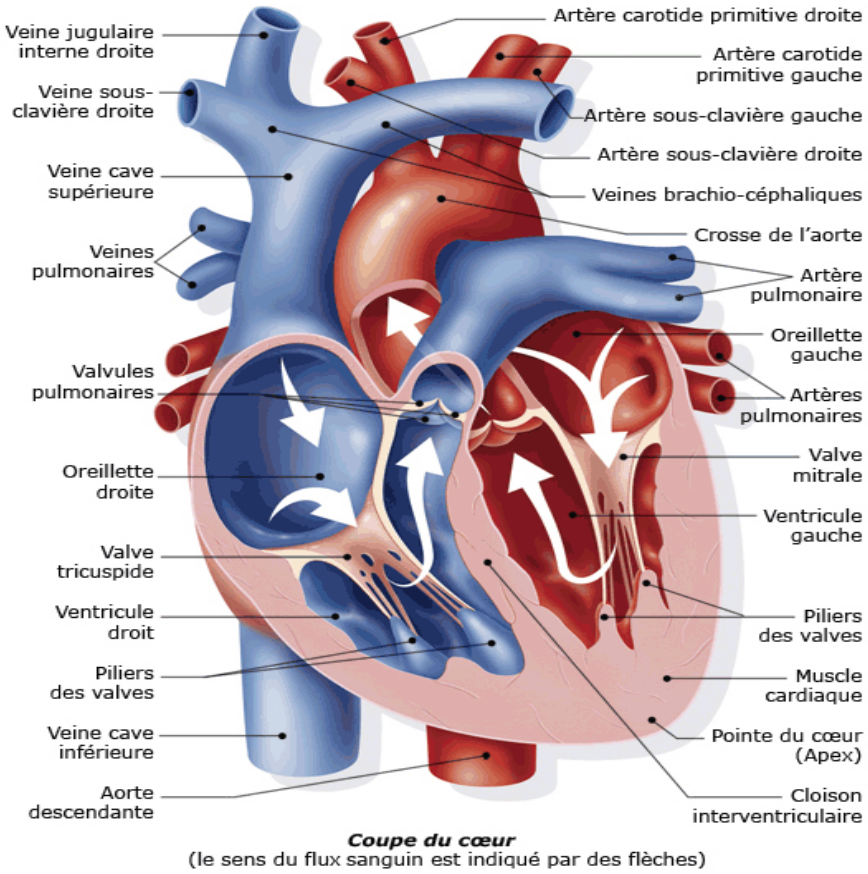


Figure 14 : Représentation simplifiée de la structure anatomique du cœur (S. Jacopin, "Anatomie du coeur." 2006).

Le cœur joue le rôle essentiel de pompe autonome et fait circuler le sang dans le système vasculaire. Ce fonctionnement autonome est assuré par un système de conduction spécifique décrit ci-après. Chaque cellule cardiaque est entourée et remplie avec une solution qui contient des ions.

Les trois ions les plus importants sont : le sodium (Na^{+}), le potassium (K^{+}) et le calcium (Ca^{++}). Au repos, l'intérieur de la membrane cellulaire est chargé négativement par rapport à l'extérieur, qui est pris comme référence. Cette différence de potentiel, ou de potentiel de repos cellulaire, est voisin de -90mV pour les cellules ventriculaires et dépend des concentrations ioniques dans les milieux intracellulaire et extracellulaire.

Les processus actifs et passifs des mouvements des ions se font au travers des canaux ioniques, qui traversent la membrane cellulaire, et la propagation de ces ions, cellule à cellule, constituent les fondements de l'activité électrique cellulaire. Quand une impulsion électrique d'amplitude suffisante arrive à une cellule excitable, l'intérieur de cette cellule devient rapidement positif par rapport à l'extérieur. Ce processus est connu comme la dépolarisation cellulaire. Le retour de la cellule cardiaque stimulée à son état de repos est appelé repolarisation.

L'enregistrement des différences de potentiel mesurées entre les milieux intracellulaire et extracellulaire, pendant les processus de dépolarisation et repolarisation d'une cellule, correspond au Potentiel d'Action (PA). Ce dernier est constitué de cinq phases (figure 15) :

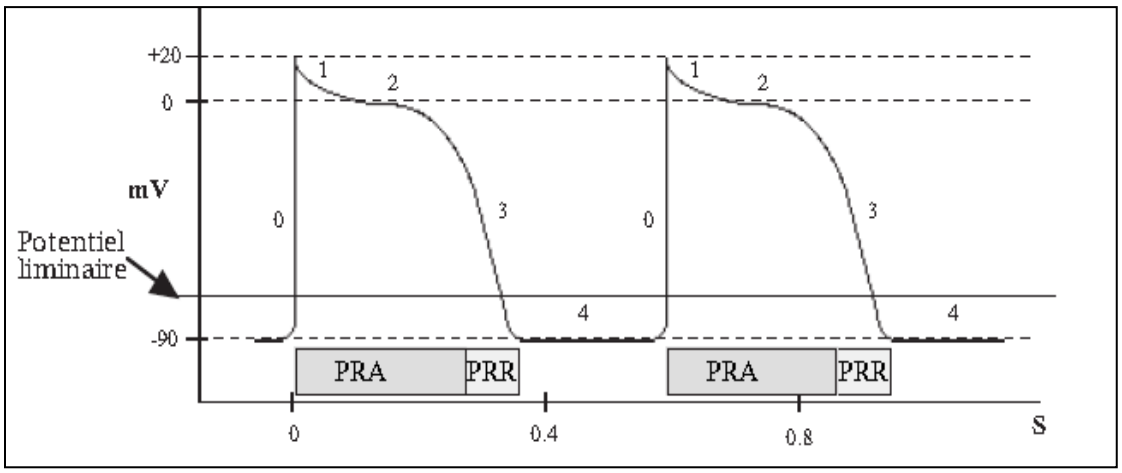


Figure 15 : Illustration du potentiel d'action.

La phase 0 ou de dépolarisation rapide : après une excitation électrique au-dessus du seuil d'activation (ou potentiel liminaire) de la cellule au repos, les potentiels mesurés présentent une inversion rapide de polarité. Cette dépolarisation est générée par l'ouverture transmembranaire qui permet l'entrée passive de Na^+ vers le milieu intracellulaire.

La phase 1 ou de repolarisation initiale : elle se caractérise par une repolarisation rapide et de courte durée, due à l'inactivation des canaux Na^+ et K^+.

La phase 2 de dépolarisation maintenue ou en plateau : pendant cette phase, la repolarisation continue mais à une vitesse très lente. Le plateau est principalement dû à l'ouverture des canaux calciques, qui permet l'entrée lente et passive du Ca^{++} vers l'intérieur de la cellule.

La phase 3 ou de repolarisation terminale : elle est caractérisée par une repolarisation majeure, produite par la fermeture des canaux ioniques spécifiques, qui emmène la cellule au potentiel de repos original. Il existe aussi, dans la dernière partie de la phase 3, une activation des canaux de potassium, pernmettant ainsi l'expulsion active de ces ions, ce qui facilite le retour à la négativité originale du potentiel transmembranaire.

La phase 4, de potentiel de repos ou diastole électrique : elle correspond au potentiel de repos, où la cellule devient plus facilement excitable. Les caractéristiques de cette phase dépendent du type de cellule concernée.

La propriété d'excitabilité cellulaire change pendant les différentes phases du potentiel d'action. Pendant les phases 0, 1, 2 et la première partie de la phase 3 (usuellement jusqu'aux alentours de -50 *mV*), une stimulation externe sera incapable de provoquer un nouveau potentiel d'action. Cette période est appelée la période réfractaire absolue (PRA). La durée de la PRA dépend de la fréquence à laquelle la cellule est stimulée, plus longue pour des fréquences cardiaques plus basses et inversement pour des fréquences de stimulation plus importantes.

La période réfractaire relative (PRR) est associée à la dernière partie de la phase 3 (souvent pour des potentiels inférieurs à -50 *mV*). Pendant la PRR, une stimulation d'amplitude supérieure à la normale (supra-stimulus) peut provoquer un nouveau potentiel d'action à une durée de la phase 0 rallongée en fonction de la prématurité de la stimulation. Ces deux processus d'adaptation de la durée de la PRA et de la phase 0 correspondent aux propriétés d'hystérèse de la fonction cellulaire.

1.1. Le système spécialisé d'excitation :

Le système spécialisé d'excitation-conduction comprend : le noeud sinusal, les voies spécialisées internodales, le noeud auriculo-ventriculaire (NAV), le faisceau de His, les branches droite et gauche et les fibres de Purkinje (Figure 16). Les cellules associées à chacune de ces parties du système d'excitation-conduction présentent une pente de dépolarisation diastolique lente (phase 4) différente. Dans le cas physiologique normal, cette pente est plus prononcée sur le noeud sinusal. Ainsi, le noeud sinusal est appelé le pacemaker dominant du cœur.

L'activité électrique normale du cœur suit la séquence d'activation suivante :

- **Le nœud sinusal (NS) :** l'activité électrique est générée spontanément dans le nœud sinusal. Il est situé dans la partie haute de la paroi intérieure de l'oreillette droite, où débouche la veine cave supérieure. L'impulsion cardiaque initiée dans le noeud sinusalest transmise aux deux oreillettes.
- **Le nœud auriculo-ventriculaire (NAV) :** qui est situé en bas de l'oreillette droite et constitué de cellules qui présentent une conduction électrique lente. L'activation électrique qui arrive au NAV est physiologiquement ralentie (approximativement 100 ms) avant d'arriver au faisceau de His.

Cette propriété physiologique du NAV permet de protéger les ventricules d'un nombre excessif d'activations du NAV et d'activations auriculaires et concède aux oreillettes un temps de vidange plus grand, ce qui optimise la contraction ventriculaire.

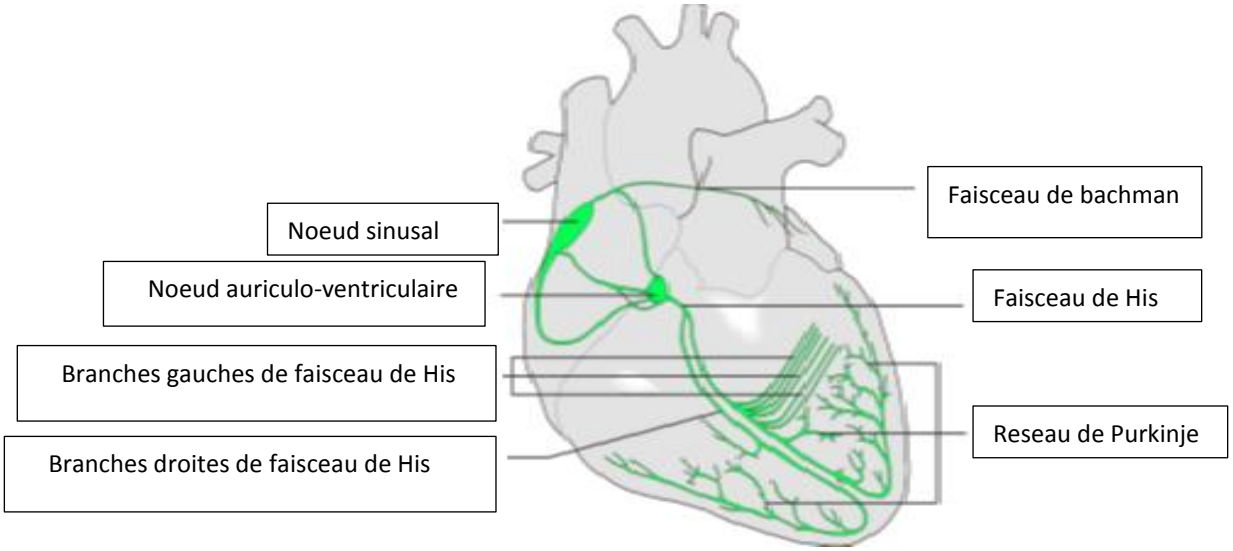


Figure 16 : Système spécialisé de conduction (Madhero88 (2010), 'Electrical conduction system of the heart', https://commons. 102 wikimedia.org/wiki/File:Conductionsystemoftheheart.png).

- **Le faisceau de His :** il est situé dans la partie haute du septum interventriculaire et ses fibres traversent le tissu connectif (non excitable) qui sépare électriquement les oreillettes des ventricules. Dans les cas normaux, le NAV et le faisceau de His constituent la seule voie de propagation de l'activité électrique cardiaque entre les oreillettes et les ventricules. L'ensemble de ces deux structures est souvent appelé la jonction auriculo-ventriculaire.
- **Les fibres de Purkinje :** les branches du Faisceau de His finissent dans un réseau de fibres qui arrivent dans les parois ventriculaires. Les fibres de Purkinje terminent en anastomoses avec les fibres myocardiques musculaires, facilitant ainsi leur excitation. En l'absence de toute stimulation nerveuse ou humorale, le muscle cardiaque est capable degénérer sa propre activité électrique, ce qui lui permet de se contracter de manière rythmique. Cette propriété constitue l'automatisme cardiaque, la fréquence cardiaque intrinsèque chez l'homme se situant aux environs de 100 à 120 battements par minute (bpm).

1.2. L'ECG :

Les processus de dépolarisation et de repolarisation des structures myocardiques se présentent dans l'ECG comme une séquence de déconnexions ou ondes superposées à une ligne de potentiel zéro, appelée ligne isoélectrique (figure 17). En examinant, un ECG, on reconnaît :

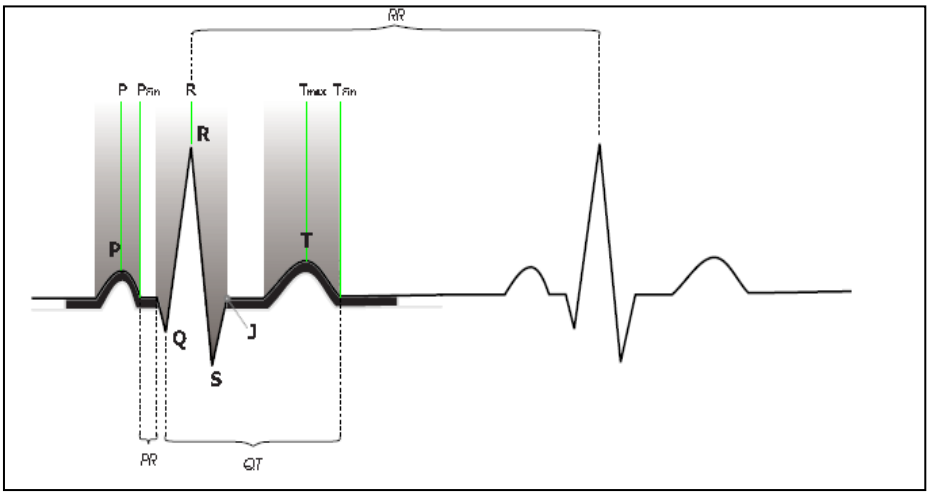


Figure 17 : ECG Représentation graphique des forces électromotrices générées parl'activité cardiaque par rapport au temps.

- **La dépolarisation auriculaire :** représentée sur l'ECG par l'onde P. Cette onde se caractérise au niveau spectral par une composante basse fréquence de faible énergie. Son observation est souvent limitée spécialement dans des conditions de bruit.
- **La repolarisation auriculaire (atriale):** représentée par l'onde Ta, elle est de direction opposée àcelle de l'onde P. Généralement l'onde Ta n'est pas visible dans l'ECG car elle coïncide avec le complexe QRS d'amplitude plus importante.
- **La dépolarisation ventriculaire :** représentée par la déflexion de plus grande amplitude de l'ECG, le complexe QRS est constitué de trois ondes consécutives : les ondes Q, R et S.
- **La repolarisation ventriculaire :** répétée par l'onde T.

L'ECG est aussi caractérisé par plusieurs intervalles :

- **L'intervalle RR :** il sépare les sommets des deux ondes R consécutives qui définissent la fréquence cardiaque instantanée.
- **L'intervalle PR :** il est mesuré entre le début de l'onde P et le début du complexe QRS. Cet intervalle représente le temps de conduction de l'activité électrique des oreillettes aux ventricules.

- **L'intervalle QT :** il représente le temps entre le début du complexe QRS et la fin de l'ondeT. Il constitue un indicateur de la longueur des phases de dépolarisation et repolarisation ventriculaire (longueur moyenne d'un PA ventriculaire) (figure 18).

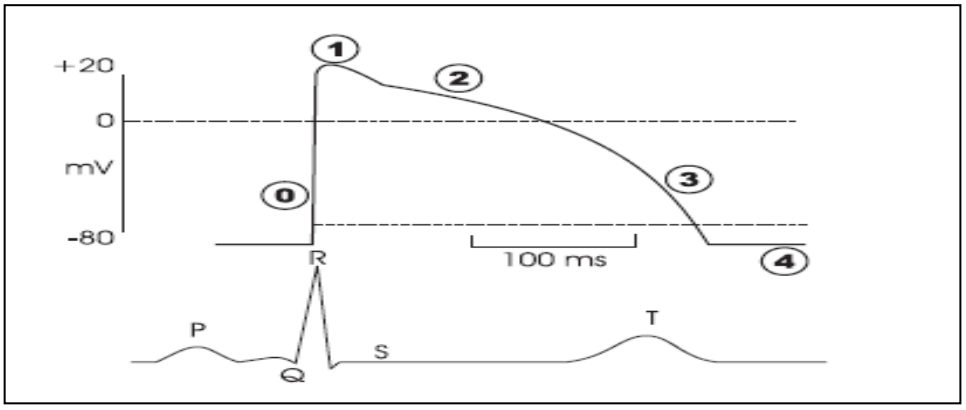


Figure 18 : Représentation simultanée d'un ECG et d'un potentiel d'action.

Durant cette période, les cellules ne sont pas excitables, c'est-à-dire qu'elles sont réfractaires à une nouvelle dépolarisation, et donc à une nouvelle transmission de l'influx électrique. Ainsi que les variations de la durée de la repolarisation peuvent moduler l'excitabilité d'un groupe de cellules.

2. Le système vasculaire :

Le système vasculaire comprend plusieurs types de vaisseaux qui ensemble assurent le transport du sang, du cœur aux organes et inversement. Ce sont : les artères, les artérioles, les capillaires, les veinules et les veines. Les artères, douées de propriétés élastiques, sont les vaisseaux les plus larges. Elles transportent le sang éjecté par le ventricule gauche jusqu'aux artérioles, elles-mêmes en continuité avec des vaisseaux plus petits, qui sont les capillaires. La paroi des capillaires est extrêmement fine, de sorte que tous les échanges entre le sang et les tissus se produisent à ce niveau.

Le retour sanguin, en direction du cœur, s'effectue d'abord par les veinules qui font suite aux capillaires. Les veinules convergent alors vers des vaisseaux plus gros (les veines), ces derniers ferment le circuit enramenant le sang à l'oreillette droite

Le système vasculaire comporte deux divisions essentielles : la circulation pulmonaire et la circulation systémique. Les artères qui vascularisent le myocarde, appelées artères coronaires, naissent à l'origine de l'aorte et appartiennent à la circulation systémique. Elles assurent le transport des substrats nécessaires à l'activité du myocarde et l'élimination des déchets qui en résultent.

II. Le Système Nerveux (SN) :

Le Système Nerveux (SN) comprend plusieurs milliards de cellules nerveuses, les neurones, noyés dans un tissu de soutien : la névroglie. Les neurones communiquent entre eux par l'intermédiaire des synapses permettant le passage de l'influx nerveux. La transmission se fait grâce àdes neurotransmetteurs (adrénaline, acétylcholine, noradrénaline, etc.) qui sont des hormones d'origine neurobiologique ayant des capacités excitatrices ou inhibitrices.

Le système nerveux est divisé en deux sous-systèmes (figure 19) :

- Le système nerveux central : ce dernier est constitué de l'encéphale (cerveau, cervelet et tronc cérébral) protégé à l'intérieur du crâne grâce à des méninges, qui sont constituées de la dure-mère (membrane externe), de l'arachnoïde (membrane centrale) et de la pie-mère (membrane interne, accolée à la substance nerveuse).
- Le cerveau est posé sur la moelle épinière (constituée d'un long cordon blanc), qui est également entourée par des méninges et protégée par la colonne vertébrale, cette derniere est constituée par l'empilement des vertèbres.

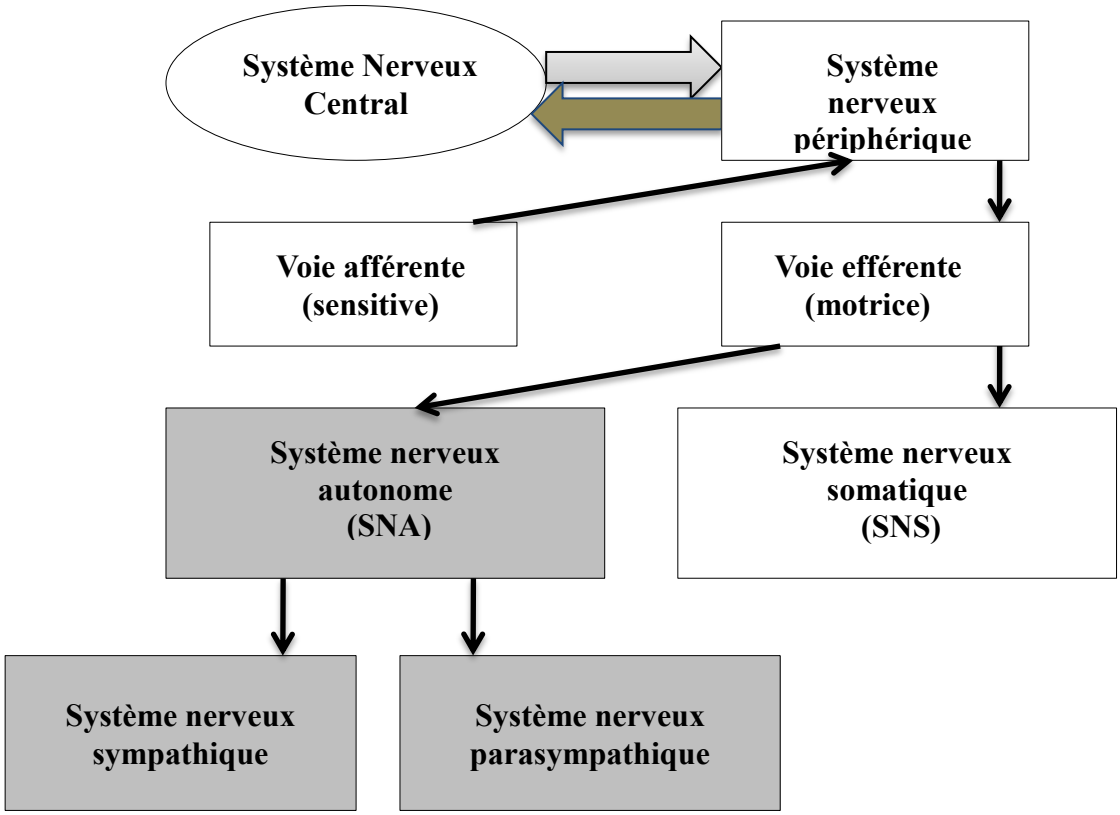


Figure 19 : Place du SNA dans le système nerveux

- Le système nerveux périphérique : il est constitué de l'ensemble des nerfs rattachésau système nerveux central et comprend deux voies :
  - ✓ La voie sensitive ou afférente qui transmet les informations sensorielles des récepteurs périphériques vers la moelle épinière et le cerveau.
  - ✓ La voie motrice ou efférente qui transmet les signaux moteurs du système nerveux central à la périphérie, particulièrement vers les muscles squelettiques.

La voie motrice comprend elle aussi deux subdivisions :

- *Le Système Nerveux Somatique (SNS)* : il correspond au système nerveux moteur et sensitif. Il est responsable du maintien des attitudes, des mouvements volontaires et involontaires, mais également des sensations tactiles douloureuses et thermiques après réception des messages par l'intermédiaire des récepteurs situés dans la peau.

- *Le Système Nerveux Autonome (SNA)*: il permet de réguler les différentes fonctions de l'organisme (cardiovasculaire, pulmonaire, rénale, digestive). Les centres régulateurs du SNA ou végétatif sont situés dans la moëlle épinière, le cerveau et le tronc cérébral (zone localisée entre le cerveau et la moëlle épinière).

III. Le Système Nerveux Autonome (SNA) :

Le système nerveux autonome est la partie du système nerveux responsable de la régulation des fonctions internes de l'organisme pour assurer l'homéostasie (un rythme de base) et permettre une adaptation de l'organisme à tout changement de ce rythme de base. Cette régulation a lieu en dehors de toute vie consciente et existe même lors de comas avec maintien des fonctions autonomes. Deux systèmes interviennent dans la régulation de l'homéostasie : Le système nerveux sympathique ou catécholaminergique et le système nerveux parasympathique, vagal ou cholinergique (figure 20). Les fibres sympathiques sont issues de la moëlle épinière, puis font relais dans les ganglions de la chaîne sympathique.

Les fibres parasympathiques se partagent en deux groupes : les unes ont une émergence médullaire postérieure, les autres ont une émergence encéphalique associée aux paires crâniennes. Il possède le plus souvent une autonomie fonctionnelle spécifique qui lui permet d'adapter l'organisme de manière incessante aux conditions de l'environnement (Mathias CJ and Bannister R, 1999). Le SNA est soumis à la double influence des afférences périphériques et des centres suprasegmentaires du système nerveux central. Son atteinte n'entraîne pas directement la paralysie mais le dysfonctionnement de l'organe qu'il innerve.

Les fibres nerveuses afférentes conduisent les messages sensitifs provenant des mécanorécepteurs, des chémorécepteurs, des nocicepteurs viscéraux (Guyton 1996) et des barorécepteurs vers les centres, où les messages seront analysés pour aboutir à une réponse.

Le SNA est composé de deux neurones : le premier neurone est appelé neurone préganglionnaire et le deuxième, neurone post-ganglionnaire. Dans le ganglion autonome situé à l'extérieur du SNA, le corps cellulaire du neurone préganglionnaire fait synapse avec le second neurone qui est un neurone moteur.

L'atteinte du SNA appelée dysautonomie ou dysrégulation autonomique induit de nombreuses manifestations cliniques, qui, par leur diversité altèrent grandement le confort de la vie et participent à la morbidité de la maladie.

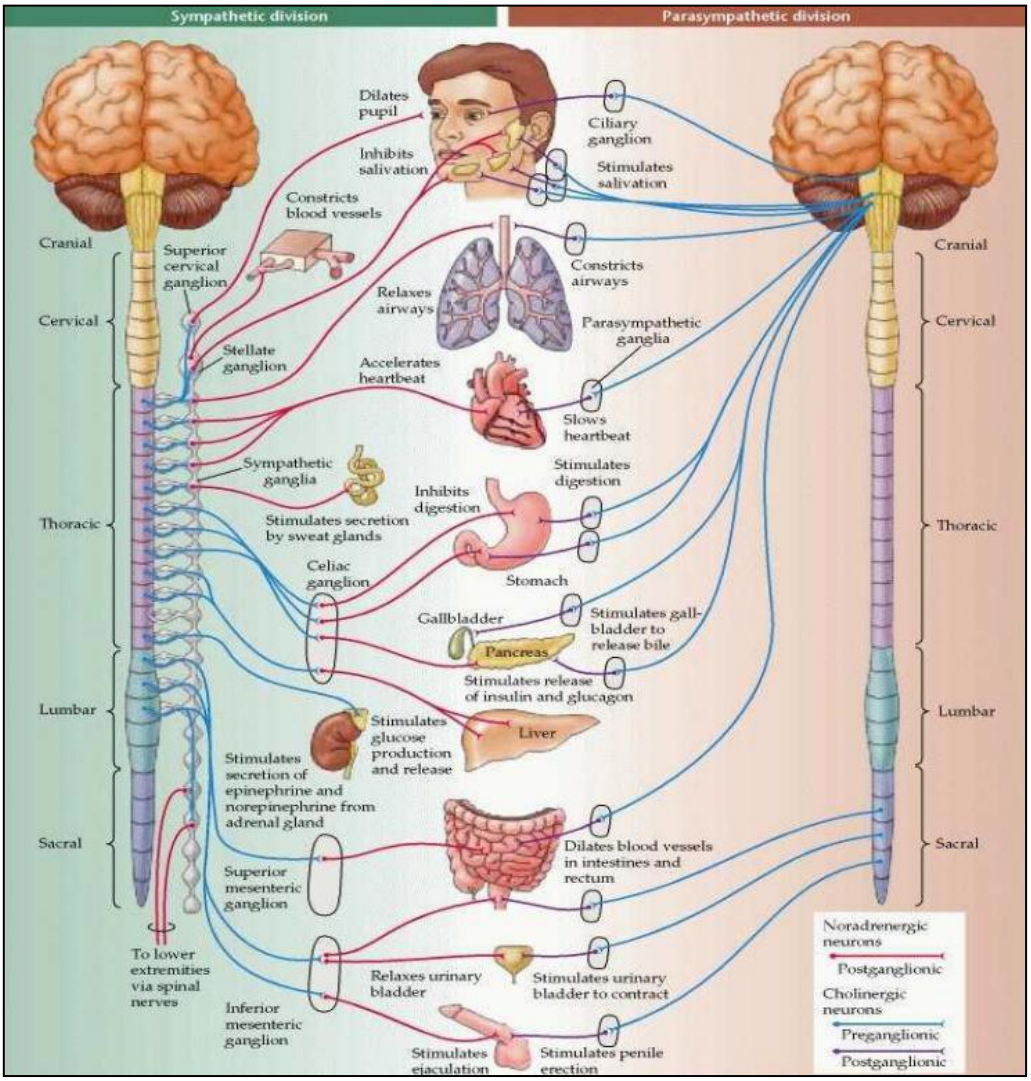


Figure 20 : Organisation du système nerveux sympathique et parasympathique (Despas, 2010).

A. Anatomie du système nerveux autonome :

1. Origines du SNA

Le SNA prend naissance dans le 1^{er}neurone ou neurone central, dont le corps cellulaire est situédans l'hypothalamus. Il émet un prolongement vers le 2^{ème}neurone (neurone préganglionnaire) dont le corps cellulaire se trouve soit dans le tronc cérébral soit dans la moelle épinière. Il fait synapse avec le 3ème neurone (neurone post-ganglionnaire) dont le corps cellulaire se trouve dans un ganglion végétatif de situation variable selon qu'il s'agit du système sympathique ou parasympathique (Lahlaidi, 1986a).

1.1. Le système nerveux sympathique (SNS) :

Le SNS est constitué d'un neurone préganglionnaire qui se projette du centre médullaire sur le ganglion sympathique périphérique proximal. L'axone préganglionnaire empreinte la racine antérieure puis s'en sépare en formant le rameau communicant blanc.

Il se termine à une hauteur variable dans un ganglion sympathique et des neurones sympathiques post-ganglionnaires qui naissent au niveau des ganglions sympathiques formant ainsi les chaînes sympathiques latérovértébrales. L'axone post-ganglionnaire formant le rameau communicant gris, regagne la racine antérieure et se distribue à la périphérie (Serratrice and Verschueren, 2010).

1.2. Le système nerveux parasympathique :

Le système parasympathique assure, en collaboration avec le système sympathique, le contrôle des fonctions végétatives dans les conditions habituelles du fonctionnement de l'organisme. Il est impliqué dans les réactions élémentaires de l'organisme pour sa récupération. On le nomme alors système trophotrope. Lorsqu'il prédomine par rapport au système sympathique, il favorise la régénération et la constitution des réserves corporelles, la motilité et les sécrétions du système digestif et, de même, la miction et la défécation.

B. Physiologie du SNA : neurotransmetteurs et récepteurs :

Les fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques sécrètent l'un des deux neurotransmetteurs synaptiques : l'acétylcholine ou la noradrénaline. Celles libérant de

l'acétylcholine sont appelées fibres cholinergiques et celles qui libèrent de la noradrénaline sont nommées fibres adrénergiques.

Le schéma anatomique général des deux branches du SNA (figure 21). Une fibre nerveuse préganglionnaire fait synapse au niveau du ganglion, d'où part une fibre post-ganglionnaire qui rejoint l'organe effecteur. Tous les neurones préganglionnaires sont cholinergiques.

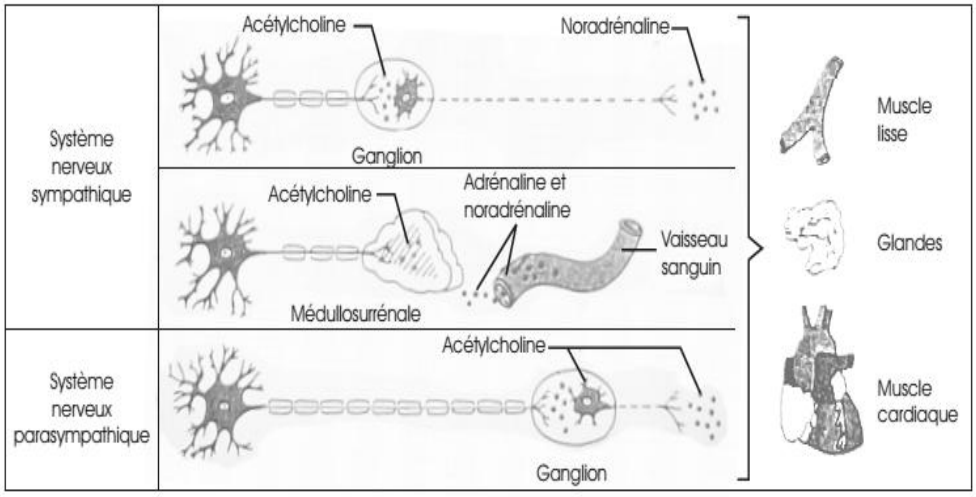


Figure 21 : Schéma anatomique général des deux branches du SNA (Marieb,1999).

Les neurones post-ganglionnaires du système parasympathique sont aussi des neurones cholinergiques et la plupart des neurones post-ganglionnaires sympathiques sont des neurones adrénergiques. Avant que l'acétylcholine ou la noradrénaline ne provoque leur effet sur l'organe effecteur, ces médiateurs doivent se fixer sur des récepteurs spécifiques qui sont de deux types :

- **Les récepteurs cholinergiques** (liés à l'acétylcholine) : activent deux types de récepteurs : muscariniques et nicotiniques.
  - Les récepteurs muscariniques se localisent sur toutes les cellules effectrices stimulées par les neurones post-ganglionnaires du système nerveux parasympathique ainsi que celles stimulées par les neurones cholinergiques post-ganglionnaires du système nerveux sympathique.
  - Les récepteurs nicotiniques se situent dans les synapses ganglionnaires des systèmes sympathique et parasympathique.
- **Les récepteurs adrénergiques** (liés à la noradrénaline), ceux-ci activent deux types différents de récepteurs : les récepteurs alpha (α) et les récepteurs bêta (β). Les

organes qui réagissent à la noradrénaline présentent un type de récepteur ou les deux. En général, la liaison de la noradrénaline aux récepteurs α a un effet excitateur, tandis que leur liaison aux récepteurs β a un effet inhibiteur.

Il existe cependant des exceptions notables telles que la liaison de la noradrénaline aux récepteurs β du muscle cardiaque, qui stimule l'activité du cœur. Le système nerveux autonome dirige les fonctions automatiques du corps comme les mouvements involontaires des muscles lisses, les glandes digestives et la fréquence cardiaque. L'objet de la section suivante est de s'intéresser plus particulièrement aux mécanismes de régulation du SNA exercée sur le système cardiovasculaire.

1. Les médiateurs chimiques du SNA :

La transmission de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre ou d'un neurone à un effecteur est assurée par un médiateur chimique. Le médiateur secrété par les axones préganglionnaires au contact de la cellule post-ganglionnaire est l'acétylcholine. La transmission est donc de type cholinergique. Au niveau post-ganglionnaire, le médiateur qui interagit avec les effecteurs est, l'acétylcholine : pour le système parasympathique, et la noradrénaline et l'adrénaline : pour le système sympathique, d'où le nom de neurone adrénergique (Ewing et al., 1985).

1.1. Acétylcholine

Il s'agit d'une molécule organique de petite taille de masse molaire 146,2 g/mol. Elle présente une fonction ester et une fonction ammonium quaternaire. La choline est une molécule présente dans le milieu extracellulaire du système nerveux central, et dans les synapses. Elle provient de l'alimentation, et d'une synthèse permanente par le foie, où elle est produite sous forme de phosphatidylcholine. L'acétylcholine (neurotransmetteur) est obtenue par l'acétyl coenzyme A (contenue à l'intérieur des axones et des mitochondries) et la choline, grâce à l'action enzymatique de la cholinacétyltransférase. La réaction de synthèse est la suivante :

L'acétylcholine est enfermée dans des vésicules et libérée lorsqu'un influx nerveux (après stimulation) atteint la membrane présynaptique, elle diffuse dans la fente synaptique et se lie aux récepteurs postsynaptiques ou aux récepteurs de l'organe effecteur (figure 22). Après son action, elle est soit, dégradée par une enzyme appelée acétylcholinestérase (AChE), ou recaptée par une pompe membranaire présynaptique et emmagasinée dans les vésicules présynaptiques (Montastruc, 1993).

Choline + Acétyl-CoA = Acétylcholine + H-Coenzyme A.

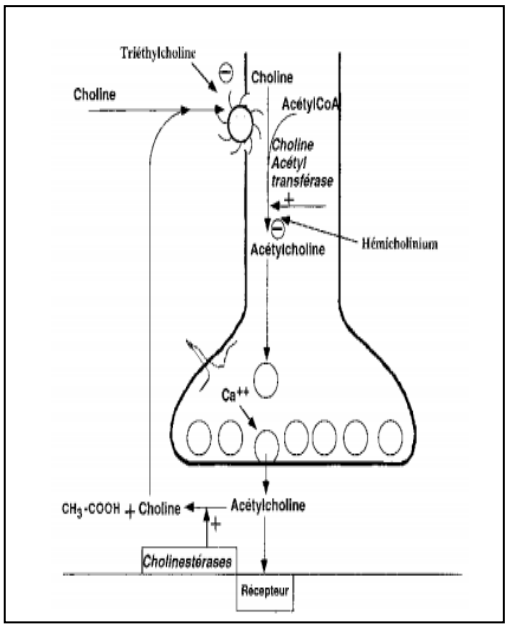


Figure 22 : Mécanismes de production et d'action de l'acétylcholine (BRUGERE et al., 1999).

1.1.1. Les récepteurs cholinergiques

Les récepteurs cholinergiques qui sont au nombre deux sont nommés d'après les substances exogènes qu'ils lient pour produire les effets de l'acétylcholine. La nicotine active les récepteurs nicotiniques et la muscarine active les récepteurs muscariniques.

Les récepteurs nicotiniques sont retrouvés dans les terminaisons neuromusculaires des myocytes squelettiques, sur tous les neurones post-ganglionnaires, tant sympathiques que parasympathiques, et les cellules productrices d'hormones de la médullo-surrénale. L'effet de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs nicotiniques est toujours stimulant et entraine l'excitation du neurone ou de la cellule effectrice (effets postsynaptiques). Les récepteurs muscariniques se trouvent sur toutes les cellules effectrices stimulées par les neurofibres cholinergiques post-ganglionnaires.

L'effet de la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs muscariniques est inhibiteur ou excitateur selon l'organe cible. Exemple : La liaison de l'acétylcholine au récepteur du muscle cardiaque ralentit l'activité cardiaque tandis que la liaison de l'acétylcholine aux récepteurs du muscle lisse accroit sa motilité (figures 23 et 24).

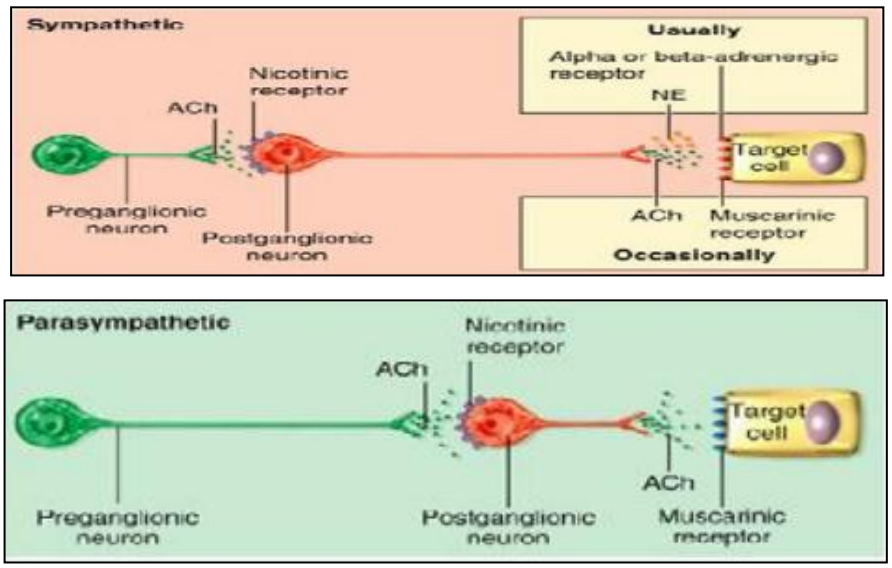


Figure 23 : Répartitions des récepteurs cholinergiques sympathiques et parasympathiques (Marieb and Hoehn, 2007).

1.1.2. Les récepteurs nicotiniques

Les récepteurs nicotiniques du système nerveux autonome sont différents de ceux présents dans le muscle strié : ils sont tous activés par l'acétylcholine mais les récepteurs ganglionnaires sont bloqués par l'hexaméthomium, un antagoniste direct de l'acétylcholine alors que dans le muscle strié ces mêmes récepteurs sont bloqués par d'autres antagonistes : les curares. Ce type de récepteurs, On les trouve principalement dans les jonctions neuromusculaires et dans les ganglions du système nerveux végétatif ainsi que dans la médullo-surrénale et le SNC (Bruchez, 2010).

1.1.3. Les récepteurs muscariniques

Sont par contre les mêmes que tous ceux présents dans le reste de l'organisme, ils sont activés par l'acétylcholine et bloqués par le même antagoniste : l'atropine. Dans le système nerveux orthosympathique, les synapses cholinergiques sont majoritairement pourvues de récepteurs nicotiniques. Les recepteurs muscariniques sont des recepteurs métabotropes, qui sont couplés à la protéine G. Leur action est plus lente, destinée à la modulation du SNP. Ils se situent au niveau des organes effecteurs et dans le SNC notamment le cerveau. Cinq types ont été décrits et sont dénommés : M1, M2, M3, M4, M5.

Récepteurs		Localisation	Réponse fonctionnelle
Muscarinique	M1	• Cerveau (hippocampe, striatum, cortex) • Ganglions • Tube digestif (glandes) • Muscle lisse (bronches)	• ↑ Mémoire, apprentissage • ↑ Sécrétions • Bronchoconstriction
	M2	• Cœur • Muscle lisse • SNC	• ↓ Fréquence, ↓ conduction • ↑ Contractions • Inhibition
	M3	• Cœur, vaisseaux • Muscle lisse (vessie+++, bronches) • Glandes (salivaires+++) • SNC	• Synthèse du NO • Contraction du détrusor, bronchoconstriction • Sécrétion de salive
	M4	SNC (lobe frontal)	Analgésie, catalepsie
	M5	SNC (substantia nigra)	• Dilatation artérielle • ↑ Libération de dopamine
Nicotinique	$\alpha_1\beta_1\delta\varepsilon$	Muscle strié	Stimule la plaque motrice → contraction
	$(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$	Ganglions végétatifs	Excitateur
	$(\alpha_4)_2(\beta_4)_3$	SNC	Contrôle préjonctionnel
	$(\alpha_7)_5$	SNC	Contrôle présynaptique

Figure 24 : Effets des récepteurs cholinergiques en fonction des organes cibles (Brunton et al., 2008).

L'acétylcholine permet la coordination des mouvements. Son absence peut entraîner des pathologies neuro-dégénératives telles que la maladie de Parkinson, qui se traduit notamment par des tremblements et des perturbations mentales. En se fixant sur ces récepteurs respectifs, l'acétylcholine produit des réponses différentes selon les organes cibles.

1.2. Adrénaline

L'adrénaline est majoritairement sécrétée par le SNC (elle agit comme neuromédiateur). Elle est également sécrétée par les glandes surrénales (adrénaline libre). Sa production normale dans l'organisme (adrénalinémie) est de 2 à 3mg/jour. Cette sécrétion est due à l'activité de la médullo-surrénale.

1.2.1. La sécrétion de l'adrénaline

Lors d'un stress ou une situation dangereuse, le cerveau envoie un signal à l'hypothalamus qui envoie un message nerveux aux glandes médullosurrénales pour la sécrétion de l'adrénaline grâce à une succession de réactions enzymatiques. La synthèse de l'adrénaline s'effectue à partir de la phénylalanine. Grâce à l'enzyme phénylalanine hydroxylase, la phénylalanine se transforme en tyrosine puis l'enzyme tyrosine hydroxylase transforme ce dernier en L-DOPA.

L-DOPA va être à son tour transformée en dopamine grâce à l'enzyme Dopa décarboxylase. La dopamine va ensuite devenir la noradrénaline (NA) grâce à l'enzyme dopamine hydroxylase. La noradrénaline peut agir en tant que neurotransmetteur mais également peut être transformée en adrénaline grâce à l'enzyme N-méthyl transférase (figure 25). L'adrénaline et la noradrénaline agissent en se fixant sur ces récepteurs spécifiques et produisent des effets différents selon le type de récepteur et l'organe cible.

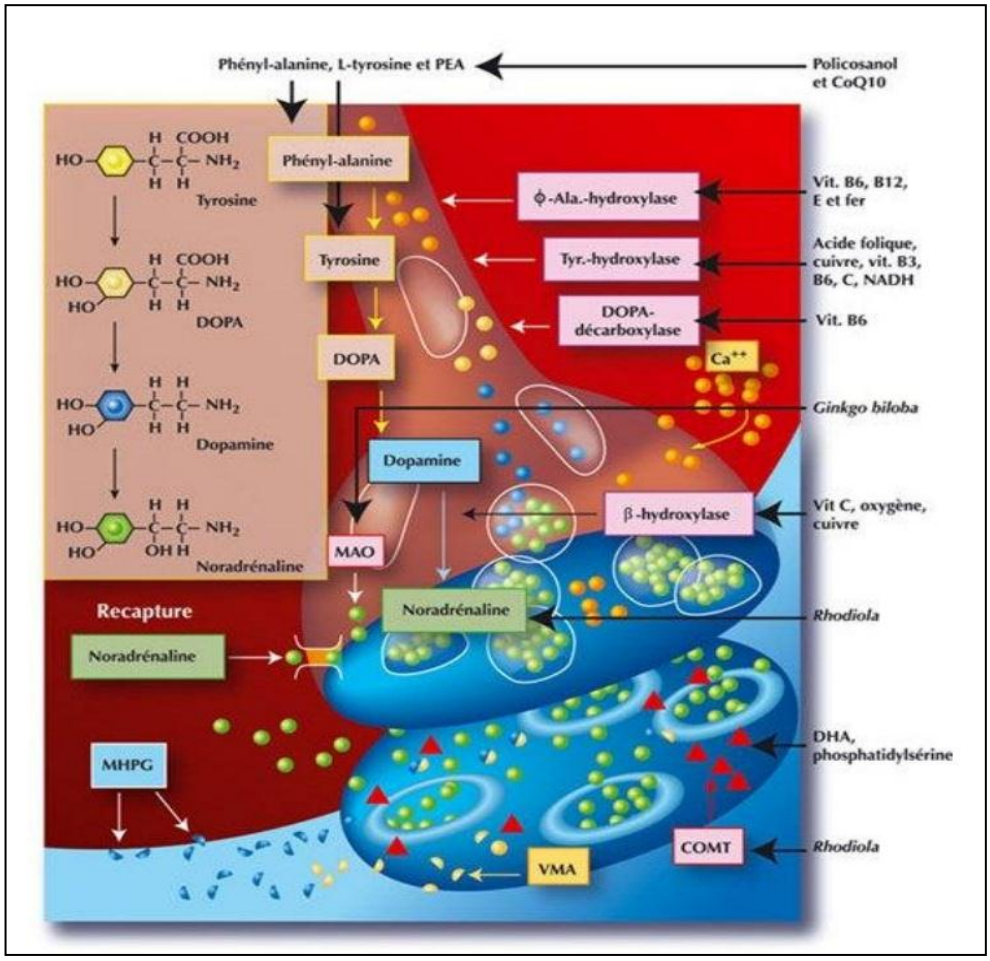


Figure 25 : Production, sécrétion et mode d'action de la (nor) adrénaline (Lacroix, 2006).

1.2.2. Récepteurs adrénergiques

Le récepteur postsynaptique adrénergique et son effet sur une cellule donnée dépendent de l'organe effecteur. Il existe deux principaux types de récepteurs adrénergiques : les récepteurs α et β, chaque type de récepteurs pouvant être divisé en sous-types : α 1, α 2, β 1 et β 2.

a) Récepteurs alpha adrénergiques

Globalement les récepteurs α favorisent les réponses excitatrices à l'exception des régions non sphinctériennes de l'intestin, leur formule de la puissance d'activité des amines est la suivante

: adrénaline > noradrénaline > isoprotérénol. Ces récepteurs sont bloqués notamment par la phentolamine.

b) Récepteurs beta adrénergiques

Les récepteurs β suscitent les réponses inhibitrices, récepteurs cardiaques exceptés. Ils sont bloqués par le pronéthalol, le propranolol à basse concentration, sans blocage des récepteurs α (β bloquants). L'ordre d'activité des amines est l'inverse des précédents récepteurs. Donc l'adrénaline est l'agoniste des récepteurs α alors que l'isoprotérénol est le véritable agoniste des récepteurs β (figure 26).

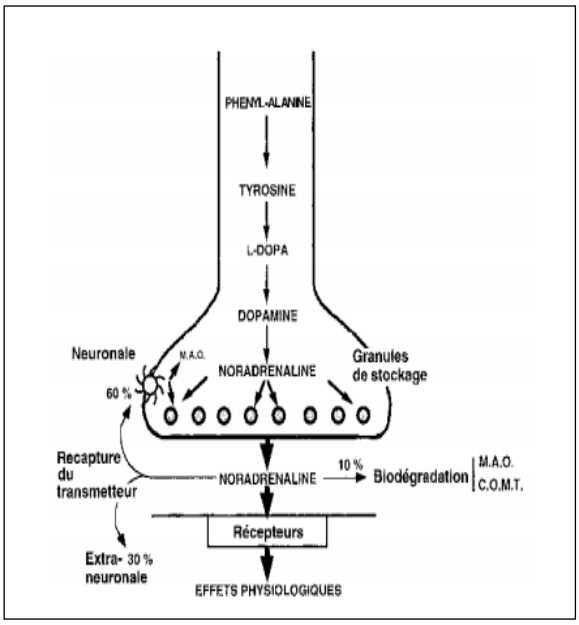


Figure 26 : Exemple de neurotransmission, la neurotransmission adrénergique (Brugere et al., 1999).

Mais cette subdivision reste trop simpliste : les récepteurs 1 et 2 peuvent générer des actions totalement opposées. Ces récepteurs sont donc situés dans la membrane des cellules post-synaptiques, l'activité α-mimétique vis à vis du muscle vasculaire suggère que les récepteurs α siègent sur la membrane ou au voisinage de celle-ci alors que les récepteurs β seraient probablement plus profondément situés.

Néanmoins, des récepteurs ont été identifiés sur la membrane présynaptique de l'extrémité du neurone post-ganglionnaire. Il s'agit des récepteurs α2 présynaptiques qui modulent la fonction orthosympathique en inhibant le relarguage de NA : il s'agit d'effet autorégulateur, c'est-à-dire la libération de la noradrénaline est physiologiquement et continuellement régulée par un feed-back exercé par la noradrénaline libre dans la synapse.

Les récepteurs α1, β1 et β2 sont donc des récepteurs postsynaptiques. On parle alors de β-bloquants et d'α1-bloquants qui sont donc des sympatholytiques (comme toutes les molécules intervenant sur l'inhibition de la biosynthèse de la NA ou sur la dégradation de la NA synaptique).

Les récepteurs α2 sont des récepteurs présynaptiques, on parlera de α2-bloquants donc des sympatholytiques même si dans ce cas l'effet physiologique de la NA sera augmenté (le bloquant va inhiber la recapture de la NA, en potentialisant son action. Cependant, cette recapture est physiologique et sous contrôle sympathique.

Toutes les molécules ou substances qui agissent sur les mécanismes présynaptiques ou synaptiques, donc directement ou indirectement vis à vis des récepteurs sont dites sympathomimétiques (ex : la xylazine, agoniste des α2 ; la phényléphrine, agoniste des α1; le clenbutérol, β-agoniste ; la cocaïne, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO = enzyme de dégradation de la NA), les hormones thyroïdiennes qui potentialisent les récepteurs…).

C. Centres de régulation du système nerveux autonome

Malgré que le système nerveux autonome soit un système involontaire, son activité est pourtant soumise à une régulation. Cette régulation se fait à 3 niveaux dans le Système nerveux central :

1. Tronc cérébral et moelle épinière

Bien que l'hypothalamus contrôle la régulation du SNA, c'est néanmoins la formation réticulaire du tronc cérébral qui exerce l'influence la plus directe sur les fonctions autonomes. Certains neurones moteurs du bulbe rachidien régissent de manière réflexe en régulant la fréquence cardiaque (FC), le diamètre des vaisseaux sanguins (centre cardiovasculaire) et l'automatisme respiratoires (centres respiratoires), tandis que la protubérance annulaire ou pont contient aussi des centres respiratoires qui interagissent avec ceux du bulbe rachidien (Houdas, 1990).

Certains centres du mésencéphale participent à la régulation du diamètre des pupilles. Des neurones moteurs de la moelle épinière régissent certaines activités gastro-intestinales, d'autres commandent les réflexes de défécation et de miction. Les influx sensitifs qui

provoquent ces réflexes autonomes sont surtout amenés au tronc cérébral par l'intermédiaire des neurofibres afférentes du nerf vague (figure 27).

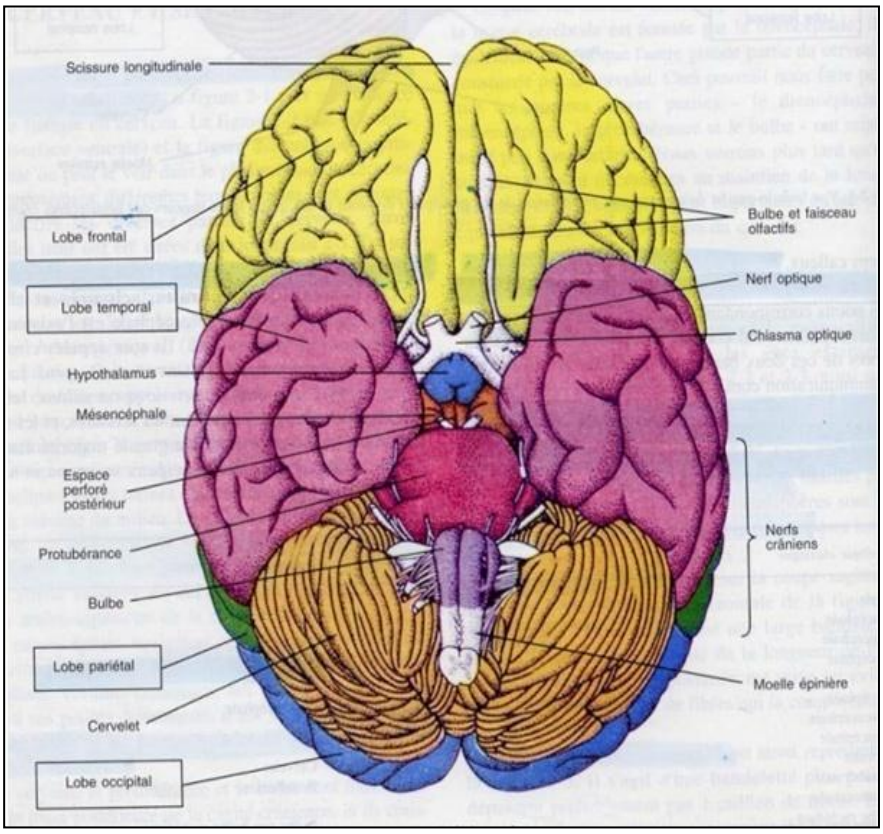


Figure 27 : Centres de régulation du système nerveux autonome (Marieb and Hoehn, 2007).

2. Hypothalamus

L'hypothalamus est le principal centre d'intégration du SNA. Ses noyaux agissent par l'intermédiaire des relais situés dans la formation réticulaire. Cette dernière influe à son tour sur les neurones moteurs préganglionnaires du SNA situés dans le tronc cérébral et de la moelle épinière (Rouvière et al., 2002). L'hypothalamus contient des centres de contrôle et de coordination.

- ✓ **Centre de coordination** :
  - l'activité cardiaque et endocrinienne ;
  - la pression artérielle ;
  - la température corporelle ;
  - l'équilibre hydrique.
- ✓ **Centre de contrôle** :
  - diverses émotions : la colère et le plaisir ;
  - les pulsions biologiques : la soif, la faim et le désir sexuel.

En effet, l'hypothalamus appartient au système limbique qui est la partie émotionnelle du cerveau. C'est la réaction émotionnelle engendrée par le système limbique vis à vis du danger et d'une situation génératrice d'anxiété qui signale à l'hypothalamus de régler le SNA sympathique en mode "lutte ou fuite".

3. Cortex cérébral

Constitue le sommet hiérarchique du système nerveux. Il fournit les facultés de perception, de communication, de mémorisation, de compréhension, de jugement et d'accomplissement des mouvements volontaires. Toutes ces facultés relevant du comportement conscient ou conscience. Les centres corticaux (ex. : cortex préfrontal) influent sur le fonctionnement autonome par l'intermédiaire des connexions avec le système limbique. Le rythme cardiaque peut s'accélérer sous le coup de la colère, le réflexe de salivation peut être provoqué par la simple pensée d'un aliment appétissant etc.

D. Régulation du système cardiovasculaire

La régulation de la pression artérielle dépend de plusieurs mécanismes. Le SNA est responsable de la régulation "rapide". Des tenso-récepteurs, situées à l'intérieur des parois de gros vaisseaux artériels (aorte, sinus carotidiens), détectent les variations de tension pariétale induites par les modifications de la pression sanguine. Ils transforment ce signal mécanique en signal électrique qui est transmis par voie nerveuse aux centres nerveux de régulation du SNA. De ces centres nerveux, des commandes sont transmises par les voies parasympathiques et sympathiques au cœur et aux artérioles pour réguler la pression artérielle (figure 28).

L'innervation parasympathique se distribue principalement au profit du nœud sinusal et du nœud auriculoventriculaire et dans une moindre mesure au myocarde biauriculaire, plus encore qu'à celui des ventricules. L'innervation sympathique, par contre, intéresse l'ensemble du cœur, artérioles et veines. Les systèmes sympathique et parasympathique sont continuellement activés.

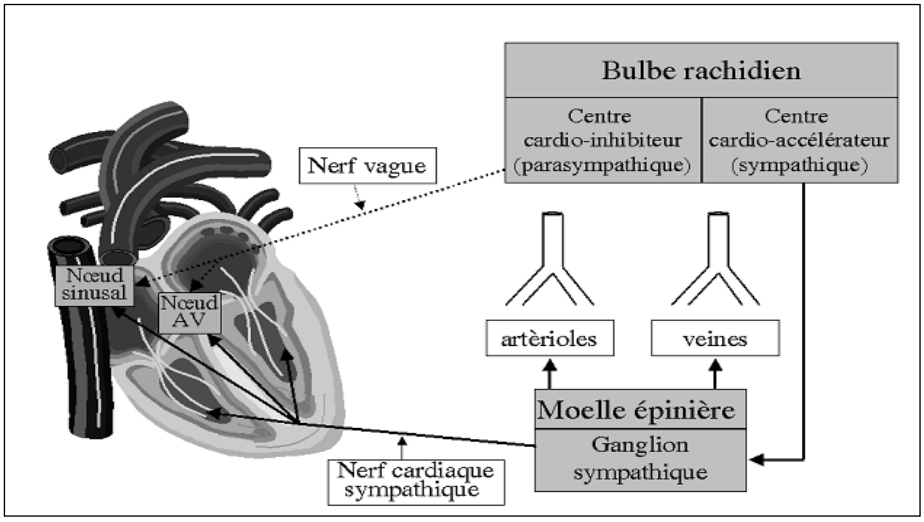


Figure 28 : Innervation autonome du système cardiovasculaire.

Les effets parasympathiques prédominent dans le fonctionnement normal du cœur, empêchant une accélération inutile de la fréquence cardiaque. Toutefois, le système nerveux sympathique peut annuler les effets parasympathiques en situation de stress. On observe classiquement à l'exercice, une augmentation du tonus sympathique et une diminution du tonus parasympathique, se traduisant par une augmentation du débit cardiaque à l'effort.

1. Effets de la stimulation Parasympathique (PΣ)

L'acétylcholine est le principal neuromédiateur du système parasympathique qui agit essentiellement, pour son action cardiovasculaire, sur des récepteurs muscariniques M2 et M3. La stimulation des récepteurs cardiaques M2, ralentit la conduction du tissu nodal, alors que les récepteurs vasculairesM3, provoquent une vasodilatation. La stimulation parasympathique diminue la cadence du nœud sinusal et ainsi déprime l'excitabilité des fibres de la jonction auriculo-ventriculaire, en ralentissant la transmission de l'influx cardiaque aux ventricules. Une stimulation vagale intense peut même inhiber totalement l'influx sinusal ou bloquer complètement sa transmission au niveau de la jonction auriculo-ventriculaire.

2. Effets de la stimulation Sympathique (Σ)

Son principal neuromédiateur est la noradrénaline, son action est renforcée par celle de l'adrénaline, ces catécholamines peuvent agir sur les récepteurs adrénergiques. Les récepteurs α sont situés surtout dans les parois vasculaires. Leur stimulation induit une vasoconstriction, donc une élévation de la pression artérielle par augmentation des résistances périphériques. La stimulation des récepteurs β2 vasculaires s'accompagne d'un effet vasodilatateur.

Les effets de la stimulation sympathique se traduisent par une augmentation de la cadence de la décharge du nœud sinusal et une stimulation de la conduction de l'excitabilité de manière ubiquitaire dans le cœur (Sara WONG, 2004).

3. Régulation de la fréquence cardiaque

3.1. Le contrôle accélérateur sympathique

Le système sympathique a un effet inotrope positif qui résulte non seulement de l'accélération cardiaque mais également d'une action directe sur le myocarde, en plus d'un effet dromotrope positif et batmotrope positif. L'innervation sympathique cardiaque émerge de la moelle dorsale, les fibres pré-ganglionnaires rejoignent les ganglions sympathiques cervicaux et les fibres post-ganglionnaires forment les nerfs cardiaques qui vont se distribuer non seulement aux cellules nodales mais également à l'ensemble des cellules myocardiques, y compris les cardiomyocytes ventriculaires (Lipsitz et al., 1993).

La suppression de tout contrôle nerveux de l'activité cardiaque entraîne une élévation de la FC qui atteint en moyenne 120 bpm. Ceci montre qu'à l'état normal de repos, lorsque la FC est de l'ordre de 70 bpm, le tonus cardio-modérateur vagal l'emporte nettement sur le tonus cardio-accélérateur sympathique (de Champlain et al., 1976). Toute accélération de la FC ne dépend que de l'action du système sympathique (Timms et al., 2011). Néanmoins, le ralentissement du cœur implique l'action presque exclusive du système cardio-modérateur, le tonus sympathique est très rapidement supprimé (Houdas, 1990). La régulation nerveuse cardiaque est un réflexe qui implique la mise en jeu des barorécepteurs.

3.2. Le contrôle cardio-modérateur parasympathique

Les fibres parasympathiques à destinée cardiaque sont conduites par le nerf vague. Le corps du premier neurone se trouve dans le bulbe, les fibres pré-ganglionnaires qui en sont issues constituent la majeure partie du nerf vague (Xème paire des nerfs crâniens). Le second corps neuronal est à proximité immédiat du cœur. Les fibres post-ganglionnaires qui sont donc très courtes, se terminent au niveau du nœud sinusal et, dans une moindre proportion, au niveau du nœud auriculo-ventriculaire et du myocarde auriculaire. Cependant, ces fibres n'atteignent guère le myocarde ventriculaire. Le nerf vague droit innerve le nœud sinusal et le gauche innerve le nœud auriculo-ventriculaire. La stimulation du nerf vague entraîne un ralentissement de la FC par une action frénatrice continue sur l'activité cardiaque.

L'action du parasympathique est chronotrope, s'exerçant avant tout sur le nœud sinusal, dromotrope et batmotrope négatives. La puissance contractile du ventricule est également abaissée lors d'une hyperactivité vagale. Cette action résulte d'une propriété particulière de la fibre myocardique : la force contractile des fibres est en relation directe avec la fréquence de stimulation. Aussi, la diminution de la puissance contractile sous l'effet de la stimulation vagale est corollaire du ralentissement de la fréquence et non de l'effet d'une action directe des vagues sur le myocarde ventriculaire (Akiyama and Yamazaki, 2001).

4. Régulation de la Pression Artérielle

La pression artérielle au repos est l'une des grandeurs hémodynamiques les plus stables : Elle ne varie pas plus de 10 mmHg autour de la valeur moyenne. Elle est donc étroitement régulée par des mécanismes efficaces qui interférent entre eux et en déterminent sa valeur définitive. Ces mécanismes n'ont pas tous la même importance dans les conditions physiologiques et, à plus forte raison, en pathologie.

4.1. La régulation de la pression artérielle à court terme

Les baroréflexes et les chémorécepteurs artériels jouent un rôle majeur dans le contrôle à court terme, de quelques secondes à quelques minutes, de la pression artérielle (PA) par la modulation de l'activité nerveuse sympathique (ANS) et parasympathique à destinée cardiaque et vasculaire.

4.1.1. Action des barorécepteurs en orthostatisme

A l'état normal, les impulsions émises par les barorécepteurs modèrent en permanence les centres de commande. Ils sont actifs en toute circonstance physiologique : par exemple, ils sont moins stimulés, lors du passage de la position couchée à la position debout ou assise, ce qui prévient normalement une hypotension immédiate en augmentant d'une part l'activité cardiaque, d'autre part le tonus vasoconstricteur périphérique. A l'opposé, ils peuvent émettre de puissants messages freinateurs : La stimulation manuelle des sinus carotidiens, ou le port de chemise au col trop serré, stimulant une hypertension majeure, peuvent entraîner un arrêt cardiaque transitoire (Guénard, 2001).

Le baroréflexe n'agit pas à long terme : En effet en cas d'hypo- ou d'hypertension permanente, les récepteurs s'adaptent en quelques jours au niveau de la PA auquelle ils sont soumis et deviennent inactifs à long terme (Robertson D. et al., 1995) (figure 29).

.

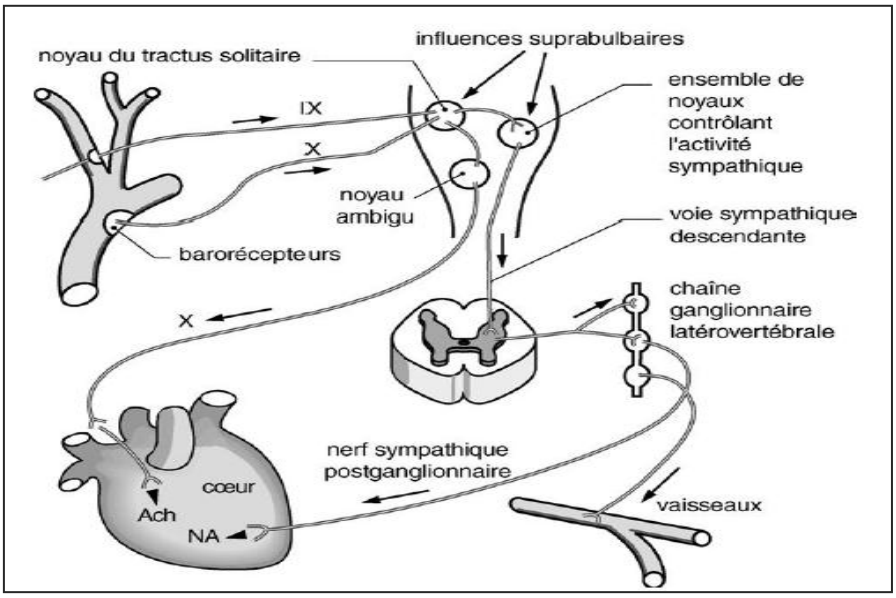


Figure 29 : Voies de fonctionnement de l'arc baroréflexe (Souza Neto et al., 2003).

4.1.2. Les chémorécepteurs

Il existe deux types de chémorécepteurs centraux et périphériques et ils sont situés au niveau de la crosse aortique et du sinus carotidien (Despas et al., 2006). La stimulation des chémorécepteurs a lieu lors d'une hypoxie ou d'une hypercapnie entraînant en même temps une hyperventilation et une tachycardie, et par conséquent une augmentation de la pression artérielle (Séverac et al., 2007).

Lors d'une augmentation de la PSA, le centre bulbaire stimule l'hyperventilation pulmonaire, par l'intermédiaire du nerf vague, et inhibe l'activité du système sympathique. En plus de l'hypoxie et l'hypercapnie, les chémorécepteurs centraux favorisent l'élimination de l'excès des ions H+ par combinaison de H3COO- pour former de l'eau (H2O) et du dioxyde de carbone (CO2). Cependant, l'action des chémorécepteurs est plutôt un moyen de lutte contre les conséquences métaboliques d'une trop grande baisse de la PA, qu'un processus de régulation physiologique de la pression artérielle.

4.2. Régulation de la pression sanguine artérielle à moyen terme

4.2.1. Mise en jeu du système rénine - angiotensine - aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) fait partie des systèmes primordiaux qui interviennent dans ce type de régulation**.** Une baisse ou une augmentation de la PSA est détectée directement par l'appareil juxta-glomérulaire rénal. En cas d'une diminution de la PSA, l'appareil juxta - glomérulaire détecte ce changement et répond par une sécrétion de la

rénine (figure 30). Ce dernier assure la conversion du précurseur inactif d'angiotensinogène en AngI.

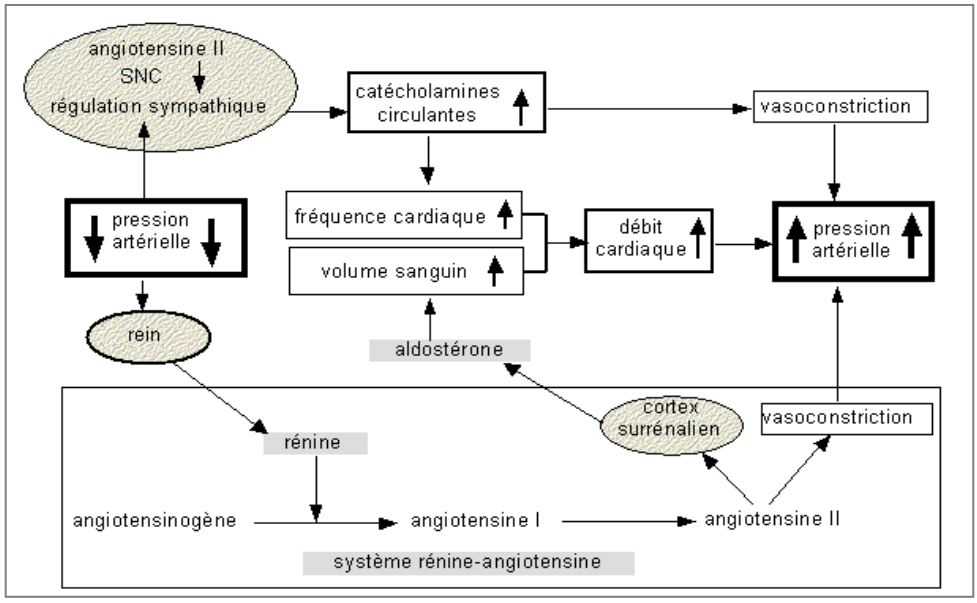


Figure 30 : Régulation à moyen terme de la pression artérielle sanguine.

L'enzyme de conversion de l'angiotensine secrétée par les cellules endothéliales convertit l'angiotensine I en angiotensine II plus active. Cet enzyme a un effet vasoconstricteur sur les artères en augmentant la résistance. Sa deuxième fonction sur cette régulation est d'augmenter la volémie par la sécrétion de l'aldostérone qui induit à son tour la réabsorption des ions Na+ et H2O par les tubules rénaux. La stimulation du SRAA augmente alors la PSA (figure 31) par une augmentation de la volémie (précharge) et une augmentation des résistances périphériques. Dans le cas d'une augmentation de la PSA, il y a inhibition de la rénine et blocage de tout le mécanisme cité ci-dessus.

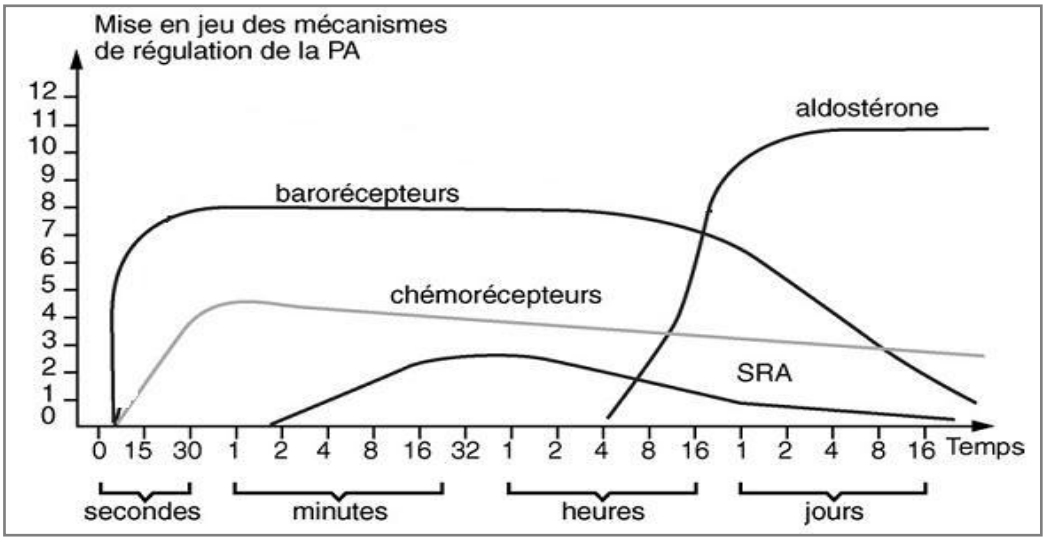


Figure 31 : Efficacité des différents mécanismes impliqués dans le contrôle de la pression artérielle sanguine (Souza Neto et al., 2003).

4.2.2. Action de l'endothéline et le monoxyde d'azote (NO)

L'endothéline, originaire de l'endothélium vasculaire, est un puissant vasoconstricteur. Elle est libérée lorsque la pression sanguine diminue, favorisant l'entrée du calcium dans le muscle lisse vasculaire, provoquant sa contraction et par conséquent la vasoconstriction. En revanche, le NO secrété par ces mêmes cellules endothéliales (Forstermann and Munzel, 2006) a des effets opposés à l'endothéline (Lerman and Burnett, 1992).

Il est libéré lors d'une augmentation de la pression sanguine artérielle en réponse aux signaux constitués par des molécules d'Acétylcholine (effet parasympathique) et de bradykinine. Le NO agit par le GMP cyclique (un second messager) qui active la pompe SERCA du réticulum sarcoplasmique (récupération du calcium intracellulaire) et favorise une vasodilatation à la fois réflexe et localisée. L'altération endogène du NO contribue à une hyperactivité sympathique (Patel and Schultz, 2012).

4.3. La régulation de la pression sanguine artérielle à long terme

La régulation à long terme de la pression sanguine artérielle est assurée par l'hormone antidiurétique (l'ADH) et l'aldostérone et se fait exclusivement par le rein, et concerne surtout la volémie. L'ADH, sécrétée par l'hypothalamus, agit sur la réabsorption de l'eau au niveau de l'anse de Henlé et réduit la diurèse. Ce mécanisme est aussi impliqué dans la régulation à court terme avec un effet très minime. L'ADH active également l'angiotensine qui stimule la libération de la rénine.

CHAPITRE III :
L'EPILEPSIE ET LA DYSREGULATION DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE AUTONOME

I. Epilepsie et dysrégulation du système cardiovasculaire autonome

1. Dysfonctionnement du système nerveux autonome en période de crises

Les crises d'épilepsie peuvent provoquer une variété de réponses autonomes telles que cardiovasculaire, respiratoire, gastro-intestinale, cutané, urinaire et des manifestations génitales, et aussi la vie affective et sexuelle (Devinsky, 2004). Les effets des décharges critiques sur le SNA semblent vraisemblablement médiés par les systèmes corticales, limbiques et hypothalamiques, et donc les crises qui découlent de ou se propagent dans des régions situées dans le réseau autonomique central peut mimer la stimulation des afférences autonomes ou modifier l'expression autonome (Goodman et al., 1990, Oppenheimer et al. 1992).

Les crises d'épilepsie peuvent avoir un effet direct sur le rythme cardiaque. Elles provoquent le plus fréquemment des tachycardies (Smith et al., 1989, Leutmezer et al., 2003, Rugg-Gunn et al., 2004). Plus rarement des bradycardies, des asystolies et d'autres troubles du rythme. Les aires corticales impliquées dans la régulation du rythme cardiaque ont été décrites à l'aide des modèles animaux, des descriptions des lésions focales chez l'homme et des résultats de la stimulation électrique chez des patients porteurs d'électrodes intracérébrales pour explorer des épilepsies rebelles. Plus récemment, l'incidence de la mort subite inexpliquée (SUDEP) chez les épileptiques a incité à étudier les relations entre les troubles du rythme cardiaque et la SUDEP (Nashef et al. 1996, Tinuper et al. 2001, Rugg-Gunn et al. 2004).

Selon les résultats d'examen de l'IRM et de TDM, il semble que les perturbations cardiaques enregistrées dans l'ECG peuvent se produire même en l'absence de tout changement structurel ou anomalie cérébrale évidente, en outre, la présence des changements particuliers de la FC n'est pas toujours liée au foyer épileptogène (Reeves et al. 1996, Britton et al., 2006). Il a également été démontré que les crises d'origine du lobe temporal en particulier avec un début de crises au niveau mésiale, sont plus susceptibles de provoquer des changements de la fréquence cardiaque (Galimberti et al., 1996, Tinuper et al., 2001, Garcia et al., 2001, Leutmezer et al., 2003 , Britton et al., 2006).

Dans l'Epilepsie du Lobe Temporal, les crises survenant à proximité des centres de contrôle et de régulation cardiovasculaire, peuvent affecter les variations de la fréquence cardiaque.

2. Variation de la fréquence cardiaque en période inter-critique

la prévalence des troubles du rythme cardiaque enregistré pendant la période intercritique chez les patients souffrant d'épilepsie est similaire à celle de la population en bonne santé (Blumhardt et al. 1986, Massetani et al., 1997). Néanmoins, l'augmentation de la fréquence cardiaque intercritique a été observée chez certains patients avec différents types d'épilepsie (Evrengul et al. 2005, Harnod et al., 2008). Ces variations de la fréquence cardiaque ont été suggérées pour se produire en raison de l'altération de la fonction cardiovasculaire autonome.

Avec l'utilisation des méthodes d'enregistrement classiques à court et à long terme pour l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque, ila été démontré que les patients atteints d'épilepsie chronique présentent un dysfonctionnement au niveau des deux systèmes nerveux parasympathique et sympathique en dehors des crises (Frysinger et al., 1993, Massetani et al. 1997, Isojärvi et al. 1998, Tomson et al.1998, Ansakorpi et al. 2000, Harnod et al. 2008), néanmoins, la signification clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Bien que les mécanismes conduisant à cette dysautonomie ne sont pas encore bien compris, il a été suggéré que la diminution intercritique de la variabilité de la FC chez les patients atteints d'ELT est due à l'épilepsie elle-même, plutôt que de tout régime d'antiépileptiques spécifique (Ansakorpi et al., 2002), mais le contraire est également suggeré (Devinsky et al., 1994, Tomson et al., 1998) . En fait, il est difficile de distinguer avec certitude l'influence de l'épilepsie elle-même et celle des antiépileptiques.

En ce qui concerne les antiépileptiques, la CBZ qui est un bloqueur des canaux de sodium a été le plus souvent suggéré d'être associée au dysfonctionnement du système nerveux autonome chez des patients atteints d'épilepsie (Devinsky et al., 1994, Isojärvi et al. 1998, Tomson et al. 1998, Ansakorpi et al., 2000, Persson et al., 2003). En outre, une autre étude chez des patients soufrant d'épilepsie pharmacorésistante a montré une augmentation de l'activité sympathique cardiaque durant le sommeil induite par l'arrêt brusque de la CBZ (Hennessy et al., 2001).

Cependant, contrairement aux résultats précédents, une autre étude a montré que le dysfonctionnement autonome sympathique était moins sévère chez des patients sous traitement de CBZ ou OXC par rapport à ceux qui ne le sont pas (Koseoglu et al.2009).

Dans l'épilepsie du lobe temporal, les crises originaires des structures temporales mésiales, à savoir l'amygdale et l'hippocampe, ou des régions du néocortex, ainsi que des lésions dans ces régions peuvent entraîner des anomalies manifestées par l'altération de la variabilitéde la FC. Ceci est étayé par des observations montrant que la sclérose de l'hippocampe peut être associée à une diminution de la variation intercritique de la fréquence cardiaque (Ansakorpi et al. 2004, Koseoglu et al., 2009). Une étude antérieure a montré que la chirurgie de l'épilepsie n'a aucune incidence sur la variabilité de la FC (Persson et al., 2006), bien que la variabilité de la FC a été améliorée chez des candidats destinés à la chirurgie même avant l'intervention chirurgicale (Persson et al., 2005).

II. Mort subite inattendue et inexpliquée en épilepsie (SUDEP ou MSIE)

1. Définition

Bien qu'il y a un manque de consensus sur la définition de SUDEP. La définition la plus largement utilisée est la suivante : mort subite et inattendue, avec ou sans témoin, non liée à un traumatisme ou à une noyade, avec ou sans crise mais sans état de mal, pour laquelle l'autopsie ne montre pas une cause toxique ou anatomique de la mort (Nashef, 1997). En raison de différences dans les définitions et les méthodologies MSIE, il est difficile de comparer les résultats des différentes études sur la SUDEP. Selon les auteurs, le cerveau, le système cardiovasculaire ou le système respiratoire peuvent être mis en cause. Des travaux supplémentaires doivent être ainsi envisagés afin d'améliorer les connaissances sur les facteurs de risque favorisant la SUDEP et sur les mécanismes physiopathologiques impliqués.

2. Epidémiologie

Le taux d'incidence annuel de SUDEP est estimé à 1 pour 1000 soit 500 cas sur les 500 000 patients atteints d'épilepsie en France. Il existe une grande variation de risque de SUDEP au sein de la population épileptique allant de 0,09 pour 1000 personnes-années dans certaines études à 9,3 pour 1000 personnes-années pour les candidats destinés à la chirurgie de l'épilepsie. (Tomson et al., 2008). Les patients qui subissent une SUDEP ont en moyenne entre 20 et 40 ans (Ryvlin et al., 2010).

3. Facteurs de risque de SUDEP

L'essentiel des patients à risque de SUDEP sont atteints d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante et présentent des crises épileptiques nocturnes, susceptibles de se généraliser. La variation de risque de SUDEP dépend fortement du type et de la sévérité de l'épilepsie (entre 0,9 et 2,3/1000 patients-année), le risque atteint entre 6,3 et 9,3/1000 patients-année pour les épilepsies pharmaco-résistantes (Hart, 2012). Les facteurs de risque de SUDEP sont multiples. Le risque de SUDEP augmente par la présence et la fréquence de crises généralisées tonico-cloniques, l'âge précoce d'apparition de l'épilepsie, l'absence de traitement antiépileptique, la mauvaise observance du traitement ou au contraire une polythérapie non contrôlée (Téllez-Zenteno et al., 2005).

Tomson et al., 2008 mettent en cause deux médicaments impliqués dans la physiopathologie de SUDEP dans les épilepsies généralisées idiopathiques : la lamotrigine et la carbamazépine. Il n'est cependant pas possible de conclure à ce jour sur la responsabilité effective de ces deux molécules.

Scorza et al., 2014 mettent en relief deux facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue de SUDEP : la consommation d'alcool et le tabagisme. D'une part, certaines études ont montré que les crises d'épilepsies pouvaient se déclencher sous l'effet de l'alcool. Les personnes atteintes d'épilepsie qui consomment de l'alcool de façon modérée ou chronique augmentent le risque de déclenchement des crises car l'alcool favorise la survenue des facteurs induisant l'épilepsie comme les traumatismes crâniens ou une ischémie cérébrale. De plus, la consommation abusive et régulière de l'alcool favorise l'hypertension artérielle. Or, l'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire et par conséquent de SUDEP.

Par ailleurs, des études ont montré que la majorité des épilepsies qui entraînent des troubles cardiaques sont d'origine temporale. En revanche, d'autres études expérimentales, portant sur l'implication du cortex insulaire dans le déterminisme des asystolies ictales, ont été menées sur des modèles animaux, notamment sur le rat. Celles-ci montrent qu'il y a production d'arythmies myocardiques d'origine épileptique dès lorsque des décharges sont provoquées dans les structures hypothalamiques et du tronc cérébral. Par ailleurs, la microstimulation phasique de l'insula postérieure chez le rat entraîne une asystolie et le décès de l'animal.

De plus, la stimulation des structures amygdaliennes et hippocampiques sont également susceptibles de provoquer des troubles cardiaques chez le singe et le rat, suite à une décharge épileptique (Ryvlin et al., 2009). Ces données plaident toutes pour l'implication du cortex insulaire dans la génèse des troubles cardiaques.

Le rôle des différents antiépileptiques dans la SUDEP est resté controversé. Une large étude de contrôle de cas a montré que par rapport à avoir été sur un ou deux médicaments, l'absence de traitement médicamenteux était aussi un facteur de risque important pour la SUDEP (Langan et al., 2005).

De même, certaines études rapportent le non-respect des antiépileptiques peut constituer un facteur de risque de mort subite (George & Davis 1998, Williams et al., 2006). Il y a peu d'études qui ont procéder à étudiers'il existe une association entre certains antiépileptiques et l'incidence accrue de SUDEP. Une étude a révélé une association entre l'incidence de SUDEP et le traitement à base de CBZ (Timmings 1998). En revanche, une autre étude n'a trouvé aucune différence entre la monothérapie à base de CBZ ou à base de phénytoïne par rapport à l'incidence de SUDEP (Nilsson et al., 1999). En outre, la LTG a également été suggérée d'être associée à un risque accru de SUDEP (Aurlien et al. 2007, Hesdorffer et al., 2011).

Dans l'ensemble, l'association entre les différents antiépileptiques et la SUDEP est difficile à expliquer. La médication pourrait empêcher la SUDEP en améliorant le contrôle des crises. A l'inverse, le retrait brutal des antiepileptiques peut considérablement augmenter le tonus sympathique pendant le sommeil et l'apparition d'arythmies cardiaques indésirables (Kennebäck et al.1997, Hennessy et al. 2001). Cependant, actuellement, il y a aucune raison bien définie pour éviter tout médicament particulier en vue de réduire le risque de SUDEP (Walczak 2003).

En conclusion, la mort subite dans l'épilepsie semble le plus souvent être associée à une épilepsie réfractaire chronique avec un large éventail de différents facteurs de risque mentionnés ci-dessus (Tomson et al., 2008). Par conséquent, l'identification des patients à risque de SUDEP parait difficile.

CHAPITRE IV:
EXPLORATION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

I. Techniques d'exploration du système nerveux autonome

L'étude du système nerveux autonome (SNA) est particulièrement difficile chez l'homme, car ce système est complexe et peu accessible aux explorations (Fonarow et al., 2005). Plusieurs techniques exploratoires ont été mises au point au cours des dernières décennies. Parmi celles-ci, nous ne développerons que les principales techniques utilisées de façon contemporaine.

A. Méthodes Directes

1. La microneurographie

La microneurographie permet une évaluation dynamique des modifications à court terme de l'activité orthosympathique de manière indépendante de l'influence de la jonction neuro-effectrice. Il s'agit d'une technique mise au point en Suède au milieu des années 1960 par Haghbarth et Vallbo (Vallbo, Hagbarth et al. 2004).

L'enregistrement s'effectue au moyen d'une microélectrode en tungstène (200 µm dediamètre), un des seuls métaux encore assez rigide à ce diamètre et présentant des propriétés appropriées de conduction électrique. La microélectrode est insérée au contact des fibres othosympathiques efférentes qui cheminent autour d'un nerf. En raison d'une accessibilité par voie percutanée, le nerf fibulaire (nerf cravatant la tête de l'os fibulaire, anciennement dénommé os péroné) est couramment utilisé (une faible paresthésie peut survenir dans 10% des cas, mais celle-ci est résolutive sous une semaine (Eckberg, Wallin et al. 1989) (figure 32).

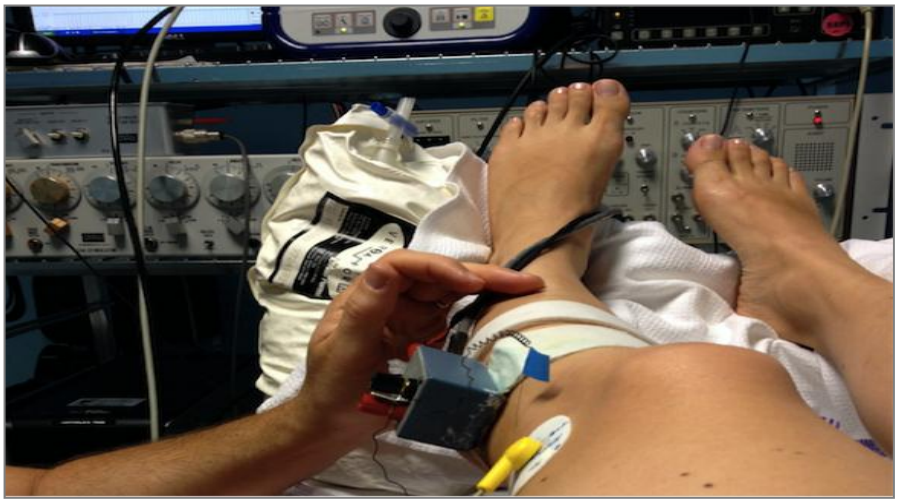


Figure 32 : Implantation des microélectrodes lors d'un enregistrement de l'activité orthosympathique par microneurographie.

2. Scintigraphie myocardique à la Métaiodobenzylguanidine-iode 123 (MIBG)

Il s'agit d'une technique permettant d'apprécier, in vivo, les réserves adrénergiques myocardiques des patients en insuffisance cardiaque congestive. Elle permet l'exploration de la fonction adrénergique présynaptique. La fixation cardiaque de la MIBG qui est un analogue de la noradrénaline est diminuée lors de l'insuffisance cardiaque, reflétant ainsi une diminution de recapture de la noradrénaline par les extrémités présynaptiques cardiaques (Denis Agostini et al. 2007).

B. Méthodes indirectes et non invasives

1. Les tests cardio-vasculaires d'exploration du SNA (utilisés dans notre étude)

A côté de l'analyse des symptômes cliniques, différents tests d'exploration du système cardiovasculaire autonome, initialement décrits par Ewing sont utilisés (Ewing et al., 1980). Ces tests sont au nombre de cinq et ont pour objectif d'apprécier la régulation cardiovasculaire par le système nerveux autonome (SNA). Ils sont basés sur l'analyse d'enregistrements en continu de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle digitale de façon non invasive par la méthode photopléthymographique. Selon les critères d'Ewing on retient le diagnostic de dysautonomie si deux tests au moins sont perturbés. Parmi ces tests, on cite :

1.1. la contraction isométrique de l'avant-bras (Hand Grip)

Ce test permet d'explorer les fibres de petit calibre de la voie éfférente sympathique de l'arc réflexe. Il s'agit d'un effort de contraction manuelle pratiquée pour déterminer les modifications de la TA à l'effort statique. Il consiste à faire pratiquer par le patient une pression isométrique de l'avant-bras à 50% de la force maximale à l'aide d'un dynamomètre maintenu dans la main pendant 5min (Coghlan, 1996) (figure 30).

Les variations des pressions artérielles systolique et diastolique sont calculées en fin de test.
L'augmentation de la PA est secondaire à l'augmentation du débit cardiaque et des résistances périphériques. L'augmentation de la FC est due d'abord à un retrait du frein vagal puis à une activation sympathique. Cette contraction musculaire soutenue entraine une augmentation de la PA et de la FC. Chez le sujet normal, la pression artérielle diastolique doit augmenter de 10mmHg.

- Pour la réponse vagale : Ce test recherche une réponse de la FC aux 15 secondes qui suivent une pression maximale réalisée à l'aide d'un dynamomètre.
- Pour la réponse sympathique α périphérique : Une pression de 50% de moins par rapport à la pression maximale d'une durée de 3 minutes, permet d'évaluer et de mesurer la variation de la PA (Benjelloun et al., 2009b).

Ce test est utilisé pour mettre en évidence une dysautonomie. La réponse à ce test est jugée par la mesure des variations de la PA ou de la FC selon la formule suivante :

(PA (ou FC) après stimulation - PA (ou FC) avant stimulation)/PA (ou FC) avant stimulation.

Le résultat est exprimé en pourcentage. Une réponse égale à 10% est considérée comme normale, au-dessus de 10% on parle d'une hyperactivité, et au-dessous de 10% de déficience vagale ou sympathique (Benjelloun H, 2006).

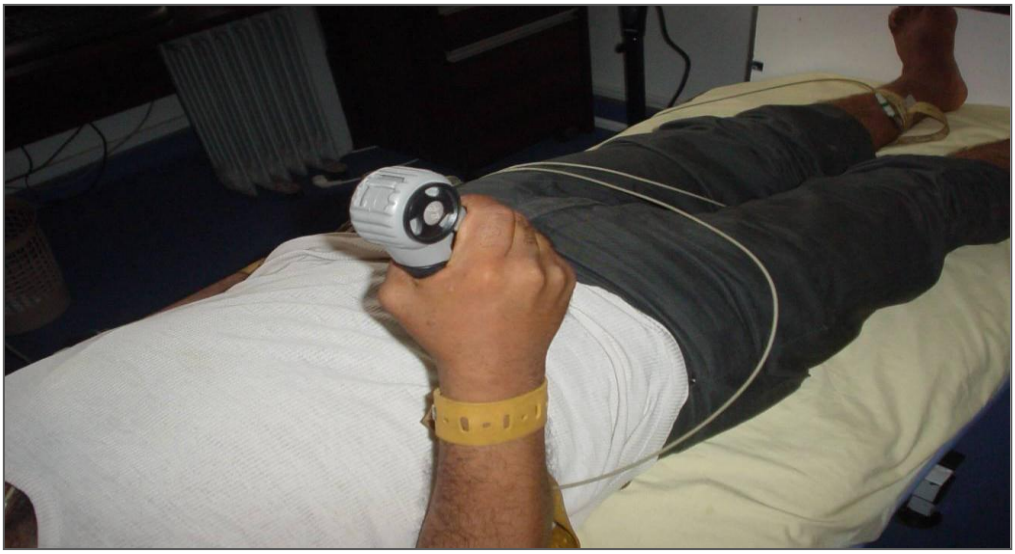


Figure 33 : Test de Hand Grip, le patient exerce une pression isométrique sur un dynamomètre.

1.2. Hyperventilation

Après 10 minutes de repos, on demande au patient de respirer à une fréquence de deux cycles par seconde pendant 4 min, puis on lui demande de respirer spontanément et normalement pendant 5 minutes de plus (Low et al., 1998).

1.3. La manoeuvre de respiration ample dirigée (test Deep Breathing)

Il s'agit d'un test qui présente un intérêt majeur dans l'évaluation de l'activité vagale (RV). Il évalue la fonction autonomique en mesurant les modifications la FC, en réponse à une respiration profonde.

Le test consiste à l'aide d'un enregistrement électrocardiographique en la mesure continue de la FC au décours d'une manœuvre de ventilations amples dirigées, pour laquelle on demande au patient de réaliser une succession d'inspirations (RR max) et d'expirations (RR min) profondes de 5 secondes chacune pendant une minute.

Le patient doit être placé en position décubitus, détendu (figure 34). La fréquence respiratoire a une influence sur l'espace RR. Une arythmie sinusale d'origine respiratoire est physiologique, elle dépend de l'activité vagale : celle-ci diminue lors de la stimulation des récepteurs pulmonaires par l'étirement.

Le résultat est donné en pourcentage : (RR maximal - RR minimal/RR minimal) x100. La valeur est jugée normale à 30%, en dessous de cette valeur on a une déficience vagale et en dessus de cette valeur on a une hyperactivité vagale. Ce pourcentage dépend de nombreuses variables : l'âge, la fréquence respiratoire, les méthodes d'analyse, l'hypocapnie, l'activité sympathique, la position du sujet, les salicylates et autres médications, la profondeur de la respiration, l'obésité et il est généralement très élevé chez les jeunes (I. El Honsali et al., 2004).

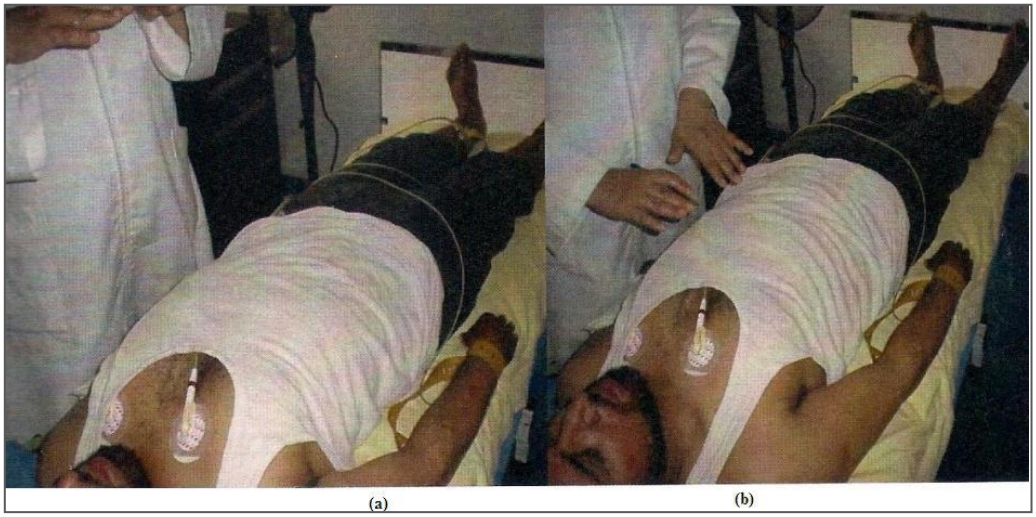


Figure 34 : Test de DB en phase d'inspiration profonde (a) puis d'expiration profonde (b).

1.4. Le stress mental

Ce test entraine une augmentation de l'activité sympathique centrale avec une diminution du flux sanguin vers les extrémités et une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Il explore les voies efférentes sympathiques (Badian et al., 1979). Le résultat obtenu se traduit par une augmentation de la PA et de la FC par activation sympathique centrale (Palma-Rigo et al., 2011).

Il consiste à demander au sujet de faire un calcul mental : soustraire le chiffre 7 successivement à partir de 200 jusqu'à zéro. Des études ont montré que le calcul mental entraînerait une surréactivité cardiovasculaire et une modification des valeurs de base de la variabilité de la fréquence cardiaque (Guasti et al., 2009).

Les activités sympathiques "α" et "β" centrales sont exprimées par les variations de la PA et de la FC respectivement, avant et après stimulation, selon la formule suivante : (PA (ou FC) après stimulation - PA (ou FC) avant stimulation)/ PA (ou FC) avant stimulation. Le résultat obtenu est exprimé en pourcentage. Généralement, une réponse égale à 10% est considérée comme normale, au-dessus de 10% on parle d'hyperactivité et en dessous de 10% on parle de déficience sympathique.

1.5. Le test d'orthostatisme (Tilt-test)

Il s'agit d'une stimulation du système nerveux sympathique. Le passage en orthostatisme entraîne toute une série de processus physiologiques d'adaptation chez les sujets normaux. Dans ce cas, de grands volumes de sang sont ainsi déplacés. Le retour veineux vers le coeur s'en trouve abaissé, ce qui fait chuter d'environ 40 % le volume systolique et la tension artérielle. Les barorécepteurs captent ces changements et transmettent leurs signaux au centre cardiovasculaire, qui répond par une stimulation du tonus sympathique. Dans les conditions physiologiques, la chute modérée de la pression aortique est corrigée dans les 30 secondes par la mise en jeu d'arcs baroréflexes, dont le point de départ se situe au niveau des barorécepteurs carotidiens et aortiques, ce qui entraîne une vasoconstriction artérielle et une tachycardie (Grubb and Karakas, 1999; Perini and Veicsteinas, 2003; Ramirez-Marrero et al., 2008).

1.5.1. L'orthostatisme passif (table basculante ou tilt-test)

Le patient est allongé sur une table basculante avec appui podal, et est progressivement incliné jusqu'à 80° pendant 10 à 15 minutes. La durée du test peut être prolongée jusqu'à 30 à 40 minutes en fonction de la pathologie recherchée (syncope par exemple) (Freeman, 2008).
Les paramètres (FC et PA) sont mesurés au cours de l'examen (figure 42).

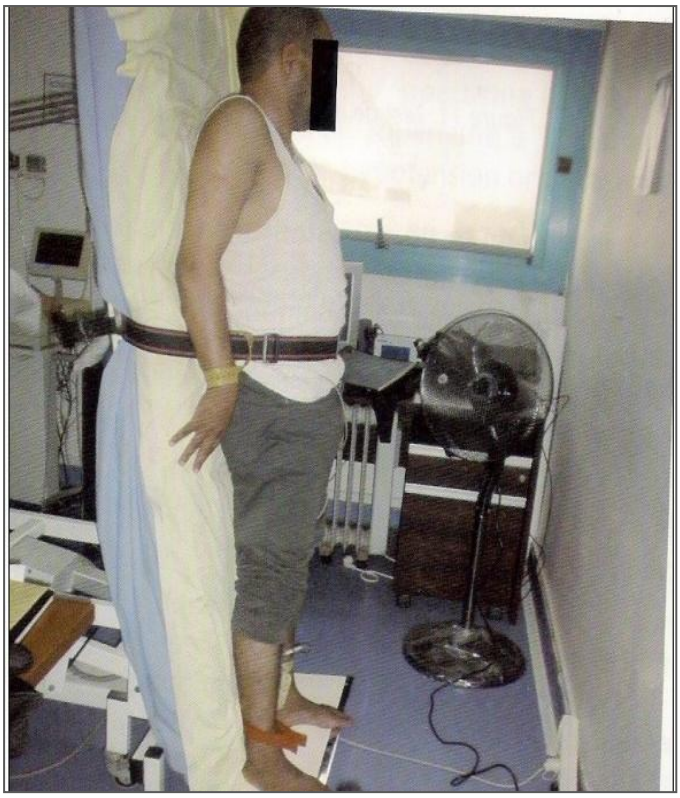


Figure 35 : Tilt-test : inclinaison du lit du patient à 80° et mesure de la FC et de la PA durant 10 minutes.

Interprétation des cinq grades du test orthostatique :

- Grade 0 : résultats normaux.
- Grade I : apparition des signes suivants :
  - Oscillation excessive de la PA : l'amplitude varie de plus de 20 mmHg sur l'enregistrement : anomalie des barorécepteurs.
  - Accroissement de la FC ≥ 30 batt/min qui persiste sur 50% au moins sur les 5 premières minutes de l'enregistrement ou au delà de 120 batt/min : POTS.
  - Augmentation de la PAD ≥ 10mmHg sur 50% de l'enregistrement : HTAorthostatique.
- Grade II : diminution de la PA systolique >20 mmHg durant la première minute du test suivie d'une récupération : HTA orthostatique
- Grade III : maintien de l'HO mais asymptomatique.
- Grade IV : maintien de l'HO avec des signes fonctionnels de l'intolérance orthostatique.

1.5.2. L'orthostatisme actif (stand up)

Ce test consiste également en une évaluation de l'activité du système nerveux sympathique. Au cours de ce test, le sujet sollicite sa musculature pour se lever. La surveillance de la tension artérielle, battement par battement, fait appel à des systèmes adaptés à la détection des variations brutales de la tension artérielle (Montano et al., 1994).

Le protocole d'examen varie selon les protocoles cliniques et selon les opérateurs : pour la plupart des auteurs, si la phase de décubitus préalable est de 10 à 20 minutes, la durée de la phase d'orthostatisme est d'environ 5 à 45 minutes. Le test que nous avons l'habitude de réaliser dure en moyenne 10 minutes (Karas et al., 2008). Le test est arrêté lorsque le patient présente des symptômes tels qu'un vertige, des douleurs thoraciques, une cyanose des extrémités ou un état pré-syncopal ou en cas d'augmentation ou de diminution importante de la FC et de la PA (Fadel, 2008).

Les valeurs de la PA et de la FC sont enregistrées. Les signes cliniques ou paramétriques d'une HO ou d'un POTS ou d'une syncope sont recherchés (Laranjo et al., 2012). Une chute de la PA systolique de 20 mmHg et de la PA diastolique de 10 mmHg et une PA systolique au-dessous de 90 mmHg, maintenue pendant au moins cinq minutes (d'autres réduisent la durée à au moins 3 minutes) est considérée comme une hypotension orthostatique (HO) (Benjelloun et al., 2005; Serratrice and Verschueren, 2010).

Une augmentation de la FC de 30 battements ou plus, pendant les trois premières minutes, est considérée comme un syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS) selon P.LOW (I. El Honsali et al., 2004).

1.6. La manoeuvre de Valsalva

Chez le sujet normal, la manoeuvre de Valsalva induit une modification tensionnelle et de la fréquence cardiaque qui peut être absente en cas de neuropathie végétative. Elle teste aussi bien le vague que le sympathique périphérique. Le patient exerce une expiration bloquée après une inspiration profonde en soufflant dans un embout relié à un manomètre et maintenant une pression de 40 mmHg durant 12 secondes. Les variations de la PA suivent principalement la réponse d'origine sympathique, alors que les variations de la FC suivent essentiellement la réponse parasympathique (bradycardie réflexe post tachycardie).

En effet, ces variations de la PA et de la FC évoluent en 4 phases consécutives :

- ✓ Dans un premier temps, après 4 secondes : la contrainte induit une augmentation de la pression intrathoracique associée à une brève augmentation de la PA et une diminution réflexe de la FC ;
- ✓ Dans un second temps, durant 15 secondes pendant le test : une diminution du retour veineux se produit entraînant une diminution de la PA, puis une augmentation de la FC ainsi qu'une vasoconstriction périphérique ;

- ✓ Dans un troisième temps, 1 à 2 secondes du relâchement: après relâchement de la pression, la diminution de la pression intra-thoracique entraîne une diminution de la PA et une augmentation réflexe de la FC de trois à quatre battements ;
- ✓ Enfin, la phase dite over shoot: caracterisée par une augmentation de la PA, alors que les résistances périphériques sont toujours élevées, ce qui induit une bradycardie et une vasodilatation réflexe d'origine vagale (Benjelloun et al., 2005).

A rappeler que cette épreuve ne doit pas être réalisée chez les patients ayant une rétinopathie diabétique sévère, car il existe un risque potentiel d'induire une hémorragie rétinienne. Par ailleurs, cette technique est dépendante de nombreuses variables : l'âge, le sexe, la position du sujet, les diverses médications, la durée de l'effort, la pression expiratoire, le volume inspiratoire. A signaler que ce test n'a pas été utilisé au cours de ce travail.

2. Dosages biochimiques et hormonaux (Dosage des catécholamines)

Les taux plasmatiques des catécholamines, notamment la noradrénaline reflètent indirectement le niveau de fonctionnement de la voie orthosympathique efférente. Ce dosage est utile pour le diagnostic de la dysautonomie lorsqu'il ne montre pas d'augmentation des taux de noradrénaline lors d'une épreuve d'orthostatisme (normalement il existe une augmentation d'au moins 50%). L'analyse des résultats au repos permet parfois de distinguer des lésions post-ganglionnaires (taux effondrés) des lésions pré-ganglionnaires (taux normaux ou élevés).

La mesure de la concentration plasmatique de la noradrénaline est utilisée dans les conditions normo-physiologiques rénales pour caractériser l'activité sympathique chez l'homme. Ce type de mesures fournit des informations utiles mais présente tout de même des limites significatives (Grassi et al., 1997).

Dans les atteintes du système nerveux sympathique, il n'y a pas d'augmentation des taux de la noradrénaline en réponse à la mise en orthostatisme en comparaison à des taux en position couchée, après position couchée et après 10 minutes position debout. Le taux de base, lui-même peut donner des indications étiologiques. Par exemple dans l'hypotension orthostatique idiopathique (ou PAF), les taux de base en noradrénaline sont souvent bas, alors qu'ils sont quasi normaux dans les atrophies multisystématisées (Coghlan et al., 1999; Serratrice and Verschueren, 2010).

3. Tests pharmacologiques cardio-vasculaires

De très nombreux tests pharmacologiques sont disponibles pour l'étude du SNA au niveau cardiovasculaire.

3.1. Le test de la phényléphrine

La phényléphrine est un stimulateur spécifique des récepteurs α1. A l'aide d'une injection intraveineuse de chlorhydrate de phényléphrine, ce test permet de provoquer des réponses du baroréflexe puis de mesurer les minima et les maxima des pressions diastoliques associées à la réaction sympathique. Elle provoque l'hypertension artérielle par vasoconstriction périphérique, ainsi qu'une inhibition du tractus gastro-intestinal et une mydriase active. L'action de la phényléphrine est seulement directe, par stimulation exclusive des récepteurs alpha, ce qui entraîne un effet vasopresseur intense. La phényléphrine diminue la perfusion rénale et splanchnique.

3.2. Le test à la nitroglycérine

Ce test permet de provoquer des réponses du baroréflexe par administration sublinguale ou intraveineuse de la nitroglycérine. La nitroglycérine est un vasodilatateur veineux, utilisée principalement dans le traitement ou la prévention de la douleur thoracique. La nitroglycérine diminue la pré-charge : la pression veineuse centrale, le tonus veineux, la pression dans l'artère pulmonaire, la pression capillaire pulmonaire, la pression télé-diastolique du ventricule gauche sont diminués. La nitroglycérine n'a pas d'effet propre sur la fréquence cardiaque, mais induit une tachycardie par la stimulation sympathique secondaire à la baisse du débit cardiaque. Les études relatives aux mécanismes d'action de la nitroglycérine ont d'ailleurs été couronnées par le prix Nobel en 1998 (Anh Tuan Dinh-Xuan, 1998 et Robert F ; 1998). En fait, la nitroglycérine déclenche un signal qui est un gaz, le monoxyde d'azote (NO) produit normalement par l'endothélium des vaisseaux sanguins pour augmenter le débit sanguin et contrôler la pression artérielle.

3.3. Test à la Yohimbine

La yohimbine est un antagoniste peu sélectif des récepteurs α2-adrénergiques. Le blocage des récepteurs α2-adrénergiques présynaptiques et centraux détermine une activation de la voie efférente orthosympathique et augmente la libération de la noradrénaline. L'action pharmacologique de la yohimbine étant essentiellement présynaptique, ce test, par

l'intermédiaire des dosages des catécholamines, permet de distinguer les lésions du système sympathique siégeant au niveau central et au niveau post-ganglionnaire.

3.4. Test à la clonidine :

La clonidine est un agoniste α2-adrénergique. Elle augmente la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) par action sur l'hypothalamus. L'augmentation de GH induite par la clonidine est conservée au cours des dysautonomies caractérisées par une lésion périphérique (maladie de Parkinson, « pure autonomic failure ») alors qu'elle est abolie en cas d'atrophie multisystématisée (Thomaides et al.,1992).

C. Autres tests dynamiques cardiovasculaires

1. Test à l'eau

Il consiste à faire boire au malade 1litre d'eau et de mesurer la FC et la PA pendant les 15 minutes qui suivent. Le test est jugé positif quand on observe un ralentissement de la FC aussi bien en décubitus qu'en orthostatisme (Benjelloun, 2006).

2. Test au froid (cold pressor test) :

Il explore également le système nerveux sympathique. Il consiste à appliquer de la glace sur le cou ou le front ou à plonger la main du sujet pendant une minute dans une eau à 4°C et à observer les réponses tensionnelles sur le bras controlatéral. En situation physiologique, il y a mise en jeu du système nerveux sympathiqueet une réponse vasopressive.

L'absence d'augmentation de la tension artérielle systolique sur le bras controlatéral, après une minute d'immersion de la main dans l'eau froide, est considérée comme anormale. La réponse s'effectue par les voies des fibres afférentes thermoalgiques etdes fibres efférentes sympathiques vasoconstrictives mais elle est difficilement quantifiable (Serratrice and Verschueren, 2010).

3. Stimulation du sinus carotidien

Le massage du sinus carotidien entraîne, normalement, des modifications minimes de la PA et de la FC, mais en cas d'hypersensibilité de ce sinus, une bradycardie sévère et une hypotension apparaissent (Serratrice and Verschueren, 2010).

CHAPITRE V
OBJECTIFS SCIENTIFIQUES

A. INTRODUCTION

L'épilepsie du lobe temporal (ELT) est bien connue pour être associée à des dysfonctionnements du système nerveux autonome (R. Freeman et al., 1995 ; M. J. Hilz et al., 1995). Les convulsions modifient la fonction des différents systèmes tels que les voies respiratoires, gastro-intestinales, urogénitales, et, notamment, le système cardiovasculaire (R. Freeman et al., 1995 ; E. E. Benarroch et al., 1997 ; K. M. Spyer et al., 1999). L'ELT est fréquemment associée aux dysfonctionnements autonomes cardiovasculaires ictales et intercritiques, en particulier, le POTS, qui peut être considéré comme l'un des facteurs de risque de la mort subite et inexpliquée chez les épileptiques (MSIE ou SUDEP).

Le POTS est défini comme étant un trouble de l'intolérance orthostatique caractérisé par une tachycardie excessive, avec une augmentation de 30 battements/minute ou un rythme de plus de 120 battements/minute) après 10 minutes de l'adoption de la position debout (Parry et al, 2008), associé à un large éventail de symptômes, y compris les palpitations, le syncope et la fatigue profonde (Carew et al., 2009; Haensch et al., 2010).
En outre, les fonctions cardiovasculaires autonomiques sont principalement régies par les structures relevant de la corticale, du mésencéphale, et des zones du tronc cérébral (D. F. Cechetto et al., 1990 ; D. F. Cechetto et al.,2000). La zone corticale vitale est le cortex insulaire pliant dans le lobe temporal interne qui est souvent dysfonctionnel dans l'ELT.

Les lésions du cortex insulaire sont généralement associées à des anomalies de la variabilité de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle (PA), ainsi qu'avec l'arythmie cardiaque. De plus, les structures mésiotemporales ont été signalées à être impliquées dans l'épileptogenèse et le contrôle autonome dans des modèles animaux (S. M. Oppenheimer et al., 1991). Par ailleurs, plusieurs études indiquent également que le cortex insulaire et le lobe temporal sont puissants dans le contrôle de la fonction cardiovasculaire chez les humains (S.M. Oppenheimer et al., 1992; M. A. Epstein et al., 1992; C. Baumgartner et al., 2001).

Les centres hémisphériques de contrôle du système nerveux autonome présentent des activités de modulation distinctes. En ce sens, l'hémisphère droit module principalement l'activité cardiovasculaire sympathique, alors que l'hémisphère gauche contribue davantage à l'activité parasympathique.

Les troubles du rythme percritique sont liés à une propagation de la décharge épileptique dans les centres corticaux contrôlant le système nerveux autonome, incluant notamment, l'insula et l'amygdale. Ces structures se projettent ensuite dans le tronc cérébral, permettant ainsi l'activation du système nerveux parasympathique, via la stimulation du nerf vague entraînant alors, au niveau du cœur, une bradycardie voire une asystolie, ou au niveau de la moelle cervicale, permettant l'activation du système nerveux sympathique, qui est à l'origine d'une tachycardie.

L'exploration du SNA reste un outil fiable pour le diagnostic de la dysautonomie dans l'épilepsie. Trois études ont été réalisées au cours de cette thèse :

- ✓ L'objectif de la première étude de ce travail a été l'évaluation de la prévalence de l'intolérance orthostatique, et en particulier le syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS), chez des patients atteints d'épilepsie du lobe temporal comparés aux sujets normaux, et d'évaluer les changements de la fréquence cardiaque de la position couchée à la position debout pendant le test orthostatique chez les patients souffrant de l'épilepsie temporale réfractaire et bien contrôlée ;

- ✓ Le but de la seconde étude a été d'évaluer les facteurs possibles du risque de la MSIE, notamment, les structures cérébrales et le rôle de la latéralisation cérébrale pouvant être impliqués dans la fonction autonome cardiovasculaire dans l'épilepsie du lobe temporal pharmacorésistante associée à la sclérose hippocampique ;

- ✓ L'objectif de la troisième étude a été d'évaluer les réponses autonomiques cardiovasculaires inter-critiques chez les épileptiques du lobe temporal et les comparer à celles des sujets normaux.

B. PATIENTS ET METHODES

1. Equipement de laboratoire d'exploration du SNA :

L'unité du SNA du Service de Cardiologie A de CHU Ibn Sina est équipée du matériel suivant :

- Un dynamap (CRITIKON, 1846 XP) permettant le monitorage de la PA.
- Un écran d'affichage (LCD CS 503 E, HELLIGE, EK 512 E) permettant le monitorage de la FC et de la PAS.

- Un appareil pour l'enregistrement de l'électrocardiogramme (ECG) *(HELLIGE CS 503E, SCILLER AT-102).*
- Un appareil pour l'effort manuel : dynamomètre.
- Une table d'inclinaison ou Tilt test.
- Une tubulure reliée à un manomètre pour la pratique de la méthode de Valsalva.
- Electrodes.
- Un chronomètre.
- Un programme informatique pour la saisie et l'analyse statistique des données *(EXCELL, SPSS version 13).*
- Un matériel de réanimation : défibrillateur, système d'oxygénation, matériel pour prise de voie veineuse.

Figure 36 : Dynamap, mesure de la PA, PAM, FC.

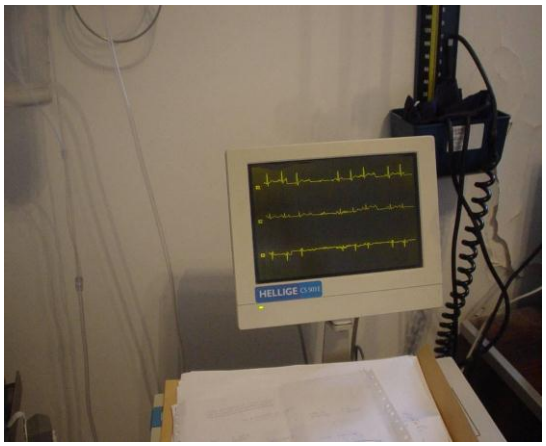


Figure 37 : Electrocardiographe (ECG).

2. Equipement de Service de Neurophysiologie Clinique :

Le Service de Neurophysiologie Clinique assure l'exploration du système nerveux avec une orientation plus forte vers le système nerveux central. Les examens sont faits chez des patients hospitalisés ou venant en externe. Les principaux examens effectués sont :

- L'électroencéphalogramme « EEG », utilisé principalement dans le cadre du diagnostic et du suivi de l'épilepsie ;
- Monitoring vidéo-EEG ;
- Les potentiels évoqués auditifs pour explorer les voies auditives ;
- Les potentiels évoqués somesthésiques destinés à explorer les voies de la sensibilité.

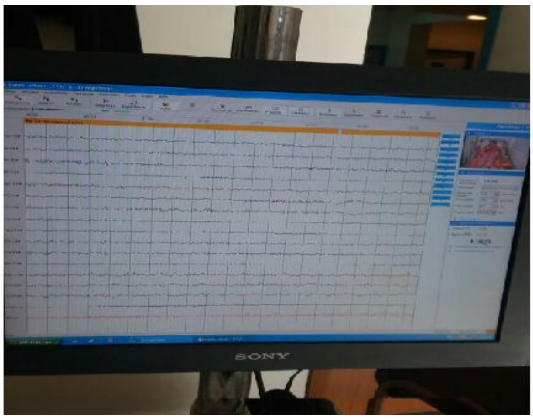


Figure 38 : Tracé EEG

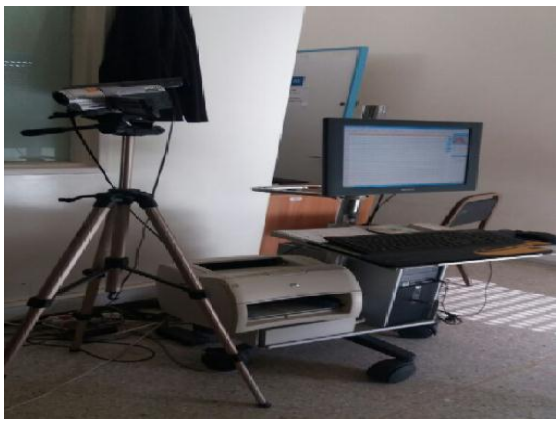


Figure 39 : Monitoring vidéo-EEG

C. PATIENTS ET SUJETS TEMOINS

1. ETUDE 1: SYNDROME DE TACHYCARDIE ORTHOSTATIQUE POSTURALE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'ÉPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL.

La présente étude a été réalisée conjointement entre le Service de Neurophysiologie Clinique et l'Unité d'Exploration du SNA, au Service de Cardiologie «A» du CHU Ibn Sina, avec l'approbation du comité d'éthique de la faculté de médecine et de pharmacie, Rabat.

Un total de 60 sujets a été retenu dans cette étude, et subdivisé en deux groupes : un groupe incluant 30 patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal ayant été suivis au Service de Neurophysiologie Clinique et ont participé à l'étude. Ce groupe de patients a été subdivisé lui-même en deux sous-groupes : un sous-groupe composé de 19 sujets considérés comme des ELT pharmaco-résistants malgré un traitement antiépileptique adéquat et un sous-groupe de 11 patients avec une ELT bien contrôlée (sous traitement antiépileptique sans crise ou <2 crises/an) (Mukherjee, 2009 et al.) et un groupe de sujets témoins composé de 30 sujets en bonne santé ayant été sélectionné pour participer à cette étude, ces sujets sains ne présentent aucune maladie, ne suivent aucun traitement médical connu pour affecter le système nerveux autonome (SNA), et dont les conclusions de l'examen physique complet étaient normales. Les deux groupes avaient été appariés pour le sexe et l'âge.

La présence ou l'absence des signes fonctionnels chez les patients a pu être estimée à l'aide d'un questionnaire (annexe 1).

1.1. Critères de sélection :

Les patients inclus dans cette étude ont été soigneusement interrogés et examinés cliniquement. Le type d'épilepsie a été classé selon les recommandations de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (Ansakorpi et al., 2011).

Aucun des patients n'a montré des symptômes ou des signes de maladie autre que l'épilepsie connue pour affecter le SNA. Les données démographiques des patients ayant fait l'objet de cette étude et les sujets témoins sont indiquées dans le tableau 1.

Deux patients atteints d'ELT bien contrôlée ont reçu la CBZ en monothérapie. Alors que, vingt-huit patients avec 19 souffrant d'ETL réfractaire et neuf patients avec une ELT bien contrôlée étaient sous polythérapie comme une combinaison de deux ou trois des médicaments antiépileptiques suivants : CBZ, VPA, LTG, CLB, PB et la chlorpromazine.

Tableau 1 : Données démographiques des ELT et des sujets témoins.

Paramétres	**ETL réfractaire (n=19)**	**TLE bien contrôlée (n=11)**	**ELT (n=30)**	**Sujets Contrôles (n=30)**	***p value***
Age (années)	34.2 ± 9.9	29 ± 11	32.3 ± 10.4	43± 12.2	0.001
Gender (F/M)	12/7	6/5	18/12	21/9	0.140
Durée de la maladie (années)	27.3 ± 11.4	20.18 ± 10.1	24.67 ± 11.32	–	–
PAS de base (mmHg)	111 ± 12	113.36 ± 8.4	111.86 ± 10.75	110.08 ± 12.38	0.554
FC de base (bat/min)	63.26 ± 7.6	67.73 ± 8.3	64.9 ± 8.03	68.41 ± 8.9	0.116

Les valeurs exprimées en moyenne ± SE. p est significative si <0,05. Test-t de Student. PAS : pression artérielle systolique. FC : fréquence cardiaque.

Un enregistrement électroencéphalographie intercritique (EEG) a été réalisé chez des malades éveillés. Un montage classique de 16 dérivations a été adopté. Le tracé EEG a montré chez 18 ELT des foyers d'ondes lentes ou des pointes focales temporales gauches ou les deux.

Alors que des décharges paroxystiques focales temporales droites ont été observées chez 11 patients. Un patient avait montré sur le tracé EEG des pointes focales temporales bilatérales (tableau 2).

Tableau 2 : Caractérisation clinique des patients atteints d'épilepsie du lobe temporal.

	N° Patients	Age (ans)	Sexe	Décharges épileptiformes intercritiques	Antiépileptiques
ETL réfractaire	1	20	F	temporal gauche	CLB, LTG
	2	36	M	temporal gauche	CBZ,CLB
	3	25	F	temporal gauche	VPA,CBZ,CZP
	4	28	F	temporal Bilateral	CBZ, CLB
	5	40	F	temporal droit	CBZ,VPA
	6	24	F	temporal gauche	CBZ,CLB
	7	19	F	temporal gauche	CBZ, CLB,VPA
	8	38	F	temporal gauche	CLB,CBZ
	9	27	F	temporal gauche	CBZ,CLB
	10	42	M	temporal gauche	CBZ,CLB,PB
	11	46	F	temporal gauche	CBZ,CLB,PB
	12	29	M	temporal droit	CBZ,CLB
	13	38	F	temporal gauche	CBZ,CLB,PB
	14	40	M	temporal gauche	LTG,CBZ
	15	51	F	temporal gauche	CBZ,CLB,PB
	16	28	F	temporal gauche	CBZ,CLB,PB
	17	50	M	temporal gauche	CBZ,CLB,PB
	18	26	M	temporal gauche	CBZ, CLB
	19	43	M	temporal droit	CBZ, CLB
ELT Bien contrôl ée	20	40	F	temporal gauche	CBZ,VPA
	21	22	M	temporal gauche	VPA, PB
	22	25	F	temporal gauche	CBZ, CLB
	23	38	F	temporal droit	CBZ
	24	16	M	temporal droit	CBZ, VPA
	25	19	F	temporal droit	CBZ
	26	34	F	temporal gauche	CBZ, CLB,VPA
	27	40	M	temporal droit	CBZ, PB
	28	44	M	temporal droit	CBZ, CLB
	29	29	F	temporal droit	CBZ, CLB
	30	12	M	temporal droit	CBZ, CLB

ETL: Epilepsie du Lobe Temporal; EEG: Electroencéphalographie ; VPA: Sodium Valproate; CBZ: Carbamazepine; LTG : Lamotrigine; CLB: Clobazam; CZP: Clonazepam; PB: Phenobarbital.

2. ETUDE 2: LA LATERALISATION HEMISPHERIQUE CEREBRALE ASSOCIEE A LA SCLEROSE HIPPOCAMPIQUE PEUT AFFECTER LES FONCTIONS AUTONOMES CARDIOVASCULAIRES DANS L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL.

Il s'agit d'une étude cohorte prospective, qui a été menée entre 2012 et 2015 conjointement, entre le Service de Neurophysiologie Clinique à l'Hôpital des Spécialités et l'Unité d'Exploration du Système Nerveux Autonome (SNA) au Service de Cardiologie A, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Sina, Rabat, Maroc.

Trente patients avec une épilepsie du lobe temporal pharmacorésistante destinés à la chirurgie avaient été recrutés pour cette étude au Service de Neurophysiologie Clinique et adressés pour effectuer un bilan global, incluant des examens cliniques, neurophysiologiques, et électrophysiologiques (vidéo-EEG), ainsi que de l'IRM crânienne.

L'enregistrement EEG intercritique a permis de montrer la présence des décharges épileptiformes intercritiques sous forme de pointes focales temporales et des ondes lentes gauches chez 19 ELT réfractaires et des pointes focales temporales et des ondes lentes droites chez 11 ELT réfractaires.

Les résultats d'examen sur l'IRM chez les patients atteints d'ELT réfractaire ont montré 19 ELT réfractaire avec SH gauche et 11 ELT réfractaire avec SH droite. La majorité des patients étaient sous polythérapie avec une combinaison variable de deux ou trois médicaments antiépileptiques, tels que le valproate de sodium (VPA), la carbamazépine (CBZ), lamotrigine (LTG), clobazam (CLB), clonazépam (CZP), et le phénobarbital (PB). Cependant, seuls cinq patients prenaient la carbamazépine (CBZ) et le clobazam (BEC) en monothérapie.

Par ailleurs, ces patients ont été adressés à l'Unité d'Exploration du Système Nerveux Autonome (SNA), au Service de Cardiologie A pour suivre une batterie de tests d'évaluation des fonctions cardiovasculaires autonomes.

2.1. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans cette étude avaient une épilepsie mésiotemporale associée à une sclérose hippocampique avec des crises partielles complexes, selon les classifications de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie, 1981 et 1989.

Les données démographiques des patients qui ont fait l'objet de cette étude et les sujets témoins sont indiquées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Données démographiques et paramètres autonomiques cardiovasculaires à l'état de base chez trente patients atteints d'ELT associée à la sclérose hippocampique.

Pparamètres	**ELT avec SH gauche (N=19) (mean±SD)**	**ETL avec SH droite (N=11) (mean±SD)**	**ELT (N=30) (mean±SD)**	***p-values***
Age (Ans)	32.47 ± 9.90	32 ± 11.71	32.3 ± 10.40	0.788
Sexe (F/M)	14/5	4/7	18/12	0.044
Age début de maladie (Ans)	7.37 ± 4.6	8.09 ± 6.8	7.63 ± 5.4	0.682
Durée de maladie (Ans)	25.11 ± 11.75	23.91 ± 11.07	24.67 ± 11.32	0.503
Fréquence de crises crises/mois	16 ± 13	8 ± 5	12 ± 9	0.003
FC (bpm)	63.63 ± 6.78	67.09 ± 9.80	64.90 ± 8.04	0.101
PAS (mm Hg)	109.82 ± 10.27	115.4 ± 11.13	111.87 ±10.76	0.027
PAD (mmHg)	68.45 ±12.11	73 ±7.74	70 ±10.78	0.057

Les valeurs exprimées en moyenne ± SE. p est significative si <0,05. Test-t de Student. PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique, FC : fréquence cardiaque, SH: sclérose hippocampique; F: femelle; M : male.

2.2. Critères d'exclusion :

Les patients qui dont leurs IRMs crâniennes présentent des lésions autres que la sclérose hippocampique ; les sujets souffrant de maladies autres que l'épilepsieet et qui sont connues pour affecter le système cardiovasculaire autonome (l'insuffisance rénale, le diabète et les maladies cardio-pulmonaires) avaient été exclus de cette étude.

Les sujets suivants avaient été également exclus de notre étude : les sujets diagnostiqués pour des maladies psychiatriques, ou ceux avec l'abus d'alcool ou de fumer, ainsi que les patientes qui allaitent, ou enceintes (S.Mukherjee et al., 2009; E. Chroni et al.,2009).

3. ETUDE 3 : LES FONCTIONS AUTONOMIQUES CARDIOVASCULAIRES ALTEREES DANS L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL REFRACTAIRE ET BIEN CONTROLEE EN PERIODE INTERCRITIQUE

Un total de 60 sujets a été retenu dans cette étude, et subdivisé en deux groupes : un groupe de 30 patients souffrant d'épilepsie du lobe temporal, ayant été suivis au Service de Neurophysiologie Clinique.

Ce groupe de patients a été subdivisé lui-même en deux sous-groupes : un sous-groupe composé de 19 sujets considérés comme des ELT pharmaco-résistants et un sous-groupe de 11 patients avec une ELT bien contrôlée, et un groupe de 30 sujets sains incluant, ayant été sélectionnés pour participer à cette étude.

Les sujets sains ne présentaient aucune maladie, ne suivaient aucun traitement médical connu pour affecter le système nerveux autonome (SNA), et dont les conclusions de l'examen physique complet étaient normales.

Les deux groupes avaient été appariés pour le sexe et l'âge. Les données démographiques des patients ayant participé à cette étude et les sujets témoins sont indiquées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Données démographiques des ELT et des sujets témoins.

	No. patients	**Age ans, moyenne±SD)**	**Durée de la maladie (ans, moyenne±SD)**	**Fréquence des crises**
ELT réfractaire				
Male	7			
Female	12			
Total	19	34.2± 9.8	27.3 ± 11.4	15±12.77
ELT bien contrôlée				
Male	5			
Femelle	6			
Total	11	29±10.9	20.18 ± 10.1	9.09±5.17
Sujets témoins				
Male	11			
Femelle	19			
Total	30	44±9.78	-	-
P *value*	-	0.19	0.10	0.02

Les valeurs exprimées en moyenne ± écart-type. p est significative si <0,05. Test de Student.

3.1. Critères de sélection :

Les paiens inclus dans cette étude ont été soigneusement interrogés et examinés cliniquement. Le type d'épilepsie a été classé selon les recommandations de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (Ansakorpi et al., 2011). Aucun des patients n'a montré des symptômes ou des signes de maladie autre que l'épilepsie connue pour affecter le SNA.

D. METHODES : DEROULEMENT DES TESTS D'EXPLORATION DU SNA

1. ETUDE 1: SYNDROME DE TACHYCARDIE ORTHOSTATIQUE POSTURALE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'ÉPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL.

Les patients ont d'abord été placés dans un environnement calme en décubitus dorsal (DD) pendant au moins 30 minutes. Les patients ne doivent pas être sous imprégnation médicamenteuse susceptible d'interférer avec l'enregistrement des paramètres végétatifs sauf les antiépileptiques.

La FC et la PAS de base ont été mesurées dans les deux bras après un repos, un électrocardiogramme (ECG) de base a été également effectué. Ensuite, nous avons procédé au test orthostatique.

Le test orthostatique a été réalisé chez 30 patients (19 ELT pharmacorésistants et 11 ELT bien contrôlés) et 30 sujets témoins. La fréquence cardiaque orthostatique (FC ortho) a été mesurée pendant 10 minutes au rythme de trois mesures par minute et comparée avec les valeurs de la fréquence cardiaque pré-orthostatique (preortho FC).

Pour déterminer la prévalence de POTS, trois sous-groupes ont été sélectionnés parmi les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal et des sujets contrôles classés comme suit :

- ✓ Sous-groupe A (POTS) : ortho FC-preortho FC ≥ 30 bat/ min ;
- ✓ Sous-groupe C (normal) : 10 bat/min ≤ ortho FC-preortho FC<20 bat/ min ;
- ✓ Sous-groupe B (tachycardie orthostatique) : 20 bat/min ≤ ortho FC-preortho FC<30 bat /min.

Outre la comparaison de la prévalence de POTS entre les deux groupes, nous avons aussi comparé la variation de la fréquence cardiaque de la la position couchée à la position debout entre les patients avec ELT réfractaire et bien contrôlée.

Analyse statistique :

Les statistiques descriptives comprenaient les variations de la FC et de la PAS qui ont été exprimées en moyenne ± écart-type pour les variables d'intervalle, de la fréquence et du pourcentage pour les variables qualitatives. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées par des échantillons indépendants test-t de Student pour les variables d'intervalles et le test de $\chi 2$ pour les variables qualitatives, avec l'odds ratio (OR) et les intervalles de confiance à 95% (IC) calculé le cas échéant. Les valeurs de p ont été considérées comme statistiquement significatives quand elles atteignent des valeurs égales ou inférieures à 0,05. Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant SPSS version 15.0 (SPSS Inc. Chicago. IL, USA).

2. ETUDE 2 ET 3 :

Tous les tests d'exploration du SNA ont été réalisés au sein du Service de Cardiologie A, du CHU Ibn Sina, Rabat. Un état de stabilité parfait du SNA doit être obtenu avant la réalisation de tout test de réactivité cardiovasculaire.
Les sujets sont d'abord placés dans une ambiance calme en décubitus dorsal (DD) au repos durant au moins 20 min. Les patients ne doivent pas être sous imprégnation médicamenteuse susceptible d'interférer avecl'enregistrement des paramètres végétatifs sauf les antiépileptiques.

La PA et la FC de base sont mesurées au repos, toutes les 5 minutes pendant au moins 30 min et un électrocardiogramme (ECG) de base est également effectué. Par la suite le patient subi les différents tests d'exploration du SNA, entrecoupés de périodes de repos. Chaque test autonomique donne lieu à une mesure de la stimulation par rapport à l'état de base. Les résultats sont exprimés en pourcentage, que ce soit pour les stimulations sympathiques ou parasympathiques.

Pour les stimulations sympathiques relatives à la mesure de la variation de la PA, seules les valeurs de la PA systolique ont été analysées. Tous les calculs prennent en compte la pression artérielle systolique et la fréquence cardiaque (voir annexe 2).

Les tests utilisés dans cette étude, par ordre de leur déroulement, sont les suivants :

- ✓ Le test de la respiration profonde ou Deep Breating "DB" ;
- ✓ Le test de contraction isométrique ou Hand Grip "HG" ;
- ✓ Le test du stress mental ou écho stress ;
- ✓ Le test d'orthostatisme.

N.B : Le mode de déroulement des différents tests a été précédemment décrit dans **le chapitre IV** relatif à l'Exploration du Système Nerveux Autonome.

Les tests spécifiques à l'étude de la fonction parasympathique sont :

- ✓ Le test de la respiration profonde ;
- ✓ Le hand grip 15 secondes ;
- ✓ Le test orthostatique : où la réponse vagale est estimée par la réponse de la FC.

Les tests spécifiques à l'étude de la fonction sympathique sont :

- ✓ Le test orthostatique, permet l'évaluation de l'activité sympathique beta périphérique ;
- ✓ Le hand grip pendant une minute, permet de mesurer l'activité sympathique alpha périphérique par la mesure de la variation de la PA ;
- ✓ L'écho stress, permet de mesurer la réponse sympathique alpha et beta centrale.

Analyse statistique :

Dans ces deux études, les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type. Les comparaisons des résultats de la variation de la FC et de la PAS entre les deux groupes : ELT réfractaire avec SH droite et ELT réfractaire avec SH gauche (2ème étude) et entre les trois groupes ELT réfractaire, ELT bien contrôlée et sujets témoins (3ème étude) ont été réalisées en utilisant le test t-student pour des échantillons appariés et le test de $\chi 2$ pour des variables qualitatives. Les valeurs de p étaient considérées comme étant statistiquement significatives si elles sont inférieures à 0,05. Toutes les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel SPSS (version 15.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

RESULTATS

E. RESULTATS :

1. ETUDE 1: SYNDROME DE TACHYCARDIE ORTHOSTATIQUE POSTURALE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'ÉPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL.

L'âge moyen des patients participants àcette étude était de 32.3 ± 10.4 ans, avec des extrêmes allant de 12 à 51 ans, pour le groupe contrôle l'âge moyen était de 43 ± 12.2 ans, avec des extrêmes allant de 20 à 63 ans (p = 0.001).

La valeur de la FC de base ne différait pas significativement entre les deux groupes : 64.9 ± 8.03 batt/min dans l'ELT *vs* 68.41 ± 8.9 batt/ min chez les sujets témoins (p = 0.116).

La valeur de la PAS à l'état basal ne différait pas significativement entre les deux groupes : 111.86 ± 10.75 mmHg dans l'ELT *vs* 110,08 ± 12,38 mmHg dans le groupe témoin (p = 0.554).

La durée de la maladie était de 24.67 ans ± 11.32, avec des extrêmes allant de 7 à 48 ans.

L'occurrence de l'intolérance orthostatique a été très significativement plus élevée dans l'ELT en comparaison avec les sujets sains : 46.66% dans l'ELT *vs* 16.66 % chez les sujets témoins (p = 0.001).

Dans le sous-groupe A (POTS) : les valeurs de la FC préorthostatique étaient respectivement de 67.9 ± 8.15 batt/ min dans l'ELT *vs* 80 batt/min chez les sujets témoins, tandis que les valeurs de la FC orthostatique étaient de 102.8 ± 11.23 batt/ min dans l'ELT *vs* 123 batt/min chez le groupe de sujets sains (tableau 5).

Tableau 5 : Variabilité de la FC perortho et orthostqtique (ΔFC) chez des patients souffrant d'ELT comparés aux sujets sains durant le test orthostatique.

Sous groupes	ELT		Sujets Contrôles	
	FC Preortho	FC Ortho	FC Preortho	FC Ortho
A	67.9 ± 8,15 (54-82)*	102.8 ± 11,23 (86-122)*	80 –	123 –
B	67.8 ± 9,6 (59-82)*	90.4 ± 10,3 (79-103)*	66.5 ± 8 (59-77)*	90.62 ± 9,14 (82.5-102)*
C	63.2 ± 6,6 (49-74)*	75 ± 6,2 (61-88)*	67.6 ± 10,2 (50-93)*	81.6 ± 10 (62-105)*

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SE. Test t de Student. Les sous-groupes sont définis dans la Section Méthodes.* Les résultats sont donnés avec des extrêmes.

La prévalence du POTS a été trés significativement plus élevée dans l'ELT comparée aux sujets témoins : 30% dans l'ELT *vs* 3,30% chez les sujets témoins (p = 0.001) (figure 40).

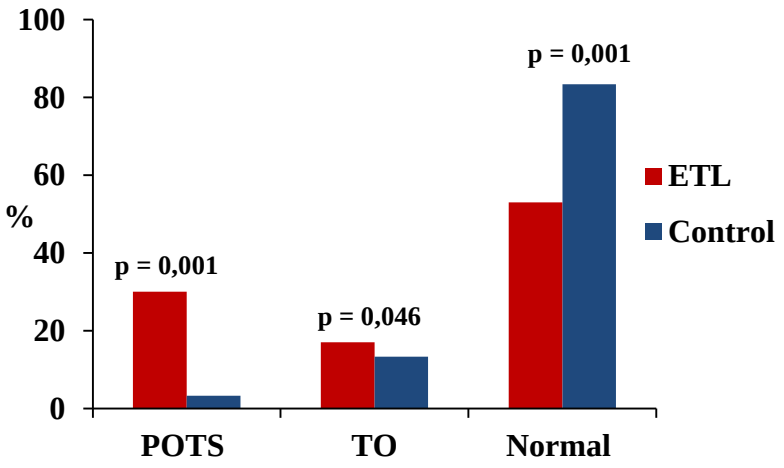


Figure 40 : Prévalence des patients en fonction du degré de la variabilité de la FC (ΔFC) chez les patients atteints d'ELT et chez les sujets témoins durant le test orthostatique (OT). Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SE. Test t de Student.

Dans le sous-groupe B (TO) : les valeurs de la FC préorthostatique étaient respectivement 67.8 ± 9.6 dans l'ELT *vs* 66.5 ± 8 batt/min chez les sujets sains, alors que, les valeurs de la FC orthostatique étaient de 90.4 ± 10.3 batt /min dans l'ELT *vs* 90.62 ± 9.14 batt/min chez les sujets témoins (tableau 5).

La prévalence de la tachycardie orthostqtique (OT) était de l'ordre de 17% dans l'ELT *vs* 13.3% chez les sujets témoins (p = 0.046) (figure 40).

Dans le sous-groupe C (Normal) : les valeurs de la FC préorthostatique étaient de 63.2 ± 6.6 batt/min dans l'ELT comparées aux sujets contrôles avec une valeur de l'ordre de 67.6 ± 10.2 batt/min. Tandis que, les valeurs de la FC orthostatique étaient de 75 ± 6.2 batt/min dans l'ELT contre 81.6 ± 10 batt/min chez les sujets témoins (tableau 5).

Le pourcentage de la variation normale de la FC orthostatique était de 53% dans l'ELT comparé à 83.4% chez les sujets témoins (p = 0.001) (figure. 40).

3. ETUDE 2: LA LATERALISATION HEMISPHERIQUE CEREBRALE ASSOCIEE A LA SCLEROSE HIPPOCAMPIQUE PEUT AFFECTER LES FONCTIONS AUTONOMES CARDIOVASCULAIRES DANS L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL.

L'âge moyen des patients souffrant d'ELT réfractaire avec une SH gauche était de 32.47 ± 9.90 ans, et pour le groupe d'ELT réfractaire avec une SH droite, l'âge moyen était de 32 ± 11.71 ans, (p = 0.788).

La durée de la maladie chez le groupe de patients atteints d'ELT associée à une SH gauche était de 25.11 ± 11.75 ans, et pour le groupe d'ELT avec une SH droite, la durée de la maladie était de 23.91 ± 11.07 ans, (p = 0.503).

L'âge moyen de début des crises chez des patients souffrant d'ELT avec une SH gauche était de 7.37 ± 4.6 ans, et pour le groupe d'ELT avec une SH droite, l'âge moyen de début des crises était de 8.09 ± 6.8 ans, (p = 0.682). A noter qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de patients par rapport à l'âge, l'âge de début des crises et la durée d'épilepsie (p> 0.05).

La fréquence des crises épileptiques différait trés significativement entre les deux groupes de patients : 16 ±13 dans l'ELT avec SH gauche *vs* 8 ±5 dans l'ELT avec SH droite (P = 0,003).
La valeur de la FC de base ne différait pas significativement entre les deux groupes : 63.63 ± 6.78 batt/min dans l'ELT avec SH gauche *vs* 67.09 ± 9.80 batt/ min dans l'ELT avec SH droite (p = 0.101).

Les valeurs de la PAS à l'état basal différait significativement entre les deux groupes : 109.82 ± 10.27 mmHg dans l'ELT avec SH gauche *vs* 115.4 ± 11.13 mmHg dans dans l'ELT avec SH droite (p = 0.027).

1. La mesure de la FC et de la PA à l'état basal :

Au repos, la mesure de la variabilité de la FC à l'état de base dans les deux groupes de patients (ELT avec SH gauche et ELT avec SH droite), a permis de distinguer entre deux groupes de patients : bradicardiques et tachycardiques.

Les patients sont considérés comme bradycardiques, si leur FC basale est inférieure à 60 batt/ min et tachycardiques, si leur FC basale est supérieure ou égale à 85 batt/ min.

L'occurrence d'une bradycardie était significativement plus élevée dans l'ELT associée à une SH gauche avec 57.9% comparée à l'ELT associée à une SH droite avec 27.27% (p <0.001) (figure 48), tandis que la prévalence de la tachycardie était plus faible dans l'ELT associée à une SH gauche (5.2%) par rapport à l'ELT associée à une SH droite avec (9.1%), sans différence significative (p = 0.075).

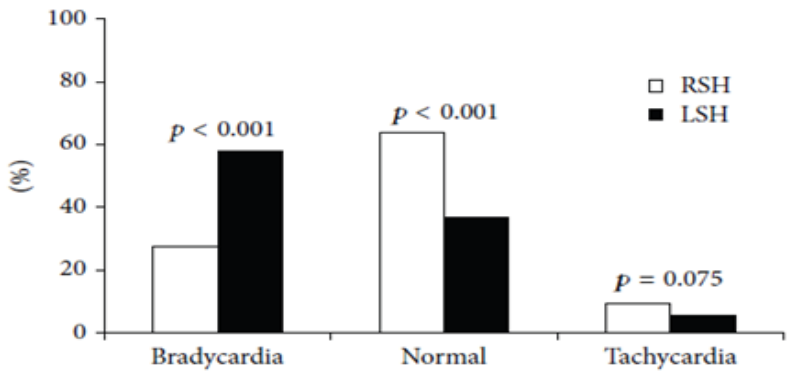


Figure 41 : Comparaison des valeurs de la FC à l'état de base entre les deux groupes de patients (ELT avec SH gauche et ELT avec SH droite).

Les valeurs normales de la FC basale sont significativement plus élevées dans l'ELT associée à une SH droite comparée à l'ELT associée à une SH gauche (63.63% *vs* 36.9%, respectivement) (p <0.001) (figure 41).

2. **Réponse parasympathique (Réponse vagale) :**

Au test de la respiration profonde ou Deep Breathing (XDB), la réponse vagale mesurée dans les deux groupes de patients a montré que 78.9% d'ELT avec une SH gauche ont une hyperactivité parasympathique comparée à 63.6% d'ELT avec une SH droite. La différence entre les deux groupes est statistiquement significative (P <0.001) (figure 42).

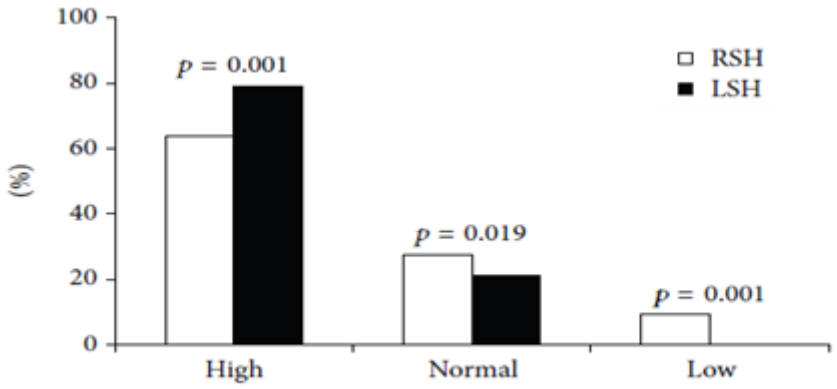


Figure 42 : Réponse vagale obtenue au test de la respiration profonde ou Deep Breathing (XDB), dans les deux groupes de patients (ELT avec SH gauche et ELT avec SH droite).

Une déficience parasympathique a été trouvée dans 9.1% d'ELT associée à une SH droite. Néanmoins, aucun cas n'a été déclaré dans l'ELT avec une SH gauche. La différence entre les deux groupes est statistiquement significative (p = 0.001).

Une réponse vagale normale était significativement plus élevée dans l'ELT associée à une SH gauche comparée à l'ELT associée à une SH droite (p = 0.004).

3. Réponse sympathique périphérique alpha

La réponse sympathique périphérique alpha évaluée par le test de contraction isométrique (Hand Grip) dans les deux groupes d'ELT a montré une hyperactivité sympathique périphérique alpha qui est significativement plus élevée dans 54.5% d'ELT avec une SH droite en comparaison avec 47.36% d'ELT associée à une SH gauche (p = 0.012) (figure 43).

Une déficience de cette acticité a été notée chez 18.2% d'ELT avec SH droite en comparaison avec 15.8% à TLE avec SH gauche. La différence entre les deux groupes n'est statistiquement pas significative (p = 0.216).

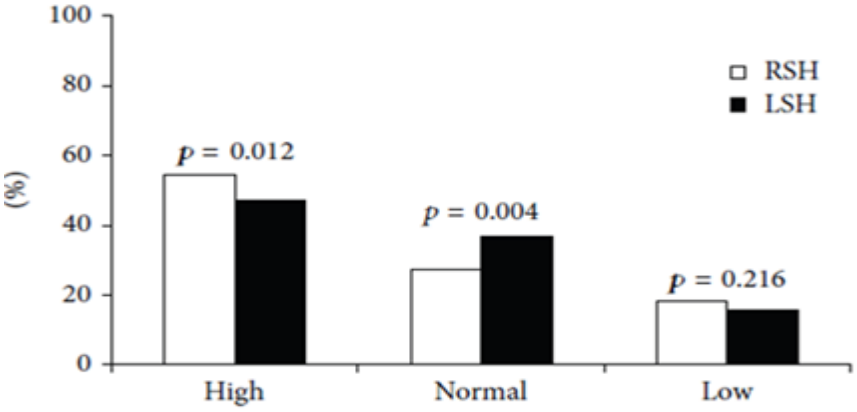


Figure 43 : Réponse sympathique périphérique alpha évaluée par le test de contraction isométrique ou (Hand Grip) dans l'ELT associée à une SH gauche comparée au groupe d'ELT avec une SH droite.

L'activité sympathique périphérique alpha normale est légèrement élevée dans l'ELT associée à une SH gauche par rapport à l'ELT associée à une SH droite. La différence entre les deux groupes est statistiquement significative (p = 0.004) (figure 43).

4. Réponse sympathique périphérique bêta

La comparaison de la réponse sympathique périphérique bêta obtenue au test orthostatique (OT) entre les deux groupes de sujets révèle une hyperactivité sympathique périphérique bêta qui était significativement plus élevée dans l'ELT avec SH droite comparée à l'ELT avec SH gauche (72.7% vs 31.6%, respectivement) (p <0.001) (Figure 44).

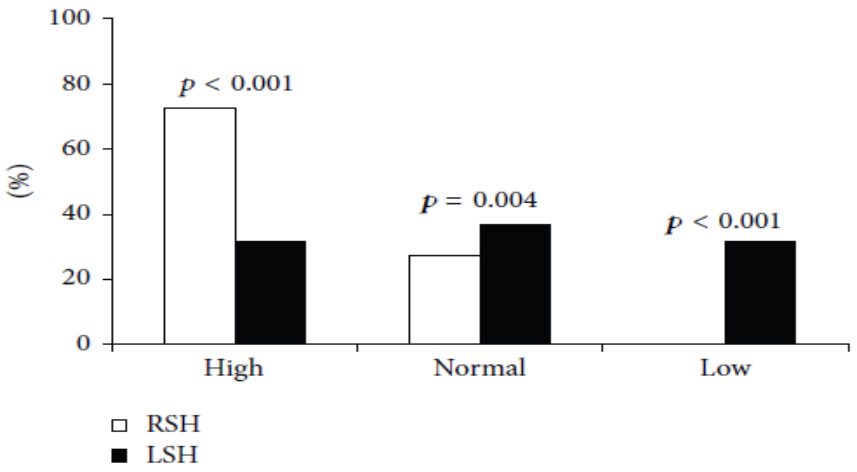


Figure 44 : Réponse sympathique périphérique bêta obtenue au test orthostatique (OT) chez les deux groupes d'ELT.

Une déficience de l'activité sympathique périphérique bêta a été observée chez 31.6% d'ELT avec SH gauche. Cependant, il n'y avait aucun cas notable dans l'ELT avec SH droite. La différence entre les deux groupes était très significative (p <0.001).

Une réponse sympathique périphérique bêta normale a été trouvée significativement plus élevée dans l'ELT avec SH gauche comparée à l'ELT avec SH droite (36.8% vs 27.3%, respectivement) (p = 0.004) (Figure 44).

5. Réponse sympathique centrale alpha

L'évaluation de la réponse sympathique centrale alpha evaluée par le test de stress mental, dans les deux groupes d'ELT, a montré une hyperactivité sympathique centrale alpha similaire dans les deux groupes : ELT avec SH droite et ELT avec SH gauche (63.64% vs 63.16 %). La différence entre les deux groupes n'est statistiquement pas significative (p = 0.783) (figure 45).

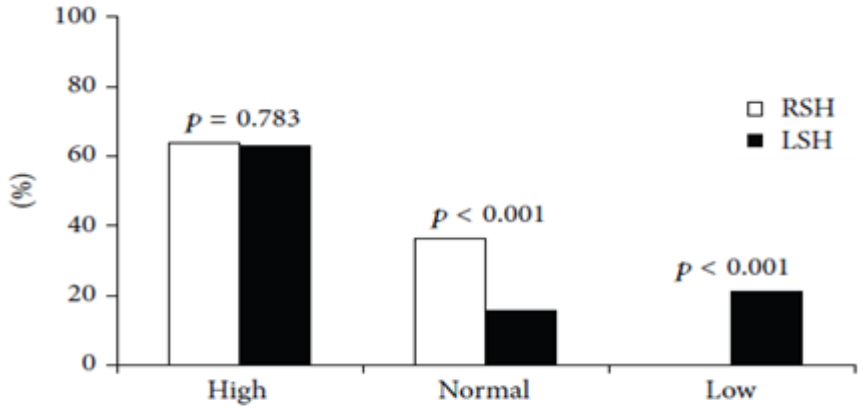


Figure 45 : Evaluation de l'activité sympathique centrale alpha obtenue au test de stress mental, dans l'ELT avec SH gauche et droite.

Une déficience de l'activité sympathique centrale alpha a été observée chez 21.05 % d'ELT avec SH gauche, toutefois, aucun cas n'a été observé dans l'ELT avec SH droite. La différence entre les deux groupes était très significative (p<0.001).

Une réponse normale du système sympathique central alpha était significativement plus élevée dans l'ELT avec SH gauche par rapport à l'ELT avec SH droite (36.8% *vs* 27.3%, respectivement) (p <0.001) (figure 45).

6. Réponse sympathique centrale bêta

La réponse sympathique centrale bêta évaluée par le test de stress mental, chez les deux groupes d'ELT, a montré une hyperactivité sympathique centrale bêta qui est très significativement élevée dans l'ELT avec SH droite par rapport à l'ELT avec SH gauche (63.63% *vs* 31.59 %, respectivement) (p <0.001) (figure 46).

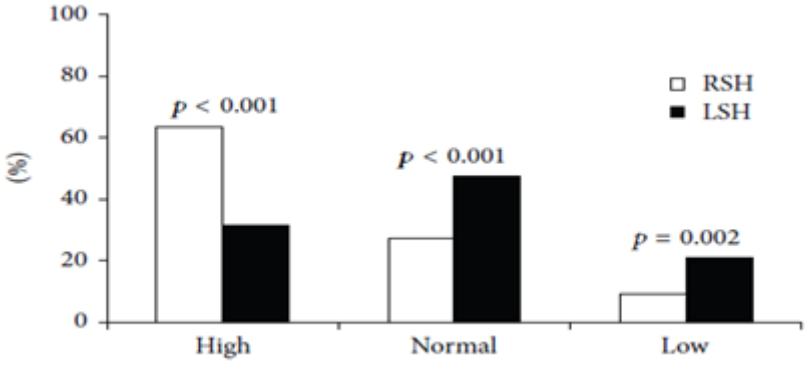


Figure 46 : Réponse sympathique centrale bêta évaluée par le test de stress mental, chez les deux groupes d'ELT.

La même observation concerne la déficience de l'activité sympathique centrale bêta, qui est significativement importante dans le groupe d'ELT avec SH gauche comparé à l'ELT avec SH droite (21.05% vs 9.1%, respectivement) (p = 0.002).

Tandis que, la réponse normale du système sympathique central bêta a été jugée trés significativement importante dans l'ELT avec SH gauche comparée à l'ELT avec SH droite (47.36% *vs* 27.27%, respectivement) (p <0.001) (figure 46).

4. ETUDE 3: LES FONCTIONS AUTONOMIQUES CARDIOVASCULAIRES ALTEREES DANS L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL REFRACTAIRE ET BIEN CONTROLEE EN PERIODE INTERCRITIQUE

L'âge moyen des patients souffrant d'ELT réfractaire était de 34.2 ± 9.8 ans, et pour le groupe d'ELT bien contrôlée, l'âge moyen était de 29±10.9 ans, (p = 0.19).

La durée de la maladie chez le groupe de patients atteints d'ELT réfractaire était de 27.3 ± 11.4 ans, et pour le groupe d'ELT bien controlée, la durée de la maladie était de 20.18 ± 10.1 ans, (p = 0.10). A noter qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes de patients par rapport à l'âge et la durée d'épilepsie (p> 0.05).

Tableau 6 : Comparaison des réponses de la FC et de la PA chez les patients atteints d'ELT et le groupe contrôle.

Test/ variable	**TLE (N=30)**	**Controls (N=30)**	**p *value***
XDB (%)	47.82 ± 21.20	30.92 ± 18.01	0.01
Alpha SC (%)	15.22 ± 6.23	20.10 ± 8.07	0.09
Beta SC (%)	15.34 ± 4.63	19.71 ± 4.97	0.001
Alpha SP (%)	15.92 ± 4.66	18.63 ± 5.62	0.047

La réponse vagale au test de respiration profonde ou Deep Breating (XDB). La réponse sympathique centrale alpha (alpha SC), la réponse sympathique beta (beta SC) obtenue au test de stress mental, et la réponse sympathique périphérique alpha au test de Hand Grip (alpha SP). Les valeurs mesurées sont exprimées en pourcentage. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type. Test-t de Student.

La moyenne de la fréquence des crises épileptiques par mois différait trés significativement entre les deux groupes : 15±12.77 dans l'ELT réfractaire comparée à 9.09±5.17 dans l'ELT bien contrôlée (p = 0.02).

Au repos, la comparaison des valeurs de la FC à l'état basal entre les deux groupes a révélé que ce paramètre n'a pas subi de variation significative : 64.9± 8.03 batt/min dans l'ELT *vs* 67.98± 8.00 batt/min dans le groupe témoin (p = 0.113).

En revanche, la valeur de la PAS à l'état basal différait trés significativement entre les deux groupes : 111.86 ± 10.75 mmHg dans l'ELT *vs* 132.75± 28.01mmHg dans le groupe témoin (p = 0.002).

La comparaison des valeurs de la FC de base entre les deux groupes n'a pas montré de différence significative : 63.26 ± 7.62 batt/min dans l'ELT réfractaire *vs* 67.73 ± 8.30 batt/ min dans l'ELT bien contrôlée (p = 0.15).

La valeur de la PAS à l'état basal du groupe ELT réfractaire n'était pas significativement différente de celle du groupe ELT bien contrôlée (111 ± 12.03 mmHg *vs* 113.36 ± 8.44 mmHg, respectivement, p = 0.57).

La réponse vagale, évaluée par le test de respiration profonde (DB), était significativement plus élevée chez les patients souffrant d'ELT en comparaison avec les sujets témoins (47.82 ± 21.20 % *vs* 30.92 ± 18.01%; p <0.05) (tableau 6, figure 47).

Au test du stresse mental, la réponse bêta sympathique centrale, était trés significativement plus faible chez les ELT comparée à celle des sujets témoins (15.34 ± 4.63 % *vs* 19.71 ± 4.97% ; p<0.01) (tableau 6, figure 47).

En revanche, la réponse alpha sympathique centrale du groupe ELT n'était pas significativement différente de celle du groupe contrôle (15.22 ± 6.23% *vs* 20.10 ± 8.07%, respectivement, p> 0.05).

L'évaluation de la réponse alpha sympathique périphérique par le test de Hand Grip a montré que celle-ci était significativement plus faible chez les patients souffrant d'ELT comparée à celle des sujets témoins (15.92 ± 4.66% *vs* 18.63 ± 5.62% ; p <0.05) (tableau 6, figure 47).

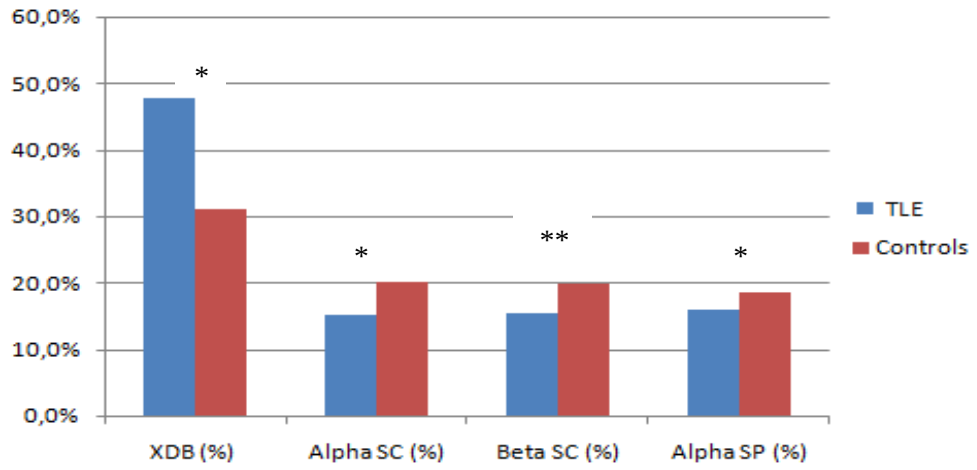


Figure 47 : Evaluation et comparaison des réponses de la FC et de la PA entre les patients souffrant d'ELT et le groupe contrôle. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type ; * : p < 0.05, ** : p < 0.01.

La réponse vagale, évaluée par le test de respiration profonde (DB), était trés significativement plus élevée chez les ELT réfractaires comparée à celle des ELT bien contrôlés (58.5± 27.62 % *vs* 41.63±13.78 % ; p <0.01) (tableau 7, figure 48).

Tableau 7 : Comparaison des réponses de la FC et de la PA entre les ELT réfractaires et les ELT bien contrôlés.

Test/variable	Patients with refractory TLE (n = 19)	Patients with well-controlled TLE (n = 11)	Control subjects (n = 30)	p *value*
(Vagal response) XDB (%)	58.5± 27.62	41.63±13.78	30.92± 18.01	0.001
(Hand Grip) Alpha SP (%)	14.36±3.04	16.08±6.16	20.53±7.82	0.03
(Test de stress mental) Beta SC (%)	13.73±5.13	17.72±4.43	19.76±6.57	0.01
(Test de stress mental) Alpha SC (%)	15.17±5.63	17.35±4.95	20.67±7.05	0.01

Les valeurs mesurées sont exprimées en %. Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart-type. Test-t de Student.

Au test du stress mental, les réponses bêta et alpha sympathiques centrales, étaient significativement plus faibles chez les ELT réfractaires comparées à celles des ELT bien controlés (13.73±5.13% *vs* 17.72±4.43 % et 15.17±5.63% *vs* 17.35±4.95%, respectivement; p<0.05) (tableau 7, figure 48).

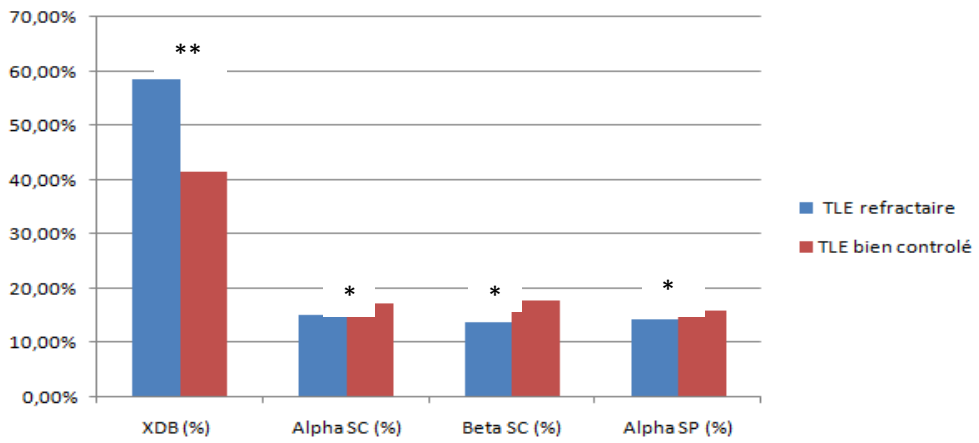


Figure 48 : Réponses de la FC et de la PA chez les ELT réfractaires comparées à celles des ELT bien contrôlés. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type ; * : p < 0.05, ** : p < 0.01.

L'évaluation de la réponse alpha sympathique périphérique obtenue par le test de Hand Grip a montré que celle-ci était significativement plus faible chez les ELT réfractaires comparée à celle des ELT bien contrôlés (14.36±3.04% *vs*16.08±6.16% ; p <0.05).

DISCUSSION

F. DISCUSSIONS :

1. ETUDE 1: SYNDROME DE TACHYCARDIE ORTHOSTATIQUE POSTURALE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'ÉPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL.

La présente étude comparative a été menée dont l'objectif d'évaluer la prévalence d'une forme de dysautonomie qui est l'intolérance orthostatique avec ses deux types : le Syndrome de tachycardie orthostatique posturale (POTS) et la tachycardie orthostatique (TO) chez des patients atteints d'épilepsie du lobe temporal comparés aux sujets normaux. A cette fin, il a été procédé à l'évaluation de la réponse du système nerveux sympathique périphérique des deux groupes de sujets à l'aide du test orthostatique. L'occurrence de l'intolérance orthostatique a été trés significativement plus élevée dans l'ELT en comparaison avec les sujets normaux.

La prévalence du POTS a été significativement plus élevée dans l'ELT comparée aux sujets témoins.

La prévalence de la tachycardie orthostqtique (OT) était également significativement plus élevée chez des patients avec ELT comparés aux sujets témoins.

La pathogenèse du syndrome de tachycardie posturale (POTS) n'est pas si claire. Plusieurs hypothèses ont été soulevées pour élucider les mécanismes sous-jacents du POTS, y compris la dénervation sympathique partielle dans les membres inférieurs, le pooling veineux excessif, l'hypersensibilité des récepteurs bêta, l'hyper-ou l'hyposensibilité des récepteurs alpha et un déséquilibre dans la balance sympathovagale (Low et Pfeifer, 1997; Seeck et al., 2002).

Un dysfonctionnement du tronc cérébral a été également suspecté. Une étude antérieure a démontré un changement de la fréquence d'éclatement et de l'amplitude de l'activité nerveuse sympathique chez des patients atteints de POTS par rapport aux sujets témoins, ce qui est compatible avec l'hypothèse de l'augmentation de l'activité sympathique (Seeck et al., 2002).

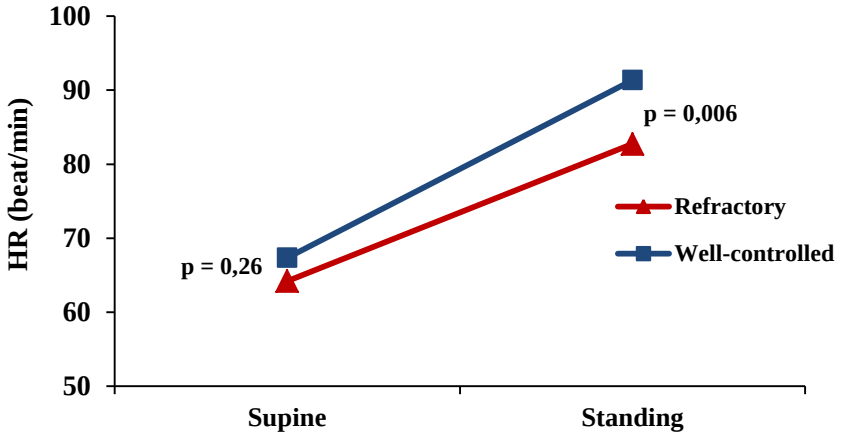
L'occurrence du POTS dans l'épilepsie du lobe temporal pourrait être expliquée par l'atteinte du système sympathique bêta-périphérique causé par l'impact de l'association du dysfonctionnement des centres de contrôle du système nerveux autonome, notamment dans le lobe temporal tel que l'insula, l'amygdale, l'hippocampe et les régions paraventriculaires.

Ces constatations concordent pleinement avec plusieurs études antérieures qui démontraient que l'épilepsie du lobe temporal affecte la régulation cardiaque autonome (Massetani et al., 1997, Isojärvi et al., 1998, Tomson et al., 1998, Druschky et al., 2001, Hennessy et al. Al., 2001; Persson et al., 2003; Mukherjee et al., 2009).

La contribution possible des antiépileptiques au dysfonctionnement du système nerveux autonome chez les épileptiques temporaux n'a pas été clairement élucidée. Certains études précédentes ont montré que la CBZ altère les fonctions autonomes chez les patients épileptiques (Hennessy et al., 2001; Persson et al., 2003).

En revanche, dans la présente étude, la plupart des patients étaient sous polythérapie. Ainsi, il n'a pas été possible d'étudier les effets des différents antiépileptiques sur la variabilité de la fréquence cardiaque.

Néanmoins, il est possible que la médication contribue aux altérations détectées dans la cardiorégulation, et des études conçues pour analyser les effets de différents régimes antiépileptiques sur la fonction cardiaque autonome sont nécessaires.



Patients avec ELT bien contrôlée :

- Supine: 67.36 beat/min ± 6.6
- Standing: 91.36 beat/min ± 16.7

Patients avec ELT réfractaire:

- Supine: 64.21batt/min ± 8.1
- Standing: 82.74 batt/min ± 13.5

La valeur p décrit l'importance de la différence de la variation de la FC de la position couchée à la position debout entre les deux groupes de patients.

Figure 49 : Variation de la fréquence cardiaque de la position couchée à la position debout pendant le test orthostatique chez les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal réfractaire et bien contrôlée.

L'évaluation de la variabilité de la FC au cours du test orthostatique chez les ELT réfractaires et bien contrôlés a été également évaluée. Les résultats obtenus ont pu montrer que les valeurs de la FC enregistrées chez les ELT réfractaires dans les deux positions couchée et debout étaient inférieures à celles trouvées chez les ELT bien con trôlés (figure 49).

En fait, le passage de la position couchée à la position debout a révélé principalement une rupture de l'équilibre de la balance sympathovagale chez ces patients. Bien qu'une différence significative (p = 0.006) ait été observée entre les deux groupes de patients, on a constaté une tendance constante à des valeurs plus faibles de la FC chez le groupe d'ELT réfractaire en comparaison avec l'ELT bien contrôlée, ce qui indique une fonction cardiorégulatrice plus perturbée comparativement à des patients avec ELT bien contrôlée.

2. ETUDE 2 : LA LATERALISATION HEMISPHERIQUE CEREBRALE ASSOCIEE A LA SCLEROSE HIPPOCAMPIQUE PEUT AFFECTER LES FONCTIONS AUTONOMES CARDIOVASCULAIRES DANS L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL.

Dans la présente étude, nous avons pu mettre en relief que l'association de la sclérose hippocampique avec la latéralisation cérébrale peut causer des perturbations dans les fonctions parasympathiques et sympathiques autonomes pendant la période intercritique chez les patients atteints d'ELT.

Selon notre constatation, nous avons pu révéler des variabilités profondes de la FC à l'aide des tests autonomiques cardiovasculaires dans les deux groupes d'ELT, ce qui nous a permis par conséquent d'identifier la latéralisation cérébrale dans le contrôle cardiovasculaire autonome.

La plupart des patients avec un foyer temporal gauche associé à une sclérose hyppocampique gauche ont montré une bradycardie, tandis qu'une tendance à une tachycardie a été plus observée chez les patients présentant un foyer temporal droit associé à une sclérose hyppocampique droite. Une telle observation n'atteignait pas le seuil de la signification statistique, cela pourrait être expliqué probablement en raison du faible nombre de patients sélectionnés dqns cette étude.

Cette constatation pourrait être expliquée par l'analyse des activités sympathiques et parasympathiques chez les deux groupes d'ELT, en montrant une activité parasympathique très élevée dans le groupe d'ELT avec SH gauche en comparaison avec le groupe d'ELT avec SH droite.

En outre, la comparaison de la réponse cardiaque sympathique entre les deux groupes de patients a démontré une hyperactivité sympathique périphérique et centrale alpha et bêta qui est trés remarquée chez des patients présentant un foyer épileptique temporal droit associé à une SH droite, contrairement à ceux ayant un foyer épileptique temporal gauche associé à une SH gauche. Nous suggérons ainsi une possibilité de différentes contributions entre les deux hémisphères cérébraux droit et gauche.

L'hémisphère gauche module de façon prédominante la réponse parasympathique cardiaque, en augmentant son activité (hyperactivité vagale) et par conséquent, entrainant une bradycardie, tandis que l'hémisphère droit module de façon prédominante l'activité sympathique cardiaque, en augmentant son activité, donnant lieu à une hyperactivité sympathique, et provoquant ainsi, une tachycardie. Ces résultats concordent parfaitement avec plusieurs études antérieures (S. M. Oppenheimer et al.,1992 ; B.-W. Yoon et al.,1997 ; E. Y. Zamrini et al.,1990 ; M. J. Hilz et al.,2001 ; A. H. Erciyas et al.,1999 ; E. Koseoglu et al.,2009).

Dans une autre étude clinique précédente, Oppenheimer et al. (S. M. Oppenheimer et al.,1991) a montré que la stimulation électrique du cortex insulaire était responsable des changements cardiovasculaires autonomes. D'autres études supplémentaires ont montré également que la bradycardie était souvent entrainée par la stimulation insulaire gauche, tandis que la tachycardie s'est souvent produite lors de la stimulation insulaire droite (S. M. Oppenheimer et al.,1992).

De plus, plusieurs autres études de neuroimagerie, des études précliniques et cliniques ont suggéré l'implication et la contribution de la latéralisation hémisphérique dans le contrôle cardiovasculaire autonome parasympathique et sympathique (S. M. Oppenheimer et al.,1992 ; B.W. Yoon et al.,1997; E. Y. Zamrini et al.,1990 ; S. A. Barron et al.,1994 ; H.D. Critchley et al., 2000). Cependant, les résultats de diverses recherches sont contradictoires.

De nombreuses études ont démontré que l'hémisphère droit domine l'activité cardiovasculaire sympathique (S. M. Oppenheimer et al.,1992 ; B.W. Yoon et al.,1997; E. Y. Zamrini et al.,1990 ; S. A. Barron et al.,1994 ; H.D. Critchley et al., 2000). Critchley et al (H.D. Critchley et al., 2000) ont rapporté une association entre les réponses de la conductance de la peau induites par l'excitation provoquée par l'éveil, cette activité est principalement localisée dans le cortex orbitofrontal droit et l'insula antérieure droite.

Une augmentation du flux sanguin local dans le cortex insulaire droit pendant l'exécution des tâches stressantes associées à l'activation du système sympathique via la tomographie par émission de positrons a été observée chez les personnes en bonne santé. Cependant, l'activation du cortex insulaire gauche provoque une diminution de la PA et de la FC au cours des tâches non-tenaces (H.D. Critchley et al., 2000) . Contrairement aux résultats enregistrés chez des sujets sains, les investigations chez les patients sont plus équivoques.

Dans une autre étude d'Oppenheimer et al. Il a été montré chez des patients atteints de crises épileptiques partielles complexes une dominance droite de la modulation sympathique de la PA et de la FC après stimulation insulaire électrique intra-opératoire. Lors de l'évaluation pré-chirurgicale, chez des sujets épileptiques, Zamrini et al. ont remarqué une accélération de la FC après inactivation de l'hémisphère gauche durant le test de WADA (E. Y. Zamrini et al.,1990).

De même, Yoon et al ont constaté une amélioration de la modulation sympathique de la FC après inactivation de l'hémisphère gauche durant le test de Wada et ont déduit qu'il existe une certaine latéralisation hémisphérique droite du contrôle sympathique cardiaque (B.W.Yoon et al.,1997).

À l'inverse, d'autres études ont montré une diminution de la modulation parasympathique de la FC après un AVC survenant dans l'hémisphère droit (S. A. Barron et al.,1994 ; H. K. Naver et al.,1996). Robinson et al ont indiqué un déséquilibre dans la balance sympathovagale avec une activité sympathique élevée après des lésions hémisphériques droites chez des patients ayant un AVC aigu. Ce résultat soutient l'hypothèse d'une modulation cardiaque parasympathique dans l'hémisphère droit (T. G. Robinson et al.,1997).

Une étude menée par Ansakorpi et al a montré que, en étudiant le rôle de la sclérose hippocampique directement chez des patients atteints d'ELT, le dysfonctionnement autonomique cardiovasculaire a tendance d'être plus élevé chez des patients atteints de sclérose hippocampique (H. Ansakorpi et al.,2004).

De plus, la fonction cardiorégulatrice constitue un réseau en fonctionnement continu large dans les lobes temporaux internes avec diverses connexions ascendantes et descendantes mendiées par divers neurotransmetteurs biochimiques vers d'autres zones du cerveau (C. Baumgartner et al., 2001; L. Nashef, 1997).

En ce sens, des projections fortes des zones limbiques vers des zones hypothalamiques et des liaisons entre les noyaux du tronc cérébral et l'hippocampe suggèrent que des altérations de l'anatomie et /ou de la physiologie de l'hippocampe, peuvent être à l'origine des perturbations de la fonction autonome cardiovasculaire chez les patients souffrant d'épilepsie temporale.

3. ETUDE 3 : LES FONCTIONS AUTONOMIQUES CARDIOVASCULAIRES ALTEREES DANS L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL REFRACTAIRE ET BIEN CONTROLEE EN PERIODE INTERCRITIQUE.

Dans la présente étude cohorte, nous avons étudié les réponses de la variabilité de la FC et de de la PA chez les patients atteints d'ELT comparés au groupe contrôle et entre les deux groupes d'ELT bien contrôlée et réfractaire.

Plusieurs études ont décrit les troubles liés à l'épilepsie et à l'équilibre sympathovagal. Dans le cas idéal, la reconnaissance précoce des dysfonctionements subcliniques subtils du système nerveux autonome peut prévenir les dysarhythmies potentiellement dangereuses.

En outre, il serait important pour un meilleur pronostic et pour remédier aux problèmes de traitement d'identifier les patients présentant certaines caractéristiques de l'épilepsie, qui les rendent plus vulnérables aux symptômes cardiovasculaires que d'autres.

Le rôle des médicaments dans l'amélioration ou la réduction du risque d'un tel dysfonctionnement autonome pourrait également influencer les décisions thérapeutiques. Ainsi, de nombreuses dysrégulations peuvent être le plus souvent prévenues par la correction ou l'évitement de certains facteurs de risque, (Scorza Fet al., 2011).

En ce qui concerne notre étude, la principale conclusion, était que la réponse parasympathique était plus élevée chez les ELT bien contrôlés, mais les changements observés n'étaient pas aussi importants que chez les ELT réfractaires.

En outre, la plus-value de ce travail, c'est que nous avons étudié le système sympathique d'une manière plus détaillée. Nos résultats ont permis de constater que les réponses sympathiques centrale et périphérique alpha et bêta étaient plus faibles chez les ELT par rapport à celles des sujets témoins, la diminution de ces activités était de plus en plus importante en passant d'ELT bien contrôlée à l'ELT réfractaire.

Seules quelques études antérieures ont porté sur le dysfonctionnement du SNA chez les patients atteints d'épilepsie, et encore moins ont évalué le dysfonctionnement du système de régulation autonome cardiovasculaire chez les patients atteints d'ELT (Tomson T et al., 1998; Devinsky O et al.,1994; Massetani R et al.,1997).

Notre étude est en ligne avec les résultats antérieurs portant sur la régulation anormale de la FC et de la PA chez les patients épileptiques et suggère que le degré d'anomalie peut être lié aussi à la sévérité de l'ELT (la pharmacorésitance).

En outre, cette constatation devrait être liée à la longue durée de l'épilepsie et à la fréquence des crises qui différaient significativement entre les deux groupes d'ELT (Chroni et al., 2008). Ces dysregulations cardiovasculaires autonomes pourraient être responsable de la mort inexpliquée et soudaine accrue chez les patients épileptiques.

De plus, nos résultats concordent parfaitement avec une étude antérieure menée sur un groupe de 21 sujets atteints d'épilepsie du lobe temporal et qui a montré une activité vagale plus élevée et une réponse sympathique supprimée chez ce groupe de patients (Tomson et al., 1998).

Un déséquilibre de la balance sympathovagale causé par une augmentation de l'activité parasympathique a été également suggéré par l'analyse de [123I] métaiodobenzylguanidine-SPECT (Druschky et al., 2001). Neanmoins, le type opposé de déséquilibre autonome, c'est-à-dire une activité sympathique élevée et une réponse parasympathique diminuée a été observé également chez un groupe de 49 patients présentant des crises tonico-cloniques généralisées (Evrengül et al., 2005).

De nombreuses études ont été menées pour évaluer les différents facteurs associés au SUDEP, bien que la littérature actuelle montre des incohérences au niveau des résultats concernant le déséquilibre dans la balance sympathovagale. Ces résultats contradictoires devraient être corrélés à la nature de la maladie, à l'étiologie de l'épilepsie, au type des médicaments antiépileptiques, au type de crise, à la fréquence et à la sévérité de la maladie.

CONCLUSION GÉNÉRALE & PERSPECTIVES

Le travail présenté dans cette thèse porte sur l'exploration du système nerveux autonome dans l'épilepsie du lobe temporal, afin de permettre la recherche des différents types de dysrégulations autonomiques liées à ce type d'épilepsie. Ces dernieres peuvent constituer l'un des facteurs de risque de la mort subite dans l'épilepsie.

A cette fin, nos résultats viennent de souligner l'intérêt majeur de l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle dans l'étude des aspects physiologiques et physiopathologiques dans l'épilepsie du lobe temporal .Cela permet d'obtenir des indices de dysfonctionnement du système nerveux autonome. Il est à noter que les systèmes nerveux autonomes parasympathique et sympathique sont les principaux acteurs de la régulation cardiovasculaire à court terme et pourrait intervenir également dans la régulation à long terme. Les thérapies qui servent à abaisser la réponse du nerf sympathique et /ou d'augmenter la réponse vagale afin d'ajuster l'équilibre de la balance sympathovagale reste un objectif thérapeutique très valable.

Les techniques d'explorations du SNA restent des méthodes très efficaces et non invasives pour explorer le système nerveux autonome. Ces techniques d'exploration permettent de diagnostiquer, avec précision et d'une manière très précocement, d'éventuelles pathologies cardiovasculaires et autres, qui seraient liées à la dysautonomie, qui reste un facteur clé dans le mécanisme physiopathologique de la mort subit dans l'épilepsie (SUDEP).

Les études cliniques que nous avons menées montrent que la dysautonomie chez les patients atteints d'ELT peut se produire sous forme de POTS entrainé par une élévation inadéquate de la réponse sympathique bêta-périphérique durant l'orthostatisme. Les mécanismes de perturbation du système nerveux autonome chez les patients atteints d'ELT sont probablement associés à un dysfonctionnement des centres de contrôle autonome, localisés dans le lobe temporal.

Dans cette perspective, il serait donc, opportun de mener d'autres études comparatives portant sur l'évaluation des réponses cardiovasculaires autonomes entre le groupe de patients atteints d'ELT et d'autres types d'épilepsie.

En outre, la reconnaissance d'un tel syndrome chez les patients atteints d'épilepsie est importante pour offrir une thérapie appropriée et en temps opportun, en particulier, dans le cas du POTS qui constitue un degré de sévèrité élevée en terme de variation de la fréquence cardiaque par rapport à la tachycardie orthostatique. Dans ce contexte, un diagnostic plus précoce est très important pour prévenir les facteurs de risque de la mort subite chez les épileptiques.

Le deuxième point qui revêt une importance capitale, sur lequel notre recherche avait pour objectif de mettre en évidence l'implication du système nerveux central autonome dans la physiopathologie de la mort subite et inattendue chez les patients atteints d'ELT. Ainsi, des lésions cérébrales associées à la latéralisation hémisphérique, tels que la sclérose hippocampique, sont fortement liées à des troubles cardiaques se manifestant sous forme d'une bradycardie ou d'une tachycardie.

Des études ont montré que la majorité des épilepsies qui entraînent des troubles cardiaques sont d'origine temporale. En revanche des études expérimentales, portant sur l'implication du cortex insulaire dans le déterminisme des asystolies ictales, ont été menées sur des modèles animaux, notamment sur le rat. Celles-ci montrent qu'il y a production d'arythmies myocardiques d'origine épileptique dès lors que des décharges sont provoquées dans les structures hypothalamiques et le tronc cérébral.

Néanmoins, plusieurs hypothèses se rapportent à d'éventuels facteurs impliqués dans le mécanisme de dysfonctionnement autonome chez les patients atteints d'ELT, facteurs autres que l'anomalie structurale, comme la sclérose hippocampique, tels que la sévérité de la pathologie, la nature chronique de l'épilepsie, l'épilepsie elle-même, la durée de la maladie, les effets des antiépileptiques, la fréquence des crises, ont été également suggérés pour être mise en cause.

Enfin, il semble important que, d'autres études soient nécessaires pour étudier les facteurs affectant la dysautonomie afin de comprendre et mieux prévenir le mort subite dans l'épilepsie « SUDEP ».

ANNEXES

Annexe 1

UNITE D'EXPLORATION DU SNA

APPRECIATION FONCTIONNELLE DE LA DYSAUTONOMIE

Nom , Prénom :
Age :
N° dossier :
Date d'examen :
Téléphone :

1/ INTOLERANCE ORTHOSTATIQUE

	oui	non
• Sensation de tête vide (light headedness)	☐	☐
• Troubles neurologiques(vertiges, tremblement..)	☐	☐
• Soif intense	☐	☐
• Pâleur	☐	☐
• Malaise au lever le matin	☐	☐
• Malaise suite à une atmosphère chaude	☐	☐
• Exagérée par le port de vêtements chauds	☐	☐
• Douleur cervicale	☐	☐
• Sensation de bien être dans un climat froid	☐	☐

2/ TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES

	oui	non
• Dyspnée	☐	☐
• Palpitations	☐	☐
• Douleur thoracique atypique	☐	☐
• Inconfort thoracique	☐	☐
• Fatigue excessive	☐	☐
• Intolérance à l'effort	☐	☐

3/ TROUBLES NEUROLOGIQUES

	oui	non
• Céphalées	☐	☐
• Troubles visuels	☐	☐
• Syncope	☐	☐
• Tremblement	☐	☐
• Paresthésie	☐	☐
• Faiblesse surtout au niveau des jambres	☐	☐
• Troubles de la cohérence	☐	☐
• Nervosité extrême	☐	☐
• Anxiété	☐	☐
• Trouble de la parole	☐	☐
• Autres :	☐	☐

*dérangé par des bruits intenses(conversation en parallèle)

.....

Annexe 2a

HB/da Rabat, le ……

SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Nom, Prénom :
Age :
N° B.E :
N° dossier :
Date d'examen :
Médecin traitant :

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

- Signes fonctionnels
- Examen cardiovasculaire

INTERPRETATION DES TESTS

1. **Analyse de l'ECG :**

- **ECG de base :**
- Rythme régulier à cycles/min
- **ECG durant les tests :** idem

2. **Deep Breathing :**

- Réponse vagale à % (N : 30 %)
- Diminution de la TA de mmHg à mmHg

3. **Test de Hand grip :**

- Réponse vagale à % (N : 10 %)
- Réponse α sympathique périphérique à %
- Augmentation de la TA de mmHg à mm Hg

4. **Hyperventilation :**

- Augmentation de la FC de c/mn à c/mn
- Diminution de la TA de mmHg à mmHg

5. **Stress mental :**

- Réponse α sympathique centrale à % (N : 10 %)
- Réponse ß sympathique centrale à % (N : 10 %)
- Augmentation de la TA de à mmHg
- Augmentation de la FC de à c/min

Annexe 2b

6. Test orthostatique :

- Réponse vagale à % (N : 10%) ( )

En primo-orthostatique la FC augmente de c/min à c/min et continue à s'élever atteignant
Augmentation de la TA à mmHg et fluctue entre mmHg et mmHg

- En DD : TA à mmHg, FC à c/mn

Conclusion :

- Bras droit: TA : mmHg, FC : c/mn, PAM : mmHg
- Bras gauche: TA mmHg, FC : c/mn, PAM : mmHg
- A la 30ème mn : TA mmHg, FC : c/mn, PAM : mmHg

AU TOTAL

Profil autonomique en faveur de :

Suggestions thérapeutiques :

1er temps :

- Mesures hygiéno-diététiques
- Phénobarbital
- Ethyl-phenyl-éphrine
- Veinotoniques
- Contention veineuse périphérique
- Vitaminothérapie
- Magnésium

2er temps :

- Fludro-cortisone
- Bêtabloquants
- IRS
- Maproptytine
- Gabapentine

Pr H. BENJELLOUN Pr H. BENJELLOUN

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

- Arzimanoglou, A., et al., The evolution of antiepileptic drug development andregulation. Epileptic Disord 2010. 12(1): p. 3-15.
- Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR.Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. Epilepsia1979; 20: 729-37.
- Agostini, D, Manrique, A., Hugentobler, A., Sabatier, R., Belin, A., Costo, S., .& Bouvard, G. (2007). Scintigraphie cardiaque à la 123I-métaiodobenzylguanidine et cardiomyopathies:«le retour»: (Insuffisance cardiaque et scintigraphie à la 123I-MIBG). Médecine nucléaire, 31(9), 464-472.
- Annegers JF. 12. Epilepsy. p 303-318. In Neuroepidemiology. From principles to practice. Nelson LM., Tanner CM. Van Den Eeden SK., McGuire VM. Ed. Oxford University Press Inc, New York 2004. 480pp.
- Alliance-canadienne-del'épilepsie (2009).Stimulation du nerf vague. <http://www.epilepsymatters.com/french/trevagus.html>.
- Alain Bouchet and Jacques Cuilleret (1991) Anatomie Tome 4 l'abdomen, la régionrétropéritonéale, le petit bassin, le périnée.
- Adams HR. Drugs acting on the autonomic and somatic nervous system. In : Veterinary pharmacology and therapeutics.8th ed. Iowa State University Press, USA, Ames, 2001, 71-88.
- Akiyama T and Yamazaki T (2001) Effects of right and left vagal stimulation on left ventricular acetylcholine levels in the cat. Acta physiologica Scandinavica 172:11-16.
- Asmar R (2007) Pression artérielle. Régulation et épidémiologie. Mesures et valeurs normales. Néphrologie &Thérapeutique 3:163-184.
- Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllylä VV & Isojärvi JI (2000)Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia 41(1): 42–47.
- Aurlien D, Taubøll E & Gjerstad L (2007) Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increasedrisk of cardiac death? Acta Neurol Scand 115(3): 199–203.
- Anh Tuan Dinh-Xuan. 1998. PRIX NOBEL DE MÉDECINE 1998 Robert F. Furchgott, ouis J. Ignarro, Ferid Murad. 1297 m/s n°11, vol. 14, novembre 1996.
- Appenzeller O, Goss JE. Autonomic deficits in Parkinson's syndrome. Arch Neurol 1971;24:50-7.
- Ansakorpi H, Korpelainen J. T, Tanskanen p et al., "Cardiovascular regulation and hippocampal sclerosis," Epilepsia, vol. 45, no. 8, pp. 933–939, 2004.
- Ansakorpi H, Korpelainen JT, Huikuri HV, Tolonen U, Myllylä VV & Isojärvi JI (2002)Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72(1): 26–30.

- Awad, I. A, Rosenfeld, J., Ahl, J., Hahn, J. F., & Lüders, H. (1991). Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. Epilepsia, 32(2), 179-186.

-B-

- Berger H. Über das Elektrenkephalogram. Arch. Psychiatr. Nervenkr 1929; 87: 527-570.
- Bancaud J, Angelergues R, Bernouilli C, Bonis A, Bordas-Ferrer M, Bresson M, et al. Functional stereotaxic exploration (SEEG) of epilepsy. Electroencephalogr
- Clin Neurophysiol 1970; 28: 85-6.
- Bell G, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of theproblem. Seizure 2002; 11 Suppl A: 306-14; quiz 315-6.
- Beghi E (2004) Aetiology of epilepsy. In Shorvon S& et.al. (eds) The Treatment of Epilepsy, 2nd ed. Blackwell Science Ltpdp 50–63.
- Bell G, Sander, JW. The epidemiology of epilespy: the size of the problem. Seizure 2001; 10: 306-14.
- Buelow JM. Epilepsy management issues and techniques. J Neurosci Nurs 2001; 33: 260-9. Burmeister M, McInnis MG, Zollner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. Nat Rev Genet 2008; 9: 527-40.
- Beghi E. Supplement - management of a first seizure. General conclusions and recommendations. Epilepsia. 2008;49(S1):58-61.
- Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel JJ, editor. Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press, 1987: 511–40.
- Bouilleret V; V. Riban; I. Namer; A. Nehlig; J. M. Fritschy; C. Marescaux: Mécanismes physiopathologiques de la sclérose de l'hippocampe dans un modèle d'épilepsie mésiotemporale chez la souris (Physiopathology of hippocampal sclerosis in a mesiotemporal epilepsy model in mice). Epilepsies. 12: 129-143; 2000.
- Berg A.T; J. Langfitt; S. Shinnar: How long does it take for partial epilepsy to become intractable? Neurology 60, 186–190; 2003.
- Bouchet C, Cazauviehl, Y.C. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale. Paris 9: Archives Générales de Médecine, 1825.
- Babb TL, Lieb, J.P., Brown, W.J., Pretorius, J., Crandall, P. H. Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epileptic human hippocampal formation. Epilepsia 1984; 25: 721-728.
- Bonilha L, Kobayashi E, Rorden C, Cendes F, Li LM. Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1627-30.

- Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdale and parahippocampal region. Brain 2003a; 126: 462-9.
- Bernasconi N, Andermann F, Arnold DL, Bernasconi A. Entorhinal cortex MRI assessment in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia 2003b; 44: 1070-4.
- Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Dubeau F, Richardson J, Andermann F, et al. Entorhinal cortex atrophy in epilepsy patients exhibiting normal hippocampal volumes.Neurology 2001; 56: 1335-9.
- Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Cendes F, Li LM. Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. Neuroimage 2005; 25: 1016-21.
- Bruton CJ. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. New York: Oxford University Press,1988.
- 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.
- Brugere H, Combrisson H. Cours de pharmacologie.UP de physiologie et thérapeutique, ENVA, fascicule 1, 1999.
- Boutillier B and Outrequin G (2007) Neuro-Anatomie fonctionnelle.
- Bruchez M (2010) [From loss of autonomy to dysautonomia: anticholinergic drugs in geriatrics]. *Revue medicale suisse* 6:2146-2149.
- Brunton L, Blumenthal D, Buxton I and Parker K (2008) Goodman and Gilman's Manual ofPharmacology and Therapeutics, McGraw-Hill.
- Benchetrit G (2003) [Respiratory sinus arrhythmia and voluntary control of breathing]. *Revue des maladies respiratoires* 20:978-979.
- Britton JW, Ghearing GR, Benarroch EE & Cascino GD (2006) The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. Epilepsia 47(4): 737–744.
- Blumhardt LD, Smith PE & Owen L (1986) Electrocardiographic accompaniments oftemporal lobe epileptic seizures. Lancet 1(8489): 1051–1056.
- Bilgen, M., A. Heddings, et al. (2005). "Microneurography of human median nerve." J Magn Reson Imaging **21**(6): 826-30.
- Benjelloun H (2006) Réflexes autonomiques cardiovasculaires dans le syndrome de tachycardie orthostatique idiopathique, in *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*.
- Baumgartner C, S. Lurger, and F. Leutmezer,“Autonomic symptoms during epileptic seizures,” Epileptic Disorders, vol. 3, no. 3, pp. 103–116, 2001.
- Benarroch E. E, “Telencephalic disorders,” in Central Autonomic Network: Functional Organization and Clinical Correlations, pp. 539–559, Futura Publishing Company, Armonk, NY, USA, 1997.

- Barron S.A, Z. Rogovski, and J. Hemli, “Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction,” *Stroke*, vol. 25, no. 1, pp. 113–116, 1994.

-C-

- Chroni E, V. Sirrou, E. Trachani, G. C. Sakellaropoulos, and P. Polychronopoulos, “Interictal alterations of cardiovagal function in chronic epilepsy,” *Epilepsy Research*, vol. 83, no. 2-3, pp. 117–123, 2009.
- Critchley H.D, R. Elliott, C. J.Mathias, and R. J.Dolan, “Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 8, pp. 3033–3040, 2000.
- Critchley H.D, D.R.Corfield,M.P.Chandler, C. J.Mathias, and R. J. Dolan, “Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans,” *The Journal of Physiology*, vol. 523, no. 1, pp. 259–270, 2000.
- Coghlan H (1996) Orthostatic intolerance: mitral valve prolapse. In:Primer on the autonomic nervous system, San Diego.
- Cechetto D.Fand C. B. Saper, “Role of the cerebral cortex in autonomic function,” in Central Regulation of Autonomic Functions, pp. 208–223, Oxford University Press, New York, NY, USA, 1990.
- Cechetto D.F , “Neuropathology and cardiovascular regulation,” in The Nervous System and the Heart, pp. 159–179, Humana Press, Totowa, NJ, USA, 2000.
- Carew S, Connor MO, Cooke J, Conway R, Sheehy C,Costelloe A and Lyons D, (2009). A review of posturalorthostatic tachycardia syndrome. Europace, 11(1): 18–25.
- Coghlan H, Benjelloun H and Sanhueza G (1999) Delayed orthostatic intolerance. A tribute to Dr. David Streeten. . *Clin Auton Res*.
- Cryer PE and Felig P (1987) Diseases of the sympathochromaffin system In Endocrinology and metabolism, McGraw-Hill Book Co.p 239.
- Champlain DE, Farley L, Cousineau D and van Ameringen MR (1976) Circulating catecholamine levels in human and experimental hypertension. *Circulation research* 38:109-114.
- Constant I, Girard A and Bricca G (1998) Système sympathique et régulationcardiovasculaire, PIL.
- Cheung R. T. F and Hachinski V, “The insula and cerebrogenic sudden death,” *Archives of Neurology*, vol. 57, no. 12, pp. 1685–1688, 2000.
- Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes. Recommendation du jury. Rev Neurol (Paris). 2004; 160 Spec No 1: 5S400-414.

- Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Watson C, et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. Neurology 1993a; 43: 719-25.
- Cascino G.D, P.A.J.M. Boon, and D.R. Fish: Surgically remediable lesional syndromes. In: J, Engel, Jr, (Ed.), Surgical Treatmeat of the Epilepsies. 2nd Ed., Raven Press. NewYork, 77-86; 1993.
- Cramer JA. Quality of life assessment in clinical practice. Neurology 1999; 53: S49-52.
- Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study.Neurology 1993; 43: 1083-7.
- Covolan L, Ribeiro LT, Longo BM, Mello LE. Cell damage and neurogenesis in the dentate granule cell layer of adult rats after pilocarpine- or kainate-induced status epilepticus. Hippocampus 2000; 10: 169-80.
- Carpenter, MB. Core text of neuroanatomy 2nd Edition. (1983) Williams & Wilkins. Baltimore London.
- Corey-bloom J, Sabbagh MN, Bondi MW, Hansen L, Alford MF, Masliah E, Thal LJ. Hippocampal sclerosis contributes to dementia in elderly. Neurology 1997; 48: 154-160.

-D-

- Druschky, A., Hilz, M.J., Hopp, P., Platsch, G., Radespiel-Tröger, M., Druschky, K., Kuwert, T., Stefan, H., Neundörfer, B., 2001. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [123I]metaiodobenzylguanidine-SPECT. Brain 124, 2372-2382.
- Demeter S, D.L. Rosene, G.W. Van Hoesen. Fields of origin and pathways of the interhemispheric commissures in the temporal lobe of Macaques. J. Comp. Neurol. 302: 29-53; (1990).
- Devinsky O : Patients with refractory seizures. N. Engl. J Med. 340(20):1565-70; 1999.
- Devinsky O: Diagnosis and treatment of temporal lobe epilepsy. Rev. Neurol. Dis. 1: 2-9; 2004.
- Du F, Schwarcz R, Tamminga CA. Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy. Am J Psychiatry 1995; 152: 826.
- Despas F, Xhaët O, Senard J-M, Verwaerde P, Jourdan G, Curnier D, Galinier M and Pathak A (2006) Chémoréflexes : de la physiologie à leur application pratique. MT Cardio 2 :321-327.
- Despas F (2010) Physiopathologie et pharmacologie de l'hyperactivité sympathique de l'insuffisance cardiaque.
- Dupont Sophie, Adam Claude. Epilepsies : stratégies thérapeutiques chezl’adulte. Collection Pathologie science formation. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2002; p. 15-22, 94-101.

- Dreifuss S, Vingerhoets FJ, Lazeyras F, Andino SG, Spinelli L, Delavelle J, et al. Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy. Neurology 2001; 57: 1636-41.
- Deasy NP, Jarosz JM, Elwes RC, Polkey CE, Cox TC. Thalamic changes with mesial temporal sclerosis: MRI. Neuroradiology 2000; 42: 346-51.
- Devinsky O, Perrine K & Theodore WH (1994) Interictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. Epilepsia 35(1): 199–204.

-E-

- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ and Clarke BF (1985) The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care 8:491-498.
- El Honsali I, Benjelloun H, Coghlan CL and Benomar M (2004) Symptomatologie fonctionnelle cardiovasculaire : intérêt de l'étude du profil autonomique. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 53:137R143.
- Engel J Jr,Van Ness PC,Rasmussen TB,Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, ed. Surgical treatment of the epilepsies. New York : Raven Press, 1993: 609-21.
- Evrengül, H., Tanriverdi, H., Dursunoglu, D., Kaftan, A., Kuru, O., Unlu, U., Kilic, M., 2005. Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. Epilepsy Res. 63, 131—139.
- Erciyas A. H , K. Topalkara, S. Topaktas,A.Aky¨uz, and S.Dener, "Supression of cardiac parasympathetic functions in patients with right hemispheric stroke," *European Journal of Neurology*, vol. 6, no. 6, pp. 685–690, 1999.
- Ewing DJ, Campbell IW et al. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. Ann Int Med 1980 ; 92 : 308-311.
- Eckberg, D. L., C. Nerhed, et al. (1985). "Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man." J Physiol 365: 181-96.
- Evrengül H, Tanriverdi H, Dursunoglu D, Kaftan A, Kuru O, Unlu U & Kilic M (2005)Time and frequency domain analyses of heart rate variability in patients with epilepsy. Epilepsy Res 63(2–3): 131–139.
- Engel J: Recent advances m surgical treatmenl of temporal lobe epilepsy, Acla Neural. Scand. 86 (Suppl. 5) 71-80, 1992.
- Engel J, Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 1996; 26: 141-50.
- Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001; 42: 796-803.

- Engel J, Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. Epilepsy Res 2006a; 70 Suppl 1: S5-10.
- Epstein M. A, M. R. Sperling, and M. J. O'Connor, "Cardiac rhythm during temporal lobe seizures," Neurology, vol. 42, no. 1, pp. 50–53, 1992.
- Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. Epilepsia 2006b; 47: 1558-68.

-F-

- Fonarow, G. C., K. F. Adams, Jr., et al. (2005). "Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis." Jama (5): 572-80.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P & Engel J, Jr. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 46(4): 470–472.
- Forsgren L, Bucht G, Eriksson S & Bergmark L (1996) Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. Epilepsia 37(3): 224–229.
- Fouad FM,Tarazi RC, Ferrario CM, Fighaly S and Alicandri C (1984) Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. The American journal of physiology 246:H838-842.
- Forstermann U and Munzel T (2006) Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. Circulation 113:1708-1714.
- Frysinger RC, Engel J & Harper RM (1993) Interictal heart rate patterns in partial seizuredisorders. Neurology 43(10): 2136–2139.
- Freeman R and S. C. Schachter, "Autonomic epilepsy," Seminars in Neurology, vol. 15, no. 2, pp. 158–166, 1995.
- Freeman R (2008) Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. The New England journal of medicine 358:615-624.
- Fukuchi T, Kanemoto K, Kato M, Ishida S, Yuasa S, Kawasaki J, et al. Death in epilepsy with special attention to suicide cases. Epilepsy Res 2002; 51: 233-6.
- Fakhoury T, Abou-Khalil B, Peguero E. Differentiating clinical features of right and left temporal lobe seizures. Epilepsia 1994; 35: 1038-44.
- Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JA. Etiology and Pathogenesis of Temporal Lobe Epilepsy. Arch Neurol 1964; 10: 233-48.
- Falconer MA. Mesial temporal (Ammon's horn) sclerosis as a common cause of epilepsy. Aetiology, treatment, and prevention. Lancet 1974; 2: 767-70.
- Fadel PJ (2008) Arterial baroreflex control of the peripheral vasculature in humans: rest and exercise. Medicine and science in sports and exercise40: 2055-2062.

- Fuerst D, Shah J, Shah A, Watson C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study. Ann Neurol 2003; 53: 413-6.
- Ffre (2009).Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie.<http://www.fondation-epilepsie.fr>.
- 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.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522–530.

-G-

- Gastaut H.Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. Epilepsia 1970; 11: 102-13.
- Germroth P, Schwerdtfeger WK, Buhl EH. GABAergic neurons in the entorhinal cortex project to the hippocampus. Brain Res 1989; 494: 187-92.
- Guyton AC (1996) Précis de Physiologie Médicale, Piccin Nuova Libraria, Italie.
- Guénard H (2001) Physiologie humaine, Pradel.
- Giardino WJ, Cote DM, Li J and Ryabinin AE (2012) Characterization of Genetic Differences within the Centrally Projecting Edinger-Westphal Nucleus of C57BL/6J and DBA/2J Mice by Expression Profiling. Frontiers in neuroanatomy 6:5.
- Grossman P, Karemaker J and Wieling W (1991) Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia: the need for respiratory control. *Psychophysiology* 28:201-216.
- Goodman JH, Homan RW & Crawford IL (1990) Kindled seizures elevate blood pressure and induce cardiac arrhythmias. Epilepsia 31(5): 489–495.
- George JR & Davis GG (1998) Comparison of anti-epileptic drug levels in different casesof sudden death. J Forensic Sci 43(3): 598–603.
- Greenwood, J. P., E. M. Scott, et al. (2003). "The magnitude of sympathetic hyperactivity in pregnancyinduced hypertension and preeclampsia." Am J Hypertens 16(3): 194-9.
- Grassi G, Bolla G, Seravalle G, Turri C, Lanfranchi A and Mancia G (1997) Comparison between reproducibility and sensitivity of muscle sympathetic nerve traffic and plasma noradrenaline in man. *Clinical science (London, England : 1979)* 92:285-289.
- Guasti L, C.Simoni, L.Mainardi, C.Crespi, Cimpanelli MG, Klersy C, Gaudio G, Codari R, Maroni L, Marino F, Cosentino M, Grandi AM, Cerutti S and Venco A (2009) (Epub 2008 Oct 31). Lack of relationship between cardiovascular reactivity to mental stress and autonomic modulation of the sinoatrial node in normotensive and hypertensive male subjects. *Int J Psychophysiol* 71:258-263.

- Grubb BP and Karakas B (1999) Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance. *PACE* **22**:798Ŕ810.
- Girard A, Meilhac B, Mounier-Vehier C, Elghozi JL: Effects of beta-adrenergic blockade on short-term variability of blood pressure and heart rate in clinical hypertension. Clin. Exp. Hypertension. 1995,17,15-27.
- Galimberti CA, Marchioni E, Barzizza F, Manni R, Sartori I & Tartara A (1996) Partial epileptic seizures of different origin variably affect cardiac rhythm. Epilepsia 37(8): 742–747.
- Garcia M, D'Giano C, Estellés S, Leiguarda R & Rabinowicz A (2001) Ictal tachycardia: its discriminating potential between temporal and extratemporal seizure foci. Seizure 10(6): 415–419.

-H-

- Horsley V. Brain surgery. BMJ 1886; 2: 670-675.
- Haensch CA and Jorg J (2006) Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. Journal ofneurology 253 Suppl 1:I3-9.
- Harron DWG (2004) Antihypertensive drugs and baroreflex sensitivity: Effects of rilmenidine .in Department of Therapeutics and Pharmacology, The Queen's University of Belfast, Belfast, Northern Ireland.
- Hilz M. J, M. Dutsch, and C. K ¨ olsch, “Epilepsy and autonomic dysfunction”, Fortschritte der Neurologie—Psychiatrie, vol. 67, no. 2, pp. 49–59, 1999.
- Haensch CA, Lerch H, Schlemmer H, Jigalin A andIsenmann S, (2010). Cardiac neurotransmission imagingwith 123I-meta-iodobenzylguanidine in posturaltachycardia syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry,81 (3): 339-343.
- Hilz M.J , M. D¨utsch, K. Perrine, P. K. Nelson, U. Rauhut, and O.Devinsky, “Hemispheric influence on autonomicmodulation and baroreflex sensitivity,” *Annals of Neurology*, vol. 49,no. 5, pp.575–584, 2001.
- Hori T, S. Tabuchi, M. Kurosaki et al., “Subtemporal amygdalohippocampectomy for treating medically intractable temporal lobe epilepsy,” Neurosurgery, vol. 33, no. 1, pp. 50– 57, 1993.
- Harnod T, Yang CC, Hsin YL, Shieh KR, Wang PJ & Kuo TB (2008) Heart ratevariability in children with refractory generalized epilepsy. Seizure 17(4): 297–301.
- Hennessy MJ, Tighe MG, Binnie CD & Nashef L (2001) Sudden withdrawal ofcarbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. Neurology 57(9): 1650–1654.
- Hakusui, S., S. Iwase, et al. (1990). "[A microneurographic analysis of minor reflex sympathetic dystrophy with increased skin sympathetic activity--report of a case]." Rinsho Shinkeigaku **30**(6) : 668-71.
- Hennessy MJ, Tighe MG, Binnie CD & Nashef L (2001) Sudden withdrawal ofcarbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. Neurology 57(9): 1650–1654.

- Hart Y.M. “Epidemiology, Natural History and Classification of Epilepsy.” *Medicine*. 2012. 40(9) : 471–76.
- Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, BeghiE, Brodie MJ & Hauser A (2011) Combined analysis of risk factors for SUDEP. Epilepsia 52(6): 1150–1159.
- Houdas Y (1990) Physiologie Cardiovasculaire, Virgot.
- Hudson LP, Munoz DG, Miller L, McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT. Amygdaloid sclerosis in temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 1993; 33: 622-31.
- Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. Curr OpinNeurol. 2006 ; 19: 175-80.
- 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.
- Houdas Y (1990) Physiologie Cardiovasculaire, Virgot.
- Hedman AE, Hartikainen JE, Tahvanainen KU and Hakumaki MO (1995) The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic 'tone'. *Acta physiologica Scandinavica* 155:267-273.
- Henri Camefort and Adrien Gama (1960) *sciences naturelles*,Paris.
- Harati Y and Machkhas M (1997) Spinal cord and peripheral nervous system. ClinicalAutonomic Disorders, lippincott-raven publishers, Philadelphia.
- Hôpital Sainte-Justine Montréal. L’épilepsie : la diète cétogène. 2007.
- Holmes, G.L. and Q. Zhao, Choosing the correct antiepileptic drugs: from animalstudies to the clinic. Pediatr Neurol, 2008. 38(3) : p. 151-62.
- Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. Brain Res 1990; 535: 195-204.
- Ho SS, Consalvo D, Gilliam F, Faught E, Bilir E, Morawetz R, et al. Amygdala atrophy and seizure outcome after temporal lobe epilepsy surgery. Neurology 1998; 51: 1502-4.

-I-

- Isojärvi JI, Ansakorpi H, Suominen K, Tolonen U, Repo M & Myllylä VV (1998)Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. Epilepsia 39(4): 420–426.

-J-

- Jackson JH. On the anatomical, physiological, pathological investigation of epilepsies. West Riding Lunatic Asylum Medical Reports 1873: 315-339.
- Jallon P. Epidémiologie descriptive, facteurs de risque et prévention des épilepsies. Encycl Med Chir Neurologie. Paris, 2001.

- Jallon P, Hauser AW, Dulac O, Berg A. Prognosis of epilepsies and epileptic syndromes, 2003.
- Jarrar R.G; J.R. Buchhalter; C. Raffel: Long-term outcome of epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. Neurology. 62(3):479-81; 2004.
- Jack CR., Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, Edland SD, Smith GE, Boeve BF, Tangalos, EG, Kokmen E, Petersen RC. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. Neurology 2002; 58: 750-757.
- Jutila L, Ylinen A, Partanen K, Alafuzoff I, Mervaala E, Partanen J, et al. MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug refractory temporal lobe epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol 2001; 22: 1490-501.
- Jennifer, FRANCOIS.(2008).Conséquences fonctionnelles d'une lésion de la boucle entorhinohippocampique ; application à l'épilepsie temporale et à la schizophrénie. Thèse de Doctorat. Strasbourg.

-K-

- Kwan P; M.J. Brodie: Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. Expert Revi. Neurotherap. 6, 397-406; 2006.
- Kwan P; M.J: Brodie Early identification of refractory epilepsy. N. Engl. J. Med. 342, 314–319; 2000.
- Kuzniecky RI, Burgard S, Bilir E, Morawetz R, Gilliam F, Faught E, et al. Qualitative MRI segmentation in mesial temporal sclerosis: clinical correlations. Epilepsia 1996; 37: 433-9.
- Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosedpatients with epilepsy. Neurology. 2003 ; 60(Suppl 4) : S2-S12.
- Koizumi K, Terui N and Kollai M (1985) Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. Journal of the autonomic nervous system 12:251-259.
- Kollai M and Koizumi K (1979) Reciprocal and non-reciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart. Journal of the autonomic nervous system 1:33-52.
- Katona PG and Jih F (1975) Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985) 39:801-805.
- Kilpatrick C, O'Brien T, Matkovic Z, Cook M, Kaye A. Preoperative evaluation for temporal lobe surgery. J Clin Neurosci 2003; 10: 535-9.
- Karas M, Larochelle P, LeBlanc RA, Dubé B, R.Nadeau and de Champlain J (2008) Attenuation of autonomic nervous system functions in hypertensive patients at rest and during orthostatic stimulation. *J Clin Hypertens* 10:97-104.

- Koseoglu E, Kucuk S, Arman F & Ersoy AO (2009) Factors that affect interictalcardiovascular autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy: role of hippocampal sclerosis. Epilepsy Behav 16(4): 617–621.
- Kennebäck G, Ericson M, Tomson T & Bergfeldt L (1997) Changes in arrhythmia profileand heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs. Implications for sudden death. Seizure 6(5): 369–375.
- Kilvilinen R, Keranen T, Mustonen J, Liinsimies E, Riekkinen PJ. Autonomic nervous system function in Baltic myoclonus epilepsy. *Epilepsy Rex* l990;5:251-4.
- Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Suominen K, Tolonen U, Myllyla VV. Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. Struke 1994; 4:787-92.
- Koseoglu E, S. Kucuk, F. Arman, and A. O. Ersoy, "Factors that affect interictal cardiovascular autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy: role of hippocampal sclerosis," *Epilepsyand Behavior*, vol. 16, no. 4, pp. 617–621, 2009.
- 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.
- Kahane P. La chirurgie de l'épilepsie chez l'adulte : pour qui?Rev Neurol 2004; 160(suppl1):5S179-5S184.
- 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 TaskForce of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010;51:1069-77.

-L-

- Leonardi M, Ustun TB. The global burden of epilepsy. Epilepsia 2002; 43 Suppl 6: 21-5.
- Löscher W; H. Potschka: Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. J Pharmacol Exp Ther. 301:7-14; 2002.
- Lorente de No R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of a study of the Ammonic system. J F Psychology und Neurology 1934; 46: 113-177.
- Lurton D, El Bahh B, Sundstrom L, Rougier A. Granule cell dispersion is correlated with early epileptic events in human temporal lobe epilepsy. J Neurol Sci 1998; 154: 133-6.
- Lahlaidi A (1986a) Anatomie topographique, le système nerveux végétatif. p; 79.
- Lahlaidi A (1986b) Anatomie Topographique: L'Abdomen. p 197.
- Laranjo S, Martins Oliveira M, Tavares C, Geraldes V, Santos S, Oliveira E, Ferreira R and Rocha I (2012) Tilt training increases vasoconstrictor reserve in patients with neurocardiogenic syncope. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 31:469-476.
- Lacroix B (2006) Vaincre la fatigue synaptique, Nutra News. p; 139.

- Low, D. A., Harms, W. B., Mutic, S., & Purdy, J. A. (1998). A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical physics*, *25*(5), 656-661.
- Lippe, S., & Lassonde, M. (2004). [Neuropsychological profile of intractable partial epilepsies]. *Revue neurologique*, *160*, 5S144-53.
- Leutmezer F, Schernthaner C, Lurger S, Pötzelberger K & Baumgartner C (2003) Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. Epilepsia 44(3): 348–354.
- Lerman A and Burnett JC, Jr. (1992) Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. Circulation 86:III12-19.
- Lipsitz LA, Ryan SM, Parker JA, Freeman R, Wei JY and Goldberger AL (1993) Hemodynamic and autonomic nervous system responses to mixed meal ingestion in healthy young and old subjects and dysautonomic patients with postprandial hypotension. Circulation 87:391-400.
- Levy MN (1971) Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. Circulation research 29:437-445.

-M-

- Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. Brain 1966; 89: 499-530.
- Médecine et Sciences, 2001 :Un déséquilibre sélectif entre excitation et inhibition dendritique pourrait expliquer la genèse des crises d'épilepsie; 17: 141-4; 2001.
- Mattson J.H; J.A. Cramer; J.F. Collins: Prognosis for total control of complex partial and secondary generalised tonic-clonic seizures. Neurology. 47: 68–76; 1996.
- Mathias CJ and Bannister R (1999) Autonomic failure : A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system, 4th edition.
- Marieb, E. (1999). Anatomie et physiologie humaines. DeBoeck Université, Paris, 4 edition.
- Montastruc J-L (1993) Système Nerveux Autonome : Organisation Et Rôles Physiologiques.
- Madhero88 (2010), 'Electrical conduction system of the heart', https://commons. 102 wikimedia.org/wiki/File:Conductionsystemoftheheart.png.
- McGrath MF, de Bold ML and de Bold AJ (2005) The endocrine function of the heart. Trendsin endocrinology and metabolism: TEM 16:469-477.
- Marieb EN and Hoehn K (2007) Human Anatomy & Physiology, Pearson Benjamin Cummings.
- Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M and Malliani A (1994) Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. Circul 90:1826-1831.

- Massetani R, Strata G, Galli R, Gori S, Gneri C, Limbruno U, Di Santo D, Mariani M &Murri L (1997) Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. Epilepsia 38(3): 363–369.
- Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, Leite JP. Reactive synaptogenesis and neuron densities for neuropeptide Y, somatostatin, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the epileptogenic human fascia dentata. J Neurosci 1995; 15: 3990-4004.
- Meyer A, Falconer MA, Beck E. Pathological findings in temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1954; 17: 276-85.
- Meyer A, Beck E. The hippocampal formation in temporal lobe . Proc R Soc Med 1955; 48: 457-62.
- 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.
- Moran NF, Lemieux L, Kitchen ND, Fish DR, Shorvon SD. Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. Brain 2001; 124: 167-75.
- Margerison JH, Corsellis, J.Epilepsy and the temporal lobe. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. Brain 1966; 89: 499-530.

-N-

- Noh HS, Kim DW, Kang SS, Cho GJ, Choi WS. Ketogenic diet prevents clusterinaccumulation induced by kainic acid in the hippocampus of male ICR mice. Brainresearch. 2005; 1042: 114-8.
- Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD & Fish DR (1996) Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 60(3): 297–300.
- Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I & Tomson T (1999) Risk factors forsudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. Lancet 353(9156): 888– 893.
- Natsume J., Bernasconi N., Andermann F., Bernasconi A., 2003. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. Neurology 60:1296-1300.
- Nashef L, Garner S, Sander JWAS, Fish DR, Shorvon SD. Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64: 349-52.
- Nashef L, “Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions,” Epilepsia, vol. 38, no. 11, pp. S6–S8, 1997.
- Naver H.K, C. Blomstrand, and B. G. Wallin, “Reduced heart rate variability after right-sided stroke,” Stroke, vol. 27, no. 2, pp. 247–251,1996.

-O-

- Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P & Gudmundsson G (1996) Incidence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. Epilepsia 37(10): 951–955.
- Oun A, Haldre S & Mägi M (2003) Incidence of adult epilepsy in Estonia. Acta Neurol Scand 108(4): 245–251.
- Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, Kamei A. The circuit of Papez in mesial temporal sclerosis: MRI. Neuroradiology 2001; 43: 205-10.
- Outrequin G (2001) Structure anatomique du système nerveux végétatif, systématisation de la partie sympathique du système nerveux végétatif, les centres médullaires sympathiques.
- Oppenheimer S. M , J. X. Wilson, C. Guiraudon, and D. F. Cechetto, "Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death?" Brain Research, vol. 550, no. 1, pp. 115–121, 1991.
- Olivier A. (2000) Transcortical selective amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. Can J Neurol Sci 27(1):68–76. discussion : 92–96.
- Oppenheimer S. M. , A. Gelb, J. P. Girvin, and V. C. Hachinski," Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation," Neurology, vol. 42, no. 9, pp. 1727–1732, 1992.
- Orskov L, Jakobsen J, Dnpont E, de Fine Olivarius B, Christensen NJ. Autonomic function in parkinsonian patients relates to duration of disease. *Neurology* 1987;37: 1173-8.

-P-

- Paxinos, G., Huang, X. F., Sexton, P. M., Toga, A. W., Wang, H. Q., & Carrive, P. (1995). Neurotransmitters as tools in the mapping of the human brain. In Neurotransmitters in the Human Brain (pp. 1-24). Springer US.
- Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geschwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. J Neurosci 1997; 17: 3727-38.
- Parry SW, Reeve P, Lawson J, Shaw FE, Davison J, NortonM, Frearson R, Kerr S and Newton JL, (2009). The New castle protocols 2008: an update on head-up tilttable testing and the management of vasovagal syncopeand related disorders. Heart, 95 (5): 416-420.
- Palma-Rigo K, Jackson KL, Davern PJ, Nguyen-Huu TP, Elghozi JL and Head GA (2011) Renin-angiotensin and sympathetic nervous system contribution to high blood pressure in Schlager mice. *Journal of hypertension* 29:2156-2166.
- Perini R and Veicsteinas A (2003) Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 90:317-325.
- Pitkanen A, Tuunanen J, Kalviainen R, Partanen K, Salmenpera T. Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 1998; 32: 233-53.

- Persson H, Ericson M & Tomson T (2003) Carbamazepine affects autonomic cardiaccontrol in patients with newly diagnosed epilepsy. Epilepsy Res 57(1): 69–75.
- Persson H, Kumlien E, Ericson M & Tomson T (2006) No apparent effect of surgery for temporal lobe epilepsy on heart rate variability. Epilepsy Res 70(2–3): 127–132.
- Persson H, Kumlien E, Ericson M & Tomson T (2005) Preoperative heart rate variability in relation to surgery outcome in refractory epilepsy. Neurology 65(7): 1021–1025.
- Pulsipher DT, Seidenberg M, Morton JJ, Geary E, Parrish J, Hermann B. MRI volume loss of subcortical structures in unilateral temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav 2007; 11: 442-9.
- Proceedings of the Consensus Conference on Management of Drug-Resistant Partial Epilepsy. 3-4 March 2004. Rev Neurol (Paris) 2004; 160:5S11–428.
- Patel KP and Schultz HD (2012) Angiotensin Peptides and Nitric Oxide in Cardiovascular Disease. Antioxidants & redox signaling. Eur J Appl Physiol 90:317-325.
- Palmini A, Gloor P. The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. Neurology 1992; 42:801-18.

-R-

- Regesta G; P. Tanganelli: Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. Epilepsy Res. 34: 109-122; 1999.
- Risinger M.W; J. Engel; P.C. Van Ness; T.R. Henry; P.H. Crandall: Ictal localization of temporal lobe seizures with scalp/ sphenoidal recordings. Neurology. 39: 1288-1293; 1989.
- Ramón Santiago y Cajal (1901). Recuerdos de mi vida. Tomo 1. Mi infancia y juventud. Imprenta de Fortanet, Madrid. En 1917 apareció la segunda edición compuesta por dos tomos: Tomo 1, Mí infancia y juventud y Tomo II, Historia de mi labor científica. Imprenta y librería de Nicolás Moya, Madrid. En 1923 la tercera edición reunió la obra en un único tomo. Imprenta de Juan Pueyo, Madrid.
- Rouvière H, Delmas A and) VD (2002) Anatomie humaine: descriptive, topographique etfonctionnelle. Tête et cou, Masson.
- Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H, Langewitz WA, Veldman JB and Mulder G (1987) Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. Hypertension 10:538-543.
- Robinson T. G, M. James, J. Youde, R. Panerai, and J. Potter,“Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke,” *Stroke*, vol. 28, no. 9, pp. 1671–1676, 1997.
- Ramirez-Marrero FA, Charkoudian N, Hart EC, Schroeder D, Zhong L, Eisenach JH and Joyner MJ (2008) Cardiovascular dynamics in healthy subjects with differing heart rate responses to tilt. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 105:1448-1453.
- Robertson D., Hollister D., Biaggioni I., Netterville J.L. and Mosqueda R. (1995)The diagnostic and treatment of baroreceflex failure Primary cardiology 21:1329-1339.

- Reeves AL, Nollet KE, Klass DW, Sharbrough FW & So EL (1996) The ictal bradycardia syndrome. Epilepsia 37(10): 983–987.
- Ryvlin, P., Montavont S., Rheims S. et Bezin L. “Prévenir La Mort Soudaine Inattendue (SUDEP) Dans L’épilepsie - De La Physiopathologie Aux Perspectives Thérapeutiques.” Pratique Neurologique. 2010. 1 : 157–70.
- Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR & Duncan JS (2004) Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. Lancet 364(9452): 2212–2219.

-S-

- Sommer W. Erkankung des ammonshorns als aetiologisches moment der epilepsie.Arch Psychiatr Nervenkr 1880; 10: 631-675.
- Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61:433-43.
- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. Curr Opin Neurol 2003; 16: 165-70.
- Sander JW, Bell G.S. Reducing mortality: an important aim of epilepsy management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 349-51.
- Sander JW, Hart YM, Johnson AL & Shorvon SD (1990) National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. Lancet 336(8726): 1267–1271.
- Spencer SS, Spencer DD, Williamson PD, Mattson R. Combined depth and subdural electrode investigation in uncontrolled epilepsy. Neurology 1990; 40: 74-9.
- Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? Neurology 1998; 51: 1256-62.
- Sisodiya S.M; W.R; Lin., B.N. Harding; M.V. Squier; M. Thom: Drug Resistance in Epilepsy: Expression of Drugresistance Proteins in Common Causes of Refractory Epilepsy. Brain.125:22–31; 2002.
- Schmidt D,W. Löscher: Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. Epilepsia. 46, 858–877; 2005.
- Salmenpera T, Kalviainen R, Partanen K, Pitkanen A. Quantitative MRI volumetry of the entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy. Seizure 2000; 9: 208-15.
- Souza Neto EP, Neidecker J and Lehot JJ (2003) [To understand blood pressure and heart rate variability]. Ann Fr Anesth Reanim 22:425-452.
- Séverac E, Poncet S, Serre E and Chauve M-P (2007) Large eddy simulation and measurements of turbulent enclosed rotor-stator flows. Physics of Fluids 19:085113.
- Scorza, F.A., Cavalheiro E.A, Scorza, C.A., de Almeida A.C. “‘I’m Afraid I Have Bad News for You’ Alcohol Contributes to the Occurrence of Sudden Unexpected Death in Epilepsy and Years Lost.” *Epilepsy & Behavior*. 2014. 36 : 131–32.

- Spyer K.M, “Central nervous control of the cardiovascular system,” in Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System, pp. 45–55, Oxford University Press, 1999.
- Serratrice G and Verschueren A (2010) Système nerveux autonome *EMC – Neurologie*.
- Senaratne MPJ, Carroll D, Warren KG, Kappagoda T. Evidence for cardiovascular autonomic nerve dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:947-52.
- Spencer SS, Nguyen DK, Duckrow RB. Invasive EEG in Presurgical Evaluation of Epilepsy The Treatment of Epilepsy: Third Edition.767 798.DOI: 10.1002/9781444316667.ch62.
- Schraeder PL, Lathers CM. Paroxysmal autonomic dysfunction, epileptogenic activity and sudden death. Epilepsy Res 1989; 3: 55-62.
- Smith PE, Howell SJ, Owen L & Blumhardt LD (1989) Profiles of instant heart rate during partial seizures. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 72(3): 207–217.
- S.Mukherjee, M. Tripathi, P. S. Chandra et al., “Cardiovascular autonomic functions in well-controlled and intractable partial epilepsies,” *Epilepsy Research*, vol. 85, no. 2-3, pp. 261–269, 2009.
- Sara, WONG. (2004). Segmentation de l'intervalle RT et description par analyse factorielle de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la repolarisation ventriculaire. Thèse de Doctorat. Rennes.
- Stephen L.J; P. Kwan; M.J. Brodie: Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? Epilepsia. 42, 357–362, 2001.
- 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.
- Serratrice G and A. Verschueren. Autonomic nervous system. *EMC-Neurologie*. 2005, *2*, pp. 55-80.
- Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. Ann Neurol 1989; 26: 321 30.
- Siebzehnrubl FA, Blumcke I. Neurogenesis in the human hippocampus and its relevance to temporal lobe epilepsies. Epilepsia 2008; 49 Suppl 5: 55-65.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. Annu Rev Neurosci 2004; 27: 279-306. St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. Lancet 1990 ; 336: 13-6.

-T-

- Thomas P, Arzimanoglou A. In: Epilepsies 2ème édition. Eds Masson, Paris 2001, 264 pp.

- Trevathan E; F. Gilliam: Lost years: delayed referral for surgically treatable epilepsy. Neurology. 61(4):432-3; 2003.
- Tamamaki N, Tojyo, Y. Projection of the entorhinal layer II neurons in the rat as revealed by intracellular pressure-injection of neurobiotin. Hippocampus 1993; 3: 471-80.
- Thomas A, Arzimanoglou P. Epilepsies. Collection abrégés. Paris: Masson, 2000.
- Taylor JA, Myers CW, Halliwill JR, Seidel H and Eckberg DL (2001) Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 280:H2804-2814.
- Timms DL, Gregory SD, Stevens MC and Fraser JF (2011) Haemodynamic modeling of the cardiovascular system using mock circulation loops to test cardiovascular devices. Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference 2011:4301-4304.
- Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, Carcangiu R, Marini C, Pierangeli G & Cortelli P (2001) Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: Autonomic investigation in three cases and literature review. Brain 124(Pt 12): 2361–2371.
- Tomson T, Ericson M, Ihrman C & Lindblad LE (1998) Heart rate variability in patientswith epilepsy. Epilepsy Res 30(1): 77–83.
- Téllez-Zenteno JF, Ronquillo LH & Wiebe S (2005) Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. Epilepsy Res 65(1–2): 101–115.
- Tomson T., Nashef L., et Ryvlin P. “Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Current Knowledge and Future Directions.” *The Lancet Neurology*. 2008. 7(11) : 1021–31.
- Timmings PL (1998) Sudden unexpected death in epilepsy: is carbamazepine implicated? Seizure 7(4): 289–291.
- Thomaides TN, Chaudhuri KR, Maule S et al. Growth hormone response to clonidine in central and peripheral primary autonomic failure. Lancet 1992 ; 340 : 263-6.
- Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1998; 30:77-83.
- Tennis P, Cole TB, Annegers JF, Leestma JE, McNutt M, Rajput A. Cohort study of incidence of sudden unexplained death in persuns with seizure disorder treated with antiepileptic drugs in Saskatchewan, Canada. Epilvpsiu 1995; 36:29-36.
- Turkka JT, Tolonen U, Myllylii VV. Cardiovascular reflexes in Parkinson’s disease. *Eur Neurol* 1987; 26: 104-12.

-V-

- Van Hoesen G. Anatomy of the medial temporal lobe. Magnetic Resonance Imaging 1995; 13: 1047-55.

- Vallbo, A. B., K. E. Hagbarth, et al. (2004)."Microneurography: how the technique developed and itsrole in the investigation of the sympathetic nervous system." J Appl Physiol 96(4): 1262-9.
- Van de Borne, P., R. Oren, et al. (1996). "Tonic chemoreflex activation does not contribute to elevated muscle sympathetic nerve activity in heart failure." Circulation 94(6): 1325-8.
- Van de Borne, P., N. Montano, et al. (1997). "Relationship between repeated measures of hemodynamics, muscle sympathetic nerve activity, and their spectral oscillations." Circulation 96(12): 4326-32.
- Van de Borne, P., R. Oren, et al. (1998). "Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy." Am J Cardiol 81(4): 432-6.

-W-

- Waltimo O (1983) Diagnosis of epilepsy. Acta Neurol Scand Suppl 97: 11–16. Weber P, Bubl R, Blauenstein U, Tillmann BU & Lütschg J (2005) Sudden unexplained death in children with epilepsy: a cohort study with an eighteen-year follow-up. Acta Paediatr 94(5): 564–567.
- Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, et al.Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalpelectroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. Ann Neurol 1993; 34: 781-7.
- Williamson PD, Thadani VM, French JA, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, etal. Medial temporal lobe epilepsy: videotape analysis of objective clinical seizurecharacteristics. Epilepsia 1998; 39: 1182-8.
- Wieser HG, Engel JJ, Williamson PD, Babb TL, Gloor P. Surgically remediable temporal lobe syndromes. In: Engel JJ, editor. Surgical Treatment of the Epilepsies. New York: Raven Press, 1993: 49-63.
- Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsia 2004; 45: 695-714.
- Wilson C.L; N.T. Maidment; M.H. Shomer; E.J. Behnke; T.L. Babb; I. Fried and J. Engel: Comparison of seizure related amino acid release in human epileptic hippocampus versus a chronic, kainate rat model of hippocampal epilepsy, Epilepsy Res. 27-38, 1987.
- Wiebe S, W.T. Blume, J.P. Girvin, M. Eliasziw: Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. N. Engl. J Med. 345(5):311-8; 2001.
- Williams J, Lawthom C, Dunstan FD, Dawson TP, Kerr MP, Wilson JF & Smith PE (2006) Variability of antiepileptic medication taking behaviour in sudden unexplained death in epilepsy: hair analysis at autopsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 77(4): 481– 484.

- Walczak T (2003) Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death inepilepsy? Drug Saf 26(10): 673–683.

-Y-

- Ying Z, Babb TL, Comair YG, Bushey M, Touhalisky K. Increased densities of AMPA GluR1 subunit proteins and presynaptic mossy fiber sprouting in the fascia dentata of human hippocampal epilepsy. Brain Res 1998; 798: 239-46.
- Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD, Blumcke I. Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. J Neuropathol Exp Neurol 2000; 59: 907-20.
- Yoon B.W., C. A. Morillo, D. F. Cechetto, and V. Hachinski,"Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control," Archives of Neurology, vol. 54, no. 6, pp. 741–744, 1997.

-Z-

- Zamrini E. Y , K. J. Meador, D. W. Loring et al., "Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses," *Neurology*, vol. 40, no. 9, pp. 1408–1411, 1990.

PRODUCTION SCIENTIFIQUE

A. PUBLICATIONS INTERNATIONALES

- ✓ ***Articles publiés dans des revues indexés***

1. **Rokia Ghchime,** Halima Benjelloun, Hajar Kiai, Fatiha Lahjouji, Reda Ouazzani.“***Postural orthostatic tachycardia syndrome in Patients with Temporal Lobe Epilepsy*** “International Journal of Recent Scientific Research,Vol 6,Issue, 5,pp.3887-3892,May,2015.
2. **Rokia Ghchime,** Halima Benjelloun, Hajar Kiai, Halima Belaidi, Fatiha Lahjouji, Reda Ouazzani **“*Cerebral Hemispheric Lateralization associated with Hippocampal Sclerosis may affect Interictal Cardiovascular Autonomic Functions in Temporal Lobe Epilepsy”*** Epilepsy Research and Treatment, Volume 2016, Article ID 7417540,7 pages.
3. **Rokia Ghchime,** Taoufiq Dakka, Halima Benjelloun, Leila Errguig, Halima Belaidi, Fatiha Lahjouji[a], Bahia belattar[d], Reda Ouazzani [a] **“*Interictal Autonomic dysfunctions in Patients with Temporal Lobe Epilepsy”*** (*soumis*).
4. Contribution dansl’article intitulé ***« Measurement of malondialdehyde in plasma by High Performane Liquid Chromatography Assay in severe cranial trauma at the first week of admission »*** de l’auteur Bahia BELATTAR, du Service d'Anesthésie et réanimation Hôpital des spécialités, Rabat (*en cours de soumission*).
5. Contribution dans l’article intitulé ***« anti-inflammatory activities, phenolic profile of argan oil derived from two different methods of extractions»*** de l’auteur Rabie KAMAL, du laboratoire de pharmacologie et toxicologie, de la Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat (*en cours de soumission*).

B. PUBLICATIONS NATIONALES

- ✓ ***Redaction des Chapitres d’ouvrage***

Participation à la rédaction de trois chapitres dans un ouvrage publié en 2013 : Hyperactivité vagale. Dépôt légal : 2013 MO 2391, ISBN 978-9954-32-5247.

1. Mniouel FZ, El bakkali M, Ndom MS, **GHCHIME R**, Coghlan L, Aboudrar S, Benjelloune H. **“** *Les méthodes d’évaluation de l’activité du système nerveux vagale***”.** CHAPITRE 2.

2. Hjoui FZ, Aboudrar S, El Bakkali M, Coghlan L, **GHCHIME R,** Benjelloune H.*" Intérêt de l'Utilisation du Phénobarbital dans l'Hyperactivité Vagale".* CHAPITRE 6.
3. Aboudrar S, Ndom MS, **GHCHIME R**, Benjelloune H.*"Les Formes Cliniques de l'Hyperactivité Vagale***".** CHAPITRE 4.

C. COMMUNICATIONS ORALES INTERNATIONALES ET NATIONALES

1. **Rokia Ghchime**, Halima Benjelloun et Reda Ouazzani. **Involvement *of Autonomic Cardiovascular Dysfunctions in Pathophysiology and Risk of SUDEP in patients with Temporal Lobe Epilepsy* "*Moroccan Study*"**, au symposium et à l'Ecole IBRO-MENA/QBRI sous le thème " Epilepsy: From Pathophysiology to Diagnosis and Therapy ", tenus du 19 au 22 Décembre 2015 à ***Doha, Qatar***.
2. **Rokia Ghchime et Reda Ouazzani."**La latéralisation hémisphérique cérébrale associée a la sclérose hippocampique peut affecter les fonctions autonomes cardiovasculaires dans l'epilepsie du lobe temporal en période intercritique « Etude Marocaine »", à la journée scientifique sous le thème " Epilepsies et électroencéphalographie", organisée le 03 novembre 2017 à la faculté des sciences, Kenitra.

D. COMMUNICATIONS AFFICHÉES INTERNATIONALES ET NATIONALES ET PRIX

1. **Rokia Ghchime**, Halima Benjelloun et Reda Ouazzani" The possible relationship between postural orthostatic tachycardia syndrome in Temporal Lobe Epilepsy". Deuxième Conférence Internationale ***"Heart and Brain"***, tenue du 27 Février au 01 Mars 2014, à **Paris**.
2. **Rokia Ghchime**, Halima Benjelloun et Reda Ouazzani" the possible relationship between postural orthostatic tachycardia syndrome in TLE". **5 ème Ecole GDRI France-Maroc Neuroscience**, sous le thème: "Neurophysiologie clinique" tenue du 01 au 6 Décembre 2013, à l'Université Al Akhawayn (Ifrane).
3. **Rokia Ghchime**, Halima Benjelloun et Reda Ouazzani" ***la prevalence du syndrome de tachycardie orthostatique posturale dans l'Epilepsie du Lobe Temporale*** ". **5 ème Journée Scientifique de l'Ecole doctorale CEDOC-SVS**, tenue les 21 et 22 Mars 2014, à la Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Mohamed V Souissi Rabat.

4. **Rokia Ghchime**, Halima Benjelloun et Reda Ouazzani"***Tachycardie et bradycardie intercritiques dans l'Epilepsie du Lobe Temporalepharmacorésistante***". Premier Congrès Marocain de Neurophysiologie, tenu du 18 au 19 Mars 2016, à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Marrakech. **avec 1ER PRIX de communication affichée.**
5. **Rokia Ghchime**, Halima Benjelloun et Reda Ouazzani"***Forebrain Lateralization and Interictal Cardiovascular Autonomic Dysfunctions in Temporal Lobe Epilepsy***".**7ème Journée Scientifique de l'Ecole doctorale CEDOC-SVS**, tenue les 18 et 19 Mars 2016, à la Faculté de Médecine et Pharmacie, Université Mohamed V Souissi Rabat. avec **1ER PRIX de communication affichée.**
6. **Rokia Ghchime**, Halima Benjelloun et Reda Ouazzani***"Interictal Central and Peripheral Sympathetic Responses in Well Controlled and Pharmacoresistant Temporal Lobe Epilepsy during Interictal Period".*** « Second Congrès Marocain de Neurophysiologie » et « Premier Africain et Moyen Orient Seminaire de Neurophysiologie Clinique » tenu du 26 au 28 octobre 2017, à Rabat.

E. AUTRES ACTIVITES

- Vacations en travaux pratiques au laboratoire de microbiologie pendant une année (deux semestres).