



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

**UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE RABAT**



ANNEE : 2020

THESE N°:293

**LA PLACE DE LA STIMULATION DU NERF VAGUE (SNV)
DANS LES ÉPILEPSIES PHARMACO-RÉSISTANTES
(REVUE DE LA LITTÉRATURE)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr BAHY Achraf

Né le 19/11/1993 à Ain Harrouda

De l'Ecole Royale du service de santé Militaire - Rabat

**Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Médecine**

MOTS CLES : Stimulation –nerf vague- épilepsie-pharmacorésistance

JURY

Mr Hicham BALKHI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr Miloud GAZZAZ

Professeur de Neurochirurgie

Mr Ahmed BOURAZZA

Professeur de Neurologie

Mr Yasser ARKHA

Professeur de Neurochirurgie

Mr Mustapha BENSNGHIR

Professeur de Neurologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Étudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique,

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen de la FMFA</u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUCHECHE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEBBA Driss *

Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *

Anesthésie Réanimation

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Chirurgie Générale

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pneumophtisiologie

Pr. ER-RAJI Mounir

Chirurgie Pédiatrique

Pr. JAHID Ahmed

Anatomie Pathologique

Pr. RAISSOUNI Maha *

Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pharmacologie

Pr. AIT EL CADI Mina

Toxicologie

Pr. AMRANI HANCI Laila

Gastro-Entérologie

Pr. AMOR Mourad

Anesthésie Réanimation

Pr. AWAB Almahdi

Anesthésie Réanimation

Pr. BELAYACHI Jihane

Réanimation Médicale

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEKROUN Laila

Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad

Hématologie

Pr. BENNANA Ahmed*

Informatique Pharmaceutique

Pr. BENSNGHIR Mustapha *

Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed *

Néphrologie

Pr. BOUATIA Mustapha

Chimie Analytique et Bromatologie

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Traumatologie orthopédie

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Anatomie

Pr. CHAIB Ali *

Cardiologie

Pr. DENDANE Tarek

Réanimation Médicale

Pr. DINI Nouzha *

Pédiatrie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Anesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Radiologie

Pr. ELFATEMI Nizare

Neuro-chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Médecine Nucléaire

Pr. EL HARTI Jaouad

Chimie Thérapeutique

Pr. EL JAOUDI Rachid *

Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria

Pédiatrie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Anatomie Pathologique

Pr. EL KHLouFI Samir

Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae

Anesthésie Réanimation

Pr. EN-NOUALI Hassane *

Radiologie

Pr. ERRGUIG Laila

Physiologie

Pr. FIKRI Meryem

Radiologie

Pr. GHFIR Imade

Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohammed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L.
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L.
O.R.L.

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L.
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDoug Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces

*À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

*À
SA MAJESTÉ LE ROI MOHAMED VI*

Chef Suprême et Chef d'État -Major



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

*À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER MOULAY EL HASSAN*



Que Dieu le garde.

*À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID*



Que Dieu le protège.

A decorative border in a brownish-gold color, featuring a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

À
Monsieur le Général de Corps d'Armée
Abdelfatah LOUARAK
Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect
Notre profonde considération et sincère admiration



À
Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed ABBAR
Professeur d'Urologie.
Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,
Et notre profonde considération

À

*Monsieur le Médecin colonel major El Mehdi ZBIR
Professeur en Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



À

*Monsieur le Médecin Général de Brigade
Abdelatif BOULAHYA
Professeur de Chirurgie Cardio-vasculaire Directeur de l'Hôpital*

*Militaire Avicenne de Marrakech
En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*

À

*Monsieur le Médecin Colonel Major Mohammed EL BAAJ
Professeur de Médecine Interne, Directeur de l'HMMI-Meknès.*

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*



À

*Monsieur le Médecin Colonel AMEZIANE Taoufiq
Professeur de médecine interne
Directeur de l'E.R.S.S.M.*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

À

*Monsieur le Médecin Colonel Abderrahmane ELMATAR
Commandant du groupement formation et instruction ERSSM*

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*

. Ce travail est dédié à :

L'Esprit de mon grand père Ben Driss.

Qui est toujours dans mon esprit et dans mon cœur. Aucune dédicace ne pourra traduire notre profond amour et gratitude pour tout l'amour et l'affection que vous nous avez offerts. Que Dieu, le miséricordieux, l'accueille dans son éternel paradis.

Ma mère Khadija , Mon père Mohamed

Tes prières à Dieu le tout puissant de me donner de meilleurs lendemains et Tes bénédictions de tous les jours m'ont accompagné tout le long de ma vie. Aucun mot ne me suffira pour exprimer ce que tu représentes et continues à représenter pour moi. Ce travail est le fruit de toutes les années de patience, d'effort et de sacrifices consentis à mon endroit. Que ce modeste travail te donne réconfort et fierté.

وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا
كَمَا رَبَّيْنِي صَغِيرًا

سورة النساء، آية 36

à ma sœur Hind ,

Rien ne vaut la chaleur familiale. Que notre famille se maintienne et demeure unie à jamais. Ton soutien et ton assistance tout au long de ce difficile parcours m'a été d'un réconfort inoubliable. Que ce travail qui est aussi le vôtre, témoigne de toute mon affection.

A mon adorable neveu Jad

A toi petit trésor, aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour toi ; ta joie et ta gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu te garder, éclairer ton chemin et t'aider à réaliser tes vœux les plus chers, petit ange de la famille.

*A toutes les familles : A Mes grands-parents, mes oncles, mes tantes,
mes cousins, cousines sans oublier personne*

J'aurai aimé citer chacun de vous par son nom, mais même mille pages ne sauraient suffire pour vous témoigner toute mon affection. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'ai depuis toujours pour vous honorer.

J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il me permette de profiter de votre présence à mes côtés.

A mes chers amis : kḥawla , soukaina et ayoub

Avec qui j'ai partagé des moments fous. Merci pour votre soutien et votre amour C'est grâce à vous que j'ai trouvé le courage de continuer, C'est grâce à vous que je suis devenu ce que je suis.

*A mes amis : Hajar FARID , Adil OUNJAR, Med Noemane
RHAZZANI, Bassam Bencharfa , Meriem AMANAHOU et Maroua
bourezzouk*

Avec qui j'ai partagé des gardes de fous et des moments fous . Vous trouvez dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond .

A mes meilleurs amis :

*Ibrahim ZOUHRY , Hamza HAFIANI , Ismail MYATT , Mohamed
NAIMI , Ayoub RBIAI , Ayoub SAKRI , Zakaria TRONJI , Med
Ahmed HACEN , Salim CHBIHI*

Des personnes à qui je rends grâce pour leur don de solidarité, de générosité et de bonté et qui ne sont pas toujours conscientes de ce que signifient leurs actions pour les autres. Je vous suis profondément reconnaissante pour ce que vous avez fait pour moi. Merci.

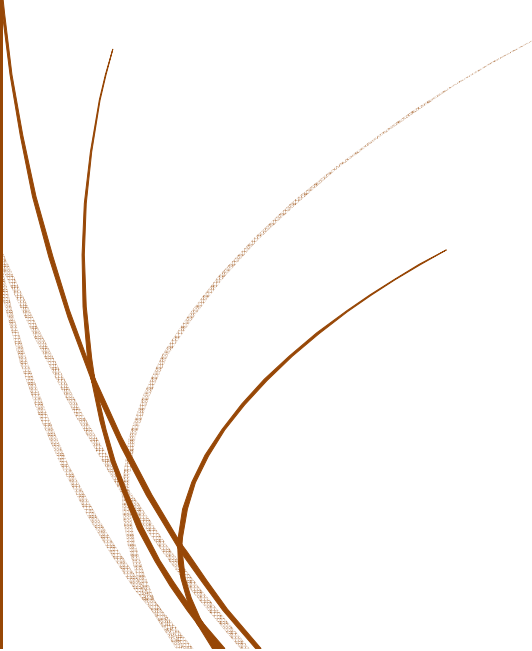


*À tous les membres de promotion 2012 de l'École Royale du Service de
Santé Militaire*

*A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.
A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*



Remerciements



A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR HICHAM Balkhi,
Professeur de l'enseignement supérieur à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat, et chef de service de réanimation
chirurgicale hôpital militaire d'instruction Mohamed V .

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de cet honorable jury de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous y avez consacré malgré tous vos engagements. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et mon profond respect.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR Miloud GAZZAZ,
Professeur de l'enseignement supérieur à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat,

je vous remercie infiniment d'avoir accepté d'encadrer ce travail et pour l'intérêt qu'elle a accordé pour cette thèse. Qui a suivi mes travaux avec intérêt constant et une confiance imperturbable en leur réussite. Son encadrement et ses précieux conseils m'ont guidée tout au long de l'élaboration de ce travail. Son savoir et ses talents multiples m'ont profondément inspiré. Qu'il trouve ici l'expression de mon respect, de ma profonde gratitude et de mon infinie reconnaissance. . Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :
MONSIEUR LE PROFESSEUR AHMED Bourazza ,
Professeur de l'enseignement supérieur à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat, et chef de service de neurologie hôpital
militaire d'instruction Mohamed V .

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :
MONSIEUR LE PROFESSEUR YASSER Arkha ,
Professeur de l'enseignement supérieur à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat.

Vous avez accepté avec bienveillance de participer à notre Jury. Nous sommes très sensibles à votre présence et nous vous remercions d'avoir bien voulu juger ce travail. C'est pour nous un grand honneur de vous compter parmi nos juges. Je tiens, en effet, à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et veuillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage de ma grande estime et de ma sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :
MONSIEUR LE PROFESSEUR MUSTAPHA Bensghir,
Professeur de l'enseignement supérieur à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat, et chef de service de neurologie hôpital
militaire d'instruction Mohamed V .

qui m'a fait l'honneur d'avoir siéger parmi mon jury de thèse. Je suis touchée par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'évaluer ce travail. Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je porte à votre personne.

. . . .

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION	1
II-HISTORIQUE [7,8,9 ,10,11]	2
III-RAPPEL ANATOMIQUE [18].....	6
IV-EPIDEMIOLOGIE	15
A- L'incidence	15
B- La prévalence.....	15
C- Le sexe	15
V-DIAGNOSIC DE L'ÉPILEPSIE	15
A- Clinique [29].....	15
1- Interrogatoire [29]	16
2-Examen clinique [29].....	16
B-Examens complémentaires	16
1-Examens biologiques [29].....	16
2-Examens électro-encéphalographiques.....	17
VI-CLASSIFICATION DES CRISES.....	18
A-L'épilepsie et les syndromes épileptiques	22
1-Type de crise	25
2- Type d'épilepsie.....	25
3-Syndromes épileptiques	27
4-Etiologie	28
a- Etiologie structurelle.....	28
b- Etiologie génétique.....	30
c-Etiologie infectieuse	31
d- Etiologie métabolique.....	31

e-Etiologie immune.....	32
f- Etiologie Inconnue	33
VII-EPILEPSIES PHARMACORESISTANTEs	35
A- Définition.....	35
B-Physiopathologie.....	38
1-les transporteurs multidrogues	41
2-Modification des cibles des antiépileptiques	43
C- Indicateurs de la pharmacorésistance	43
VIII-LES RISQUES DE LA PHARMACORESISTANCE.....	46
IX- BILAN DEVANT UNE EPILEPSIE PHARMACORESISTANTE	47
A- IRM morphologique [65].....	47
1- diagnostic de la lésion épileptogène	47
2-Bilan pré-chirurgical	48
B-L'exploration électro-clinique	49
1-La Vidéo-EEG [65]	49
2- Les enregistrements EEG intracérébraux (stéréo-EEG)	50
C- L'imagerie fonctionnelle.....	50
D- Bilan neuro-psychologique.....	50
E- Evaluation psychiatriques	51
X-TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE PHARMACORESISTANTE.....	54
B-Moyens.....	55
1-Mesures hygiéno-diététiques [68]	55
2- Les antiépileptiques	56
a- Principaux mécanismes d'action	58
b- Les principaux médicaments antiépileptiques [68].....	59
3- Traitement chirurgical de l'épilepsie	60
a- Chirurgie à visée curative	63
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES	97

ABREVIATIONS

AVC	: Accident vasculaire cérébral
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
CE	: Crise d'épilepsie
EEG	: Electroencéphalographie
FLAIR	: Fluid attenuated inversion recovery
GABA	: Acide gamma-aminobutyrique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LICE	: Ligue internationale contre l'épilepsie
MAE	: Médicament antiépileptique
NMDA	: N-méthyl-D-asparate
NTS	: noyaux du tractus solitaire
OMS	: Organisation mondiale de la santé
SH	: Sclérose hippocampique
SNV	: Stimulation du nerf vague
SUDEP	: Sudden Unexpected Death in Epilepsy
TEMP	: Tomographie d'émission monophotonique
TEP	: Tomographie d'émission de positons
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine

I-INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection neurologique chronique définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et long terme, de crises épileptiques (CE).

Il faut différencier entre crise épileptique et épilepsie :

En premier lieu il faut noter que la crise épileptique est un symptôme par contre l'épilepsie est une maladie +++

- ✓ **Épilepsies** : affections chroniques caractérisées par la répétition en général "spontanée" à moyen et à long terme des crises épileptiques [1].
- ✓ **Crise épileptique** : manifestation neurologique de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe plus ou moins étendu de neurones cérébraux et de son éventuelle propagation [2].

L'épilepsie n'est donc plus définie par la répétition de plusieurs crises mais par la survenue d'au moins une crise épileptique associée à une perturbation cérébrale persistante qui peut entraîner la survenue d'autres crises. [3, 4 ,5]

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

Il existe différents types de crises épileptiques, chaque type a une sémiologie bien précise [4], mais toutes les CE ont des caractéristiques communes : [6]

- ✓ Début et fin brusques ou rapidement progressifs
- ✓ Durée brève
- ✓ le caractère stéréotypé chez le même patient.

Les moyens médicamenteux pour traiter l'épilepsie sont multiples. Ils permettent seulement de réduire l'intensité et la fréquence des crises.

De nombreux patients peuvent présenter une pharmacorésistance. Lorsqu'elle est indiquée, la neurochirurgie constitue le traitement le plus efficace. Il existe aussi d'autres méthodes, telles que la stimulation du nerf vague ou le régime cétogène.

La stimulation du nerf vague (SNV) est un des traitements alternatifs des épilepsies. Il s'agit d'une thérapie de type palliative destinée à diminuer la fréquence et la sévérité des crises chez les patients ayant une épilepsie partielle pharmacorésistante non opérable, soit du fait du caractère multifocal de l'épilepsie, soit du fait du déficit fonctionnel majeur qu'une excitation corticale impliquerait. Elle peut être aussi utile dans le cadre des épilepsies généralisées invalidantes et réfractaires aux traitements.

Dans notre travail, on va passer en revue différents types d'épilepsies, les méthodes thérapeutiques. Nous insistons sur les critères qui permettent de définir l'épilepsie pharmacorésistante qui fait l'objet du traitement chirurgical. Le chapitre traitement sera dédié à la description de la technique « stimulation du nerf vague - ses indications et ses résultats - »

II-HISTORIQUE [7,8,9 ,10,11]

Le mot «crise» vient du grec ancien et signifie « décision ». Terme utilisé par Hippocrate, il définissait le moment où l'on devait décider du traitement du malade, phase critique où l'on se devait d'agir.

Le mot épilepsie vient du verbe grec « Epilambanein » qui signifie surprendre, attaquer ou être possédé par des diables, comme on croyait par le passé, et dans notre quotidien, d'autres personnes qui sont encore convaincues, qu'une personne épileptique était la proie d'une force ou d'une puissance surnaturelle[8].

La description détaillée la plus ancienne sous forme d'une tablette babylonienne se trouve à Londres au "British Museum", Il s'agit d'un chapitre d'un manuel de médecine babylonien comportant 40 tablettes qui date d'au moins 2000 ans avant Jésus-Christ. On y trouve une description des différents types de crises actuellement reconnus. La tablette valorise 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 (Organisation mondiale de la santé(OMS)). Le concept d'épilepsie babylonienne a annoncé le surnom des Grecs (au cinquième siècle avant JC). La maladie est surnommée la «maladie sacrée» et sa description peut être trouvée dans la célèbre monographie Hippocratique .

Cependant, Hippocrate a découvert que l'épilepsie n'est pas une maladie sacrée, mais un dysfonctionnement cérébral. Il a recommandé le traitement en prouvant que la maladie peut être guérie si elle est chronique [11].

Ce n'est qu'aux 18e et 19e siècles après JC que l'épilepsie a commencé à être considérée comme un dysfonctionnement cérébral [7] .

Au 19e siècle, avec le développement de la neurologie en tant que discipline différente de la psychiatrie, l'idée que l'épilepsie est un dysfonctionnement cérébral est devenue populaire, en particulier en Europe et aux États-Unis.

L'origine du concept moderne de la physiopathologie de l'épilepsie remontent aussi au XIXe siècle, avec les travaux de Hughlings Jackson , qui en 1873, ont proposé que les crises d'épilepsie étaient provoquées par des décharges électrochimiques brutales dans le cerveau, et que le caractère des crises était lié à l'emplacement et à la fonction du site des décharges.

C'est en 1920 que le psychiatre Hans Berger a découvert l'électroencéphalographie (EEG) qui est principalement utilisée depuis les années 1930 pour l'étude de l'épilepsie.

L'électroencéphalogramme prouve qu'il y a des décharges électriques dans le cerveau et révèle également qu'il existe différents types d'ondes d'activité électrique dans le cerveau qui correspondent aux types de crises ; il permet de localiser la décharge épileptique et de développer d'autres alternatives thérapeutiques .

La première opération chirurgicale de l'épilepsie a été envisagée à partir du 14ème siècle par la réalisation d'une craniotomie dans le cadre des épilepsies traumatiques . Dans l'année 1818 le chirurgien Benjamin Winslow Dudley lève une embarrure épileptogène par tréphine .

L'histoire de la SNV remonte au 19ème siècle, lorsqu'un neurologue américain, James L. Corning, a constaté qu'une pression appliquée sur l'artère carotide en association avec une stimulation transcutanée du nerf vague avait la potentialité de stopper une crise convulsive. Cette technique n'a cependant pas été adoptée par les autres neurologistes et a été abandonnée à la fin du 19ème siècle [12] .

Quelques décennies plus tard, en 1938, Bailey and Bremer ont réintroduit la notion de SNV, en démontrant une synchronisation de l'activité du cortex orbital du chat lors de la stimulation du nerf vague [13]. De plus, des changements électroencéphalographiques corticaux et sous-corticaux ont été observés chez l'animal subissant une stimulation des afférences vagales [14,15]. Il devenait alors clair que la SNV avait le potentiel d'affecter l'excitabilité corticale.

Finalement, en 1985, Zabara a démontré que la SNV pouvait bloquer les crises convulsives motrices induites expérimentalement chez le chien [16].

En 1988, un dispositif de stimulation du nerf vague a été implanté pour la première fois chez l'humain, dans le but de traiter l'épilepsie réfractaire [17].

La compréhension et le traitement de l'épilepsie ont aussi été améliorés au cours des dernières décennies par le développement du matériel de la 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 troubles socio-psychologiques auxquels, les personnes atteintes d'épilepsie sont susceptibles.

L'histoire est riche d'épileptiques célèbres, parmi lesquels Jules César, Vincent Van Gogh, Alfred Nobel et encore Napoléon[9].

III-RAPPEL ANATOMIQUE [18]

Le nerf vague ou nerf pneumogastrique est un nerf mixte. Il possède des fibres afférentes et efférentes viscérales et somatiques. Les fibres efférentes innervent les muscles striés du pharynx, du larynx et les viscères thoraco-abdominaux.

Les fibres afférentes proviennent des poumons, du cœur, de l'aorte et du tractus gastro-intestinal. Dans la portion cervicale du nerf, environ 80 % des fibres sont des fibres afférentes viscérales, qui vont se projeter plus ou moins directement vers les structures corticales et sous-corticales.

Chaque nerf vague fait relais avec les noyaux du tractus solitaire (NTS) de façon bilatérale.

Le NTS se projette ensuite vers les différentes structures de la fosse postérieure, notamment les noyaux para-brachiaux de la protubérance. L'information sensorielle viscérale est ensuite véhiculée vers tous les niveaux du cerveau antérieur : insula antérieure, noyau amygdalien, cortex limbique, cortex pré-frontal latéral..., et surtout vers l'hypothalamus, qui a une fonction importante dans la régulation de la fonction endocrine et viscérale. Par le NTS, émergent aussi les projections des afférents vagues vers les systèmes modulateurs noradrénergiques et sérotoninergiques, c'est-à-dire respectivement le locus coeruleus et les noyaux du raphé.

Par ailleurs, certaines fibres du X forment des synapses avec le noyau du trijumeau spinal, se projetant à travers lui vers des neurones somato-sensoriels thalamiques, le gyrus post-central inférieur et le lobe pariétal inférieur. À travers cette voie sont traitées les sensations conscientes pharyngées et laryngées.

Le nerf vague est le plus long de tous les nerfs crâniens, s'étendant de la tête à l'abdomen. Son nom vient du latin "vagary", qui signifie "errant". Il est parfois appelé "nerf vagabond".

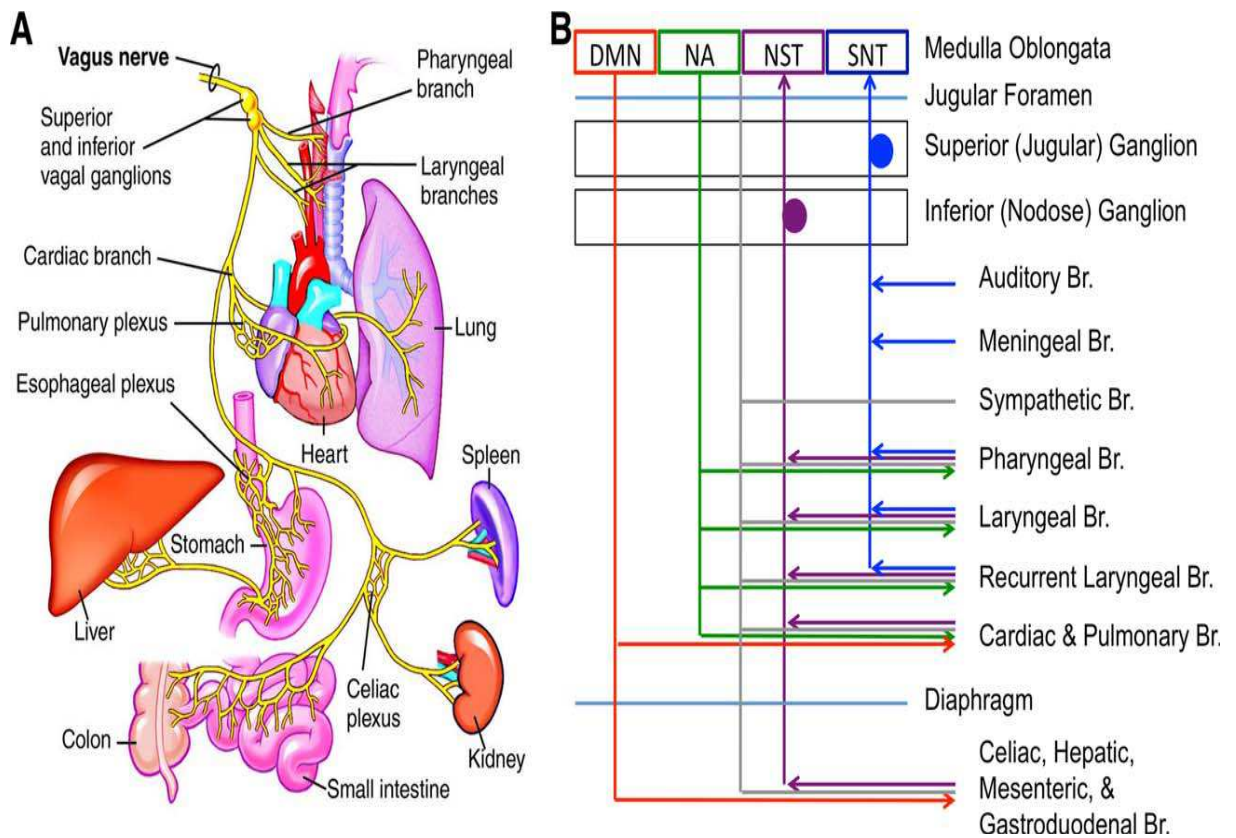


Figure 1 : (A) Illustration de l'anatomie du nerf vague (B) Schéma des connexions des noyaux vagues . Situé dans la moelle, le vague comprend quatre noyaux [19]

Les abréviations :

DMN : noyau moteur dorsal

NA : noyau ambigu

NST : noyau du tractus solitaire

SNT : noyau spinal du nerf trijumeau

➤ **Dans la tête**

Le nerf vague provient de la moelle épinière du tronc cérébral. Il sort du crâne par le foramen jugulaire, avec le nerf glosopharyngien et le nerf accessoire (IX et XI).

À l'intérieur du crâne, la branche auriculaire prend naissance. Celle-ci fournit la sensation à la partie postérieure du conduit auditif externe et à l'oreille externe.

➤ **Dans le cou**

Dans le cou, le nerf vague passe dans la gaine carotidienne, voyageant vers le bas avec la veine jugulaire interne et l'artère carotide commune. À la base du cou, les nerfs droit et gauche ont des trajets différents[18] :

- Le nerf vague droit passe devant l'artère sous-clavière et derrière l'articulation sterno-claviculaire, pour pénétrer dans le thorax.
- Le nerf vague gauche passe , en dessous , entre la carotide commune gauche et les artères sous-clavières gauches, en arrière de l'articulation sterno-claviculaire, et pénètre dans le thorax.

Plusieurs branches se dressent dans le cou :

Les branches du pharynx : elles assurent l'innervation motrice de la majorité des muscles du pharynx et du palais mou.

- ✓ Nerf laryngé supérieur [18].
- ✓ Nerf laryngé récurrent (côté droit uniquement) [18].

➤ **Dans le thorax**

Dans le thorax, le nerf vague droit forme le tronc vagal postérieur, et le gauche forme le tronc vagal antérieur.

Les ramifications des troncs vagues contribuent à la formation du plexus œsophagien, qui innerve le muscle lisse de l'œsophage.

Deux autres branches naissent dans le thorax :

- Le nerf laryngé récurrent gauche ; il s'accroche sous la voûte de l'aorte, en montant pour innover la majorité des muscles intrinsèques du larynx.
- Les branches cardiaques ; elles innervent la régulation du rythme cardiaque et procurent une sensation viscérale à l'organe.

Les troncs vagues entrent dans l'abdomen par le hiatus oesophagien, une ouverture dans le diaphragme [18].

➤ **Dans l'abdomen**

Dans l'abdomen, les troncs vagues se terminent en se divisant en branches qui alimentent l'œsophage, l'estomac et le petit et le gros intestin (jusqu'à la flexion splénique) [18] .

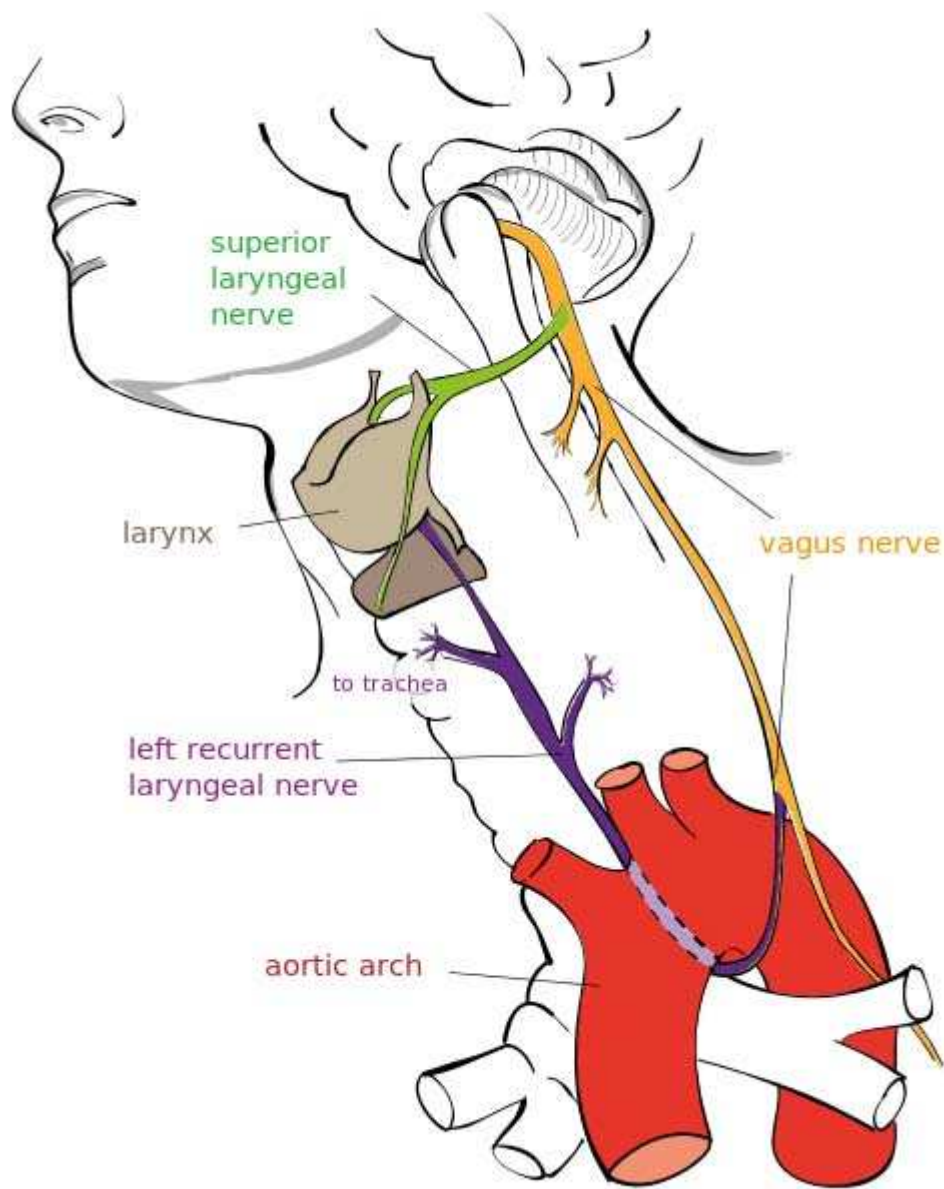


Figure 2 : Vue des principales branches du nerf vague [20]

✓ Les rapports du nerf vague :

Portions crânienne et cervicale

Le nerf vague est formé de la réunion d'environ huit filets radiculaires qui émergent du sillon postérolatéral du [bulbe](#). Ce cordon nerveux chemine dans la cavité [crânienne](#) et se dirige en dehors, en haut et en avant vers le [foramen jugulaire](#) qu'il emprunte. Il présente un premier renflement au niveau du passage du foramen jugulaire, le ganglion supérieur du nerf vague (ou ganglion jugulaire) [18].

Dans le [cou](#), le nerf vague chemine verticalement vers le bas, dans la [gaine carotidienne](#). Il est situé en arrière de l'accolement de la [veine jugulaire interne](#), latéralement, et de l'[artère carotide interne](#) puis de l'[artère carotide commune](#), médialement. Il présente un deuxième renflement, un peu en dessous du foramen jugulaire, le ganglion inférieur du nerf vague (ou ganglion plexiforme).

Portion thoracique

Dans le [thorax](#), le nerf vague chemine dans le [médiastin](#), toujours vers le bas. Les rapports et le trajet ne sont pas les mêmes à gauche et à droite, en partie du fait de l'asymétrie de conformation [vasculaire](#) du médiastin [18].

Le nerf vague gauche chemine d'abord latéralement à l'artère carotide commune, puis il croise en arrière la partie horizontale de l'arc de l'[aorte](#) et rejoint la face postérieure du [pédicule pulmonaire](#). Il passe ensuite entre la [bronche](#) gauche en avant et la partie descendante de l'aorte en arrière. Il rejoint ensuite la face latérale gauche de l'[œsophage](#) puis chemine sur sa face antérieure.

Le nerf vague droit chemine d'abord latéralement à l'artère carotide commune puis passe entre l'[artère subclavière](#) droite en arrière et le [confluent veineux jugulo-subclavier](#) en avant. Il croise ensuite la face latérale du [tronc](#)

[brachiocéphalique artériel](#) pour continuer le long de la face latérale droite de la [trachée](#) et croiser la face médiale de la [veine azygos](#). Il passe sur la face postérieure de la bronche droite et du pédicule pulmonaire droit puis descend le long de la face latérale droite de l'œsophage, puis de sa face postérieure.

Dans le thorax, les nerfs vagues présentent chacun deux parties dissociées en plusieurs rameaux : la première, en arrière de chaque pédicule pulmonaire, forme le plexus pulmonaire ; la deuxième, en avant et en arrière de l'œsophage, forme le plexus œsophagien.

Entre ces portions, et avant de rejoindre l'[abdomen](#), chacun des nerfs vagues a, le plus souvent, la forme d'un cordon nerveux unique [18].

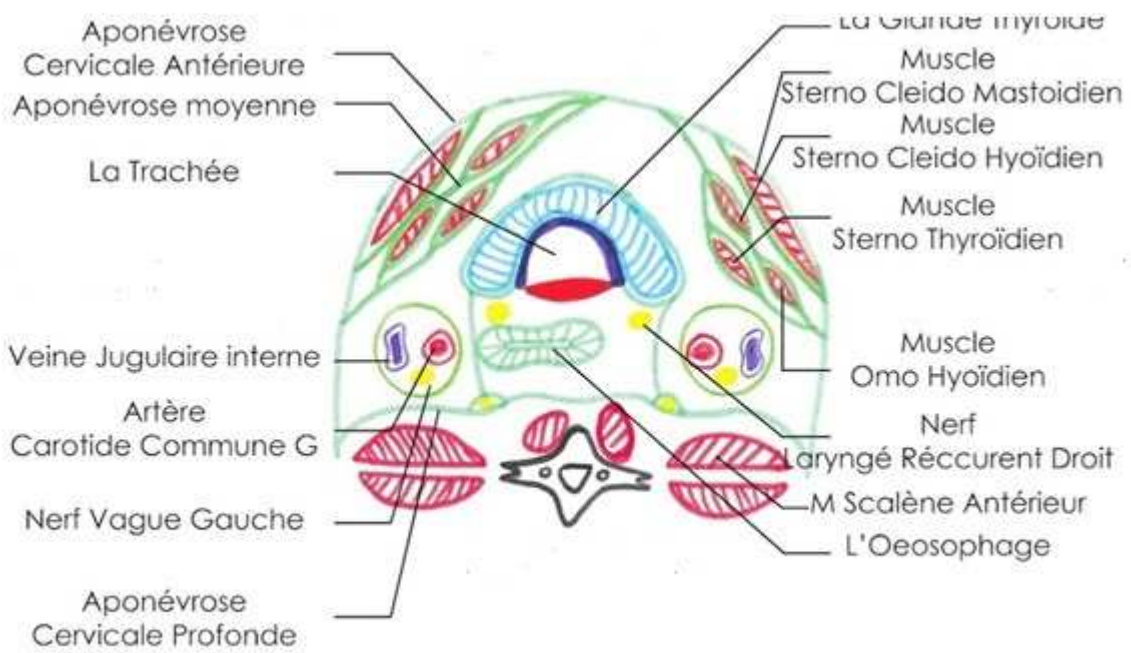


Figure 3 : coupe transversale passant par C6 montrant les rapports du nerf vague [20]

IV-EPIDEMIOLOGIE

A- L'incidence

Les taux d'incidence sont plus élevés aux âges extrêmes de la vie c'est à dire l'enfant et le sujet âgé. (Incidence > 100/100 000 habitants) , pour aboutir à un pic après 80 ans[21, 22] . Environ 50% des épilepsies débutent avant l'âge de 10 ans .

Dans la population générale : 24 à 53/100 000 par an [24] . Les dernières approximations estiment qu'environ 30% des nouveaux cas d'épilepsie considéreront les personnes âgées de plus de 65 ans [25].

B- La prévalence

La prévalence des crises épileptiques du sujet âgé est appréciée entre 8.4/1000 [26] en moyenne, entre 60 et 74 ans ; et jusqu'à 19.3/1000 dans un contexte du bas niveau socio-économique, malnutrition Selon une étude américaine récente [27].

Après 75 ans, la prévalence de l'épilepsie atteint 15/1000, dont 75% sont des crises focales [23].

Elle peut atteindre 50 /1000 en maisons de retraite [28] .

C- Le sexe

Un certain nombre d'étude retrouve une fréquence plus élevé chez l'homme.

V-DIAGNOSIC DE L'EPILEPSIE

A- Clinique [29]

Le diagnostic de cette entité est le plus souvent réalisé par un médecin spécialiste ou un épileptologue, consulté à la suite des premières manifestations.

L'examen clinique repose sur l'interrogatoire des ou de la crise(s) ainsi que du malade et/ou de sa famille et après une investigation par la réalisation d'examens complémentaires.

1- Interrogatoire [29]

- Antécédents personnels de crise d'épilepsie ou de pathologie potentiellement épileptogène.
- Antécédents familiaux d'épilepsie.
- Développement psychomoteur et intellectuel antérieur.
- Circonstances de survenue de la crise : facteurs favorisants, prise médicamenteuse, sevrage récent, traumatisme crânien récent.
- Déroulement de la crise : il faut toujours rechercher un début focal en cas de crise tonico-clonique apparemment généralisée d'emblée.

2-Examen clinique [29]

- Fièvre, signes méningés.
- Signes neurologiques de localisation/déficit post-critique.
- Signes d'hypertension intracrânienne (importance du fond d'oeil).
- Hypertension artérielle majeure.
- Signes de déshydratation

B-Examens complémentaires

1-Examens biologiques [29]

Les examens biologiques ont pour but d'éliminer les diagnostics différentiels.

On note :

- Glycémie capillaire à l'arrivée du patient.
- Numération formule sanguine, plaquettes, TP, TCA.
- Ionogramme sanguin, urée, créatinine, glycémie, calcémie, phosphorémie, magnésémie.

- Selon le contexte : alcoolémie, taux sanguin des médicaments prescrits, recherche de traces de stupéfiants dans le sang et les urines.
- En cas de fièvre: hémocultures et ponction lombaire (après scanner cérébral).

2-Examens électro-encéphalographiques

L'EEG a permis, dès sa nomination, la mise en évidence de la « décharge neuronale excessive et hyper synchrone » qui reste à ce jour l'élément définissant le mieux la crise d'épilepsie.

La réalisation d'un EEG consiste en l'étude de l'activité électrique cérébrale enregistrée durant quelques minutes au moyen d'électrodes réparties sur le cuir chevelu [29].

La présence d'anomalies épileptiformes bien que caractéristiques ne suffit pas à porter un diagnostic précis de la crise .

En effet, ces anomalies peuvent être retrouvées sans qu'aucune manifestation clinique ne puisse leur être associée. Ce phénomène appelé dissociation a essentiellement été décrit chez des enfants [30].

Ces explorations EEG sont par contre déterminantes pour une classification topologique fine des crises, la détermination de syndromes épileptiques reconnus ainsi que la détermination du traitement de première intention le plus adapté [30] .

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

L'EEG joue donc un rôle crucial en épileptologie clinique mais il ne peut, à lui seul, établir ou réfuter le diagnostic d'épilepsie qui reste avant tout un diagnostic clinique.

Cependant, 15% des patients épileptiques, tout âge confondu, ne présentent jamais d'anomalies intercritiques sur l'EEG .

Donc quand la clinique est atypique et que la certitude de crise d'épilepsie est forte, il faut répéter les EEG [30].

VI-CLASSIFICATION DES CRISES

Le tableau suivant récapitule les différentes crises de la nouvelle classification :

Version basique de la Classification 2017 de la LICE(la ligue internationale contre l'épilepsie) des types de crises d'épilepsie [31]

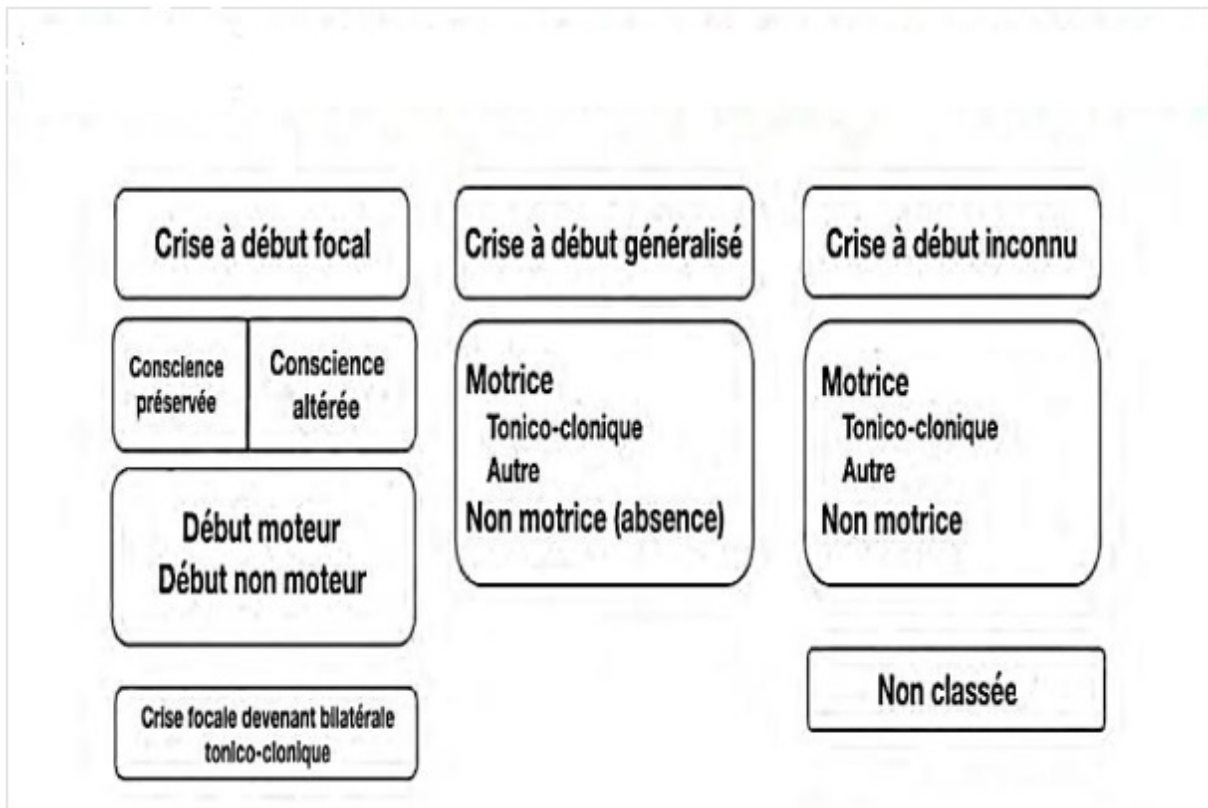


Figure 4 : Classification opérationnelle simplifiée des types de crises d'épilepsie de 2017 de la LICE. En raison d'information insuffisante ou dans l'impossibilité de les classer dans d'autres catégories[31] (ILAE :the international league against epilepsy)

Version détaillée de la Classification 2017 de la LICE(la ligue internationale contre l'épilepsie) des types de crises d'épilepsie [31]

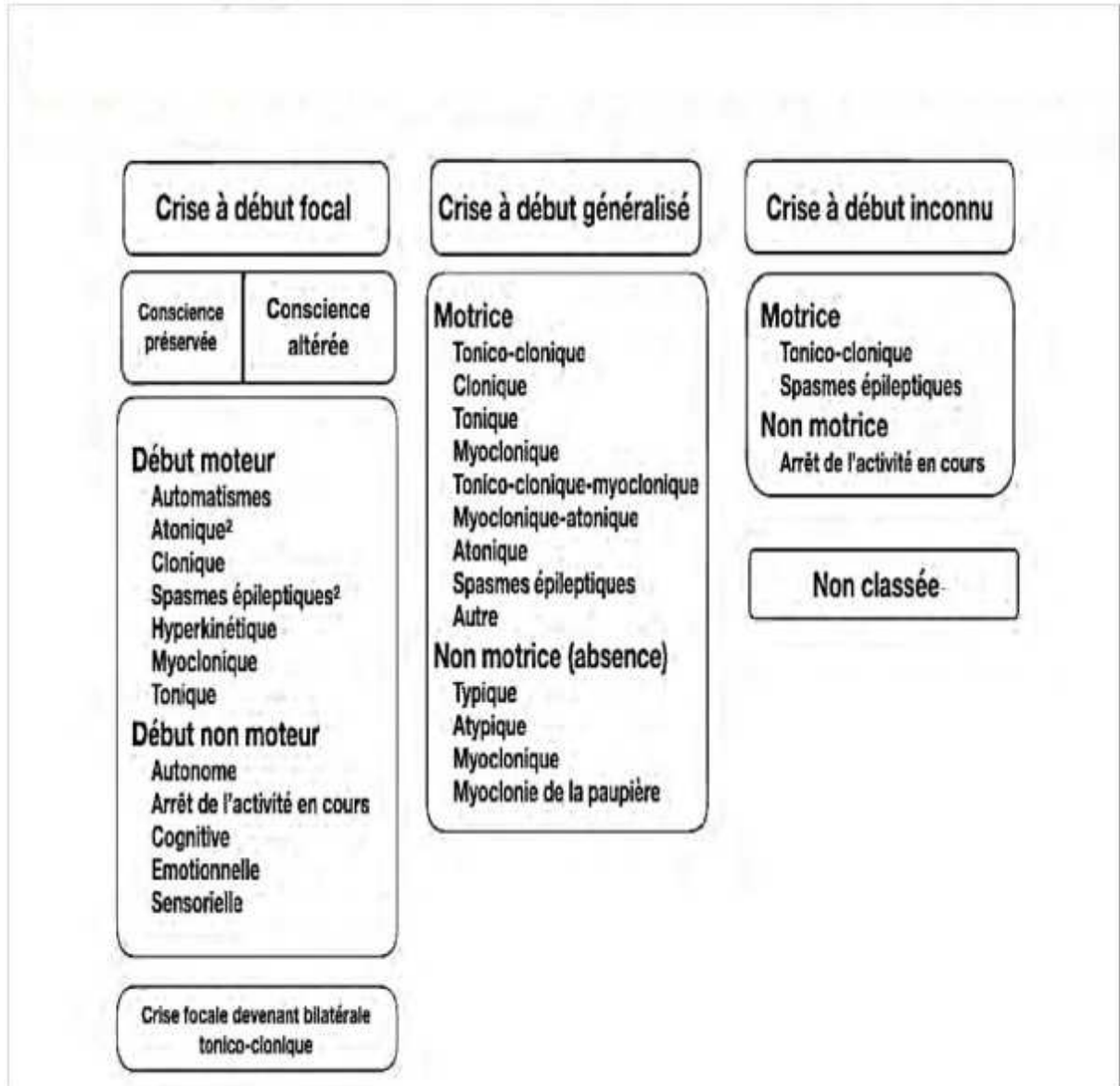


Figure 5 : Classification opérationnelle détaillée des types de crises d'épilepsie détaillée de 2017 de la LICE[31] (ILAE :the international league against epilepsy)

Les précisions suivantes devraient orienter le choix du type de crise d'épilepsie [31].

- ❖ La conscience préservée signifie que la personne est consciente d'elle-même et de son environnement pendant la crise, même si elle est immobile. Une crise focale à conscience préservée correspond aux termes précédemment utilisés "crise partielle simple".
- ❖ Une crise focale avec conscience altérée correspond aux termes précédemment utilisés "crise partielle complexe", la modification de la conscience à n'importe quel moment de la crise en fait une crise focale avec conscience altérée.
- ❖ Les crises d'épilepsie focales avec ou sans modification de la conscience peuvent parfois être caractérisées par l'un des symptômes à début moteur ou non moteur ci-dessus, représentant le premier signe ou le symptôme prédominant de la crise[31].

Le nom d'une crise focale peut également ne pas mentionner le niveau de conscience lorsque celui-ci n'est pas applicable ou lorsqu'il n'est pas connu, et classer ainsi directement la crise en fonction des caractéristiques à début moteur ou non moteur. Généralement les crises atoniques et les spasmes épileptiques n'ont pas d'état de conscience spécifique.

Les crises cognitives impliquent des troubles du langage ou d'autres domaines cognitifs, ou encore des éléments caractéristiques telles que l'impression de déjà vu, des hallucinations, des illusions ou des distorsions de la perception.

Les crises émotionnelles impliquent de l'anxiété, de la peur, de la joie, ou d'autres émotions, ainsi que l'apparition d'un affect sans émotions subjectives. Une absence est atypique en raison d'un début ou d'une fin lente, ou de

changements significatifs du tonus accompagnés de pointes-ondes atypiques, lentes et généralisées sur l'EEG [31] .

Une crise d'épilepsie peut être jugée inclassable en raison d'information insuffisante ou de l'impossibilité de classer le type de crise dans d'autres catégories. Le niveau de conscience n'est pas habituellement précisé. En raison d'information insuffisante ou de l'impossibilité de les classer dans d'autres catégories[31].

A-L'épilepsie et les syndromes épileptiques

Selon la LICE, l'épilepsie est « une atteinte cérébrale caractérisée par une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques, et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cet état. La définition de l'épilepsie nécessite la survenue d'au moins une crise épileptique » [32].

Cette définition implique donc d'avoir une altération cérébrale persistante, ce qui augmente la probabilité d'avoir des crises ultérieurement.

Les éléments de la définition du terme « Epilepsie » sont :

- Un antécédent d'au moins une crise d'épilepsie
- Une altération cérébrale persistante
- Des perturbations neurobiologiques, cognitives, psychologiques, et sociales associées [32] .

Cette nouvelle définition est controversée car elle remet en cause la définition précédente qui admettait un minimum de deux crises pour qu'un diagnostic d'épilepsie soit posé.

La définition comprenant deux crises est utilisée dans les études épidémiologiques, des textes, et bien souvent dans la pratique. Cependant, avec les outils de diagnostic qui sont maintenant disponibles, des processus spécifiques de maladies du système nerveux central peuvent être facilement identifiés.

Des études épidémiologiques ont montré que les personnes atteintes de certaines pathologies, comme un AVC (accident vasculaire cérébral) ou une tumeur cérébrale, ont une forte probabilité d'avoir des crises après un événement ictal initial. Souvent, il y a aussi un désir de traiter pour prévenir la morbidité et/ou la mortalité de nouvelles crises[33].

La définition actuelle prend également en compte les aspects psychologiques, sociaux et comportementaux liés à la crise; par exemple, les problèmes cognitifs interictaux et post-critiques d'une partie de l'épilepsie peuvent affecter les activités sociales et professionnelles du patient. Les personnes épileptiques peuvent souffrir de stigmatisation, de rejet ou même d'isolement. Les conséquences psychologiques affectent souvent les patients et leurs familles.

C'est tout cela que veut englober maintenant la définition de l'épilepsie [32].

La nouvelle Classification des Epilepsies de 2017 [34] est une classification à plusieurs niveaux, conçue pour répondre à la classification de l'épilepsie dans des environnements cliniques différents (Fig.6).

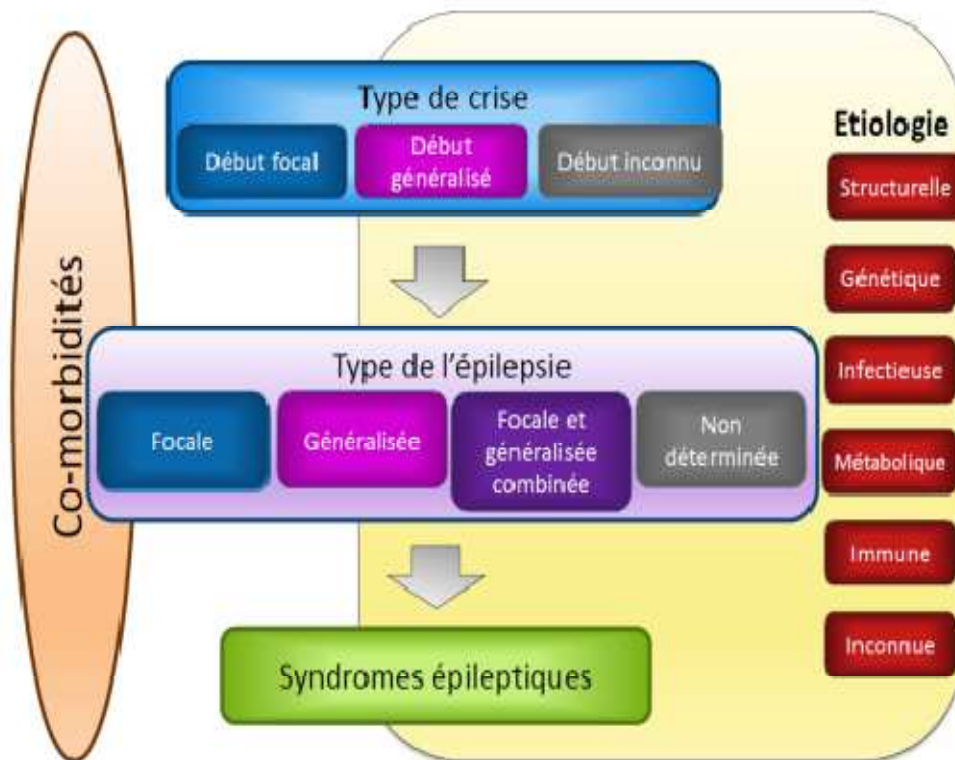


Figure 6 : Démarche de la classification des épilepsies [31]

1-Type de crise

Le point de départ pour classer l'épilepsie est de déterminer le type de crise. Cette étape suppose que le clinicien l'a définie comme une crise, plutôt que comme un algorithme de diagnostic pour distinguer les crises des événements non épileptiques. La classification des types de crise est basée sur une nouvelle terminologie [31].

Les crises sont divisées en crises focales, crises généralisées et crises d'origine inconnue. Dans certains cas, la détermination du type de crise peut être le niveau de classification le plus élevé, car les examens complémentaires peuvent ne pas être disponibles.

Dans d'autres cas, comme lorsque le patient n'a qu'une crise, il peut y avoir peu d'informations disponibles pour poser un diagnostic de niveau supérieur (types d'épilepsie et de syndrome d'épilepsie) [31].

2- Type d'épilepsie

Le deuxième niveau est celui du type de l'épilepsie. Il suppose que le patient a un diagnostic d'épilepsie basé sur la définition proposée en 2014 [35] .

Le type d'épilepsie comprend une nouvelle catégorie : « Epilepsie Généralisée et Focale Combinée » en plus des types connus, Il comprend également une catégorie non déterminée ou inconnue. Beaucoup d'épilepsies peuvent inclure plusieurs types de crises.

Le diagnostic d'épilepsie généralisée se fait sur des critères cliniques renforcés typiquement par des décharges épileptiformes inter critiques généralisées à l'EEG.

Les personnes atteintes d'épilepsies généralisées peuvent avoir plusieurs types de crises : absence, crise myoclonique, atonique, tonique et tonique-clonique. Le

diagnostic d'épilepsie généralisée repose sur la description clinique, et s'accompagne de décharges épileptiformes inter critiques typiques à l'EEG.

Les épilepsies focales comprennent des crises à point de départ unifocal ou multifocal ainsi que des crises impliquant un hémisphère. Les crises focales peuvent être de plusieurs types : crises focales avec conscience préservée, crises focales avec conscience altérée, crises focales motrices ou non motrices, et crises focales évoluant vers des crises bilatérales toniques-cloniques.

Le nouveau groupe d'Epilepsie Généralisée et Focale Combinée correspond à des patients qui ont des crises généralisées et focales. Le diagnostic est fait sur des bases cliniques, soutenues par les résultats de l'EEG. L'EEG interictal peut montrer des décharges épileptiformes généralisées de pointes-ondes et des décharges focales, mais ces anomalies EEG ne sont pas obligatoires pour le diagnostic.

Les exemples les plus communs d'Epilepsie Généralisée et Focale Combinée sont le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut.

Le terme « crise à point de départ non identifié (inconnu) » est utilisé pour indiquer que le patient a reçu un diagnostic d'épilepsie, mais le clinicien ne peut pas déterminer si le type d'épilepsie est focal ou généralisé. Les informations sont insuffisantes . Cela peut être dû à de multiples raisons. Si le type de crise(s) est inconnu, alors le type de l'épilepsie peut être inconnu pour les mêmes raisons bien que les deux ne puissent pas toujours être concordants. Par exemple, le patient peut avoir eu plusieurs crises toniques-cloniques symétriques sans aspects cliniques focaux avec EEG normaux. Ainsi, le point de départ et le type de crises est inconnu et la personne a une épilepsie classée comme inconnue aussi. Dans d'autres cas, la description clinique de la crise peut être inconnue, et donc elle n'est pas classable, et l'EEG peut être non disponible ou impossible à avoir [36].

3-Syndromes épileptiques

Le troisième niveau de la classification est le diagnostic de syndrome épileptique. Un syndrome épileptique est défini par l'association constante et non fortuite de caractéristiques cliniques et paracliniques telles que le type de crises, l'EEG et l'imagerie.

Il comprend souvent des caractéristiques dépendantes de l'âge telles que l'âge de début et de rémission (le cas échéant), les facteurs favorisant les crises, leur survenue variable en fonction du cycle veille-sommeil et parfois le pronostic [37] .

Le syndrome d'épilepsie peut également avoir des comorbidités caractéristiques, telles qu'un retard mental ou des comorbidités psychiatriques, accompagnées de caractéristiques spécifiques de l'EEG et de l'imagerie. Il peut avoir une étiologie, un pronostic et une signification thérapeutique . Cependant, il est important de noter qu'il n'y a pas de corrélation parfaite entre le syndrome d'épilepsie et le

diagnostic étiologique, et son but est de guider le processus à suivre. Il existe de nombreux syndromes bien définis, tels que l'épilepsie absence de l'enfant ou les syndromes de West et de Dravet, mais il n'y a jamais eu à ce jour de classification formelle des syndromes épileptiques par la LICE [38].

4-Etiologie

À partir du moment où un patient développe une crise pour la première fois, les cliniciens doivent se concentrer sur la détermination de la cause de cette crise.

Différents groupes d'étiologie ont été reconnus, l'accent étant mis sur l'étiologie de la signification thérapeutique. Habituellement, la première recherche effectuée concerne la neuro-imagerie, de préférence l'IRM (imagerie par résonance magnétique) [31].

Cela permet aux cliniciens de diagnostiquer les causes structurelles de l'épilepsie du patient.

Les cinq autres groupes d'étiologie sont l'hérédité, l'infection, le métabolisme et l'immunité, et un groupe de causes inconnues (Fig. 6).

L'épilepsie d'un patient peut être classée dans plus d'une catégorie étiologique ; les étiologies ne sont pas hiérarchiques et l'importance donnée au groupe étiologique du patient peut dépendre de la circonstance.

Par exemple, un patient atteint de sclérose tubéreuse a une étiologie structurelle et génétique ; l'étiologie structurelle est critique pour la chirurgie de l'épilepsie tandis que l'étiologie génétique est majeure pour le conseil génétique et l'indication de nouvelles thérapies telles que les inhibiteurs de la voie mTOR (mechanistic target of rapamycin).

a- Etiologie structurelle

Le concept d'étiologie structurelle est qu'une anomalie structurelle a un risque sensiblement accru d'être associée à l'épilepsie [39]. Lorsque des anomalies

structurelles peuvent être observées sur l'IRM morphologique, et lorsque l'évaluation clinique électrique des résultats d'imagerie est terminée, la cause structurelle peut être dégagée: les crises du patient.

Il peut y avoir des causes :

- structurelles, telles qu'un accident vasculaire cérébral (AVC), un traumatisme crânien et une infection
- ou génétiques, telles que de nombreuses malformations corticales. Bien que ces déformations aient une base génétique, les anomalies structurelles sont à la base des patients atteints d'épilepsie.

L'identification d'une lésion structurale subtile exige des études d'IRM utilisant des protocoles spécifiques dédiés à l'épilepsie [40].

L'épilepsie a une association bien connue avec des causes structurelles, telle que l'association fréquente des crises mésiales du lobe temporal avec la sclérose hippocampique.

D'autres associations clés incluent des crises gélastiques avec les hamartomes hypothalamiques, le syndrome de Rasmussen, et le syndrome d'hémiconvulsion-hémiplégie-épilepsie. L'identification de ces associations est importante pour s'assurer que les images du patient ont été soigneusement examinées afin de comprendre les anomalies structurelles spécifiques attendues pour cette épilepsie ou ce syndrome.

Ceci souligne la nécessité de considérer la chirurgie de l'épilepsie si le patient ne répond pas au traitement médical. La base sous-jacente d'une anomalie structurelle peut être génétique ou acquise, ou les deux. Par exemple, la polymicrogyrie peut être secondaire à des mutations dans des gènes tel que GPR56, ou acquise, secondaire à une infection intra-utérine par le cytomégalovirus [41].

Les causes structurelles acquises comprennent l'encéphalopathie anoxo-ischémique, le traumatisme, l'infection et les accidents vasculaires cérébraux. Lorsqu'une étiologie structurelle a une base génétique bien définie comme la sclérose tubéreuse de Bourneville, le terme épilepsie structurelle et génétique, peut être utilisé.

b- Etiologie génétique

Le concept d'épilepsie héréditaire est le résultat direct de mutations génétiques connues ou suspectées. Il existe de nombreux types d'épilepsie impliquant des causes génétiques , qui restent encore floues .

Premièrement, l'étiologie génétique peut être basée uniquement sur les antécédents familiaux d'une maladie autosomique dominante.. Par exemple, dans le syndrome d'épilepsie néonatale familiale bénigne, la plupart des individus d'une famille sont porteurs de mutations d'un gène codant pour un canal du potassium, KCNQ2 ou KCNQ3 [42].

Inversement, dans le syndrome d'épilepsie autosomique dominant nocturne de lobe frontal, la mutation n'est connue que dans une petite proportion d'individus atteints à ce jour [43].

Deuxièmement, une étiologie génétique peut être suggérée par la recherche clinique dans les populations avec le même syndrome, comme pour l'épilepsie d'absence de l'enfant ou l'épilepsie myoclonique juvénile. Les preuves d'une base génétique proviennent d'études de jumeaux comme celles de Lennox dans les années 1950 et les études de ségrégation familiale [44 ,45].

Troisièmement, une base moléculaire peut avoir été identifiée et impliquer un gène unique ou ayant un effet majeur.

La génétique moléculaire a permis l'identification de la mutation causale dans un grand nombre de gènes de l'épilepsie, le plus souvent survenant de novo,

dans 30% à 50% des nourrissons atteints d'encéphalopathies développementales et épileptiques sévères [46].

c-Etiologie infectieuse

Les étiologies infectieuses sont l'étiologie la plus fréquente des épilepsies dans le monde[47]. Le concept d'une étiologie infectieuse est qu'elle résulte directement d'une infection connue dans laquelle les crises sont un symptôme central. Il est recommandé d'utiliser des causes infectieuses chez les patients atteints d'épilepsie, plutôt que chez les patients atteints d'épilepsie qui surviennent dans le cadre d'une infection aiguë (telle que la méningite ou l'encéphalite) [31].

Dans certaines régions du monde, certains des exemples les plus courants incluent la neurocysticercose, la tuberculose, le VIH, le paludisme cérébral, la panencéphalite sclérosante subaiguë, la toxoplasmose cérébrale et les infections materno-fœtales telles que le virus Zika ou le cytomégalovirus. Ces infections sont parfois structurellement liées.

Les causes infectieuses ont une signification thérapeutique spécifique.

La cause de l'infection peut également faire référence au développement d'une épilepsie après une infection [31].

d- Etiologie métabolique

Plusieurs maladies métaboliques sont liées à l'épilepsie. Ce cadre étiologique est en pleine expansion et une meilleure compréhension du spectre phénotypique émerge. Le concept d'épilepsie métabolique est directement causé par des maladies métaboliques connues ou suspectées, dans lesquelles les crises sont les principaux symptômes de la maladie [31].

Les causes endocriniennes se réfèrent à des défauts métaboliques bien définis avec des changements biochimiques, tels que la porphyrie, l'urémie, une maladie des acides aminés ou des crises dépendant de la pyroxine.

Dans de nombreux cas, les anomalies métaboliques sont causées par des défauts génétiques. La plupart des épilepsies métaboliques peuvent avoir une base génétique, mais certaines épilepsies héréditaires peuvent également être acquises, comme une carence en acide folique [31].

En raison de la signification thérapeutique spécifique et des effets préventifs potentiels sur le retard mental, il est très important de déterminer la cause métabolique spécifique de l'épilepsie.

e-Etiologie immune

Une épilepsie est dite d'étiologie immune quand elle résulte directement d'un trouble immunitaire dans lequel les crises sont un symptôme majeur de la maladie. Plusieurs épilepsies immunes ont été récemment identifiées avec des présentations caractéristiques chez les adultes et les enfants.

Une étiologie immune peut être évoquée quand il y a des preuves de l'inflammation auto-immune du système nerveux central. Le diagnostic de ces encéphalites auto-immunes est en constante augmentation, dû en particulier à un meilleur accès aux dosages des anticorps. Les exemples incluent l'encéphalite à anticorps anti récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et l'encéphalite à anticorps anti-LGI1 [48].

Avec l'émergence de ces entités, ce sous-groupe étiologique mérite une catégorie spécifique, en particulier compte tenu des implications thérapeutiques avec des immunothérapies ciblées.

f- Etiologie Inconnue

Inconnu signifie que la cause de l'épilepsie n'est pas encore connue. Dans cette catégorie, il est impossible de faire un diagnostic spécifique en dehors de la sémiologie électro-clinique [31].

Les épilepsies pour lesquelles une cause peut être trouvée dépendent des possibilités de l'évaluation disponible pour le patient.

On est de plus en plus conscient du fait que bon nombre des épilepsies sont associées à des comorbidités comme les troubles d'apprentissage, les problèmes psychologiques et comportementaux (Fig.6 ovale verticale à gauche) [31].

Comme l'étiologie, il est important que les comorbidités soient recherchées pour chaque patient épileptique à chaque étape de la classification, permettant l'identification précoce, le diagnostic et la prise en charge appropriée du trouble.

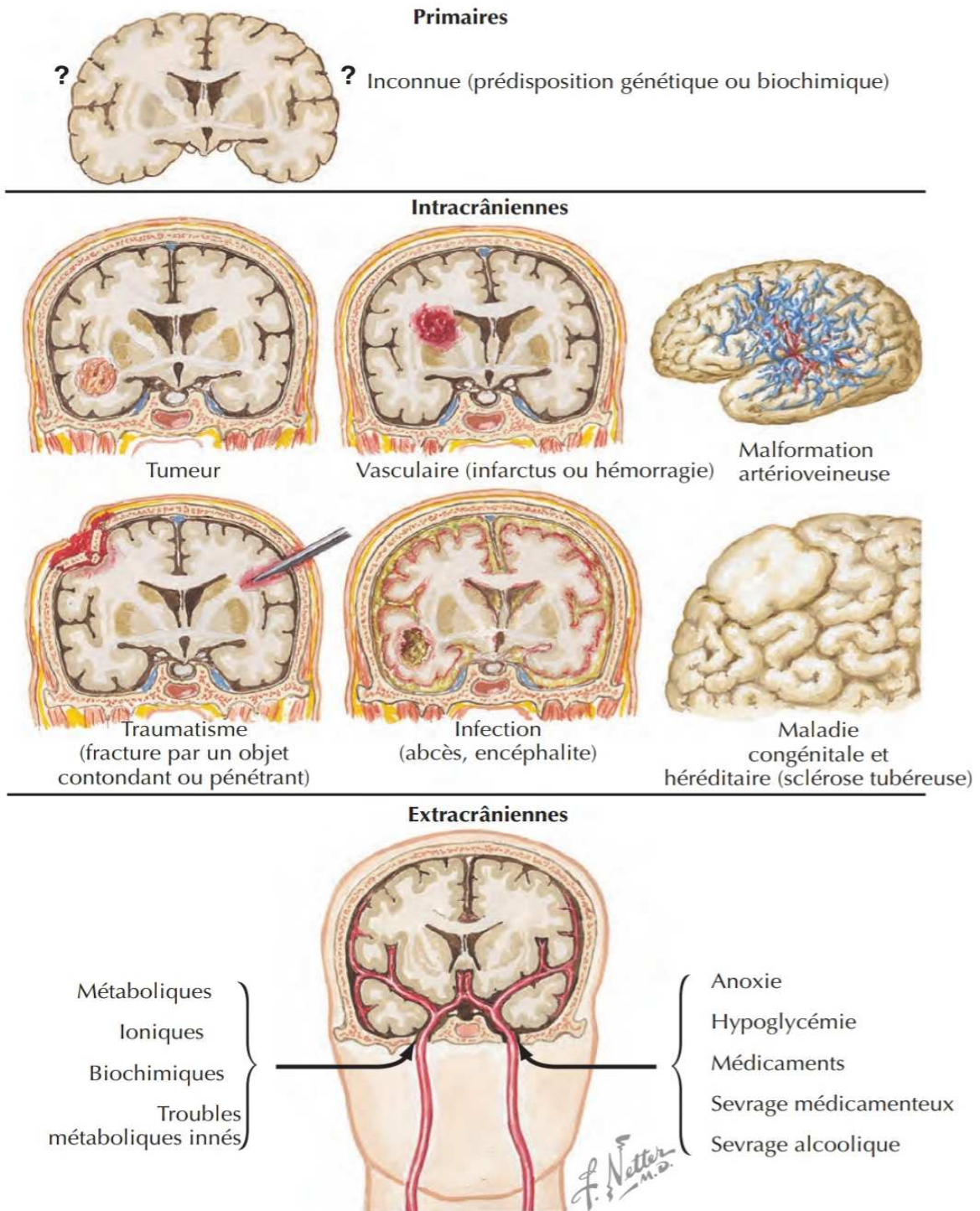


Figure 7 : étiologies de l'épilepsie [49]

VII-EPILEPSIES PHARMACORESISTANTES

A- Définition

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

La pharmacorésistance est un problème majeur en épileptologie. Elle est associée à la possibilité d'une augmentation de la morbidité, de la mortalité, de difficultés d'insertion sociale et professionnelle, une régression des fonctions cognitives et de troubles psychiatriques [50].

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

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

Théoriquement, on pourrait observer médicalement au moins quatre modèles de pharmacorésistance [51] :

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

- ✓ Pharmacorésistance avec caractère réfractaire progressif : par lequel le patient initialement ne présente plus de crises, mais après, elles se reproduisent et deviennent incontrôlables.
- ✓ Un autre modèle dont l'épilepsie alterne entre être contrôlée et non contrôlée.
- ✓ L'épilepsie est pharmacorésistante au début de la maladie, mais avec le temps elle répondra au traitement.

Il faut également garder à l'esprit bien que la résistance aux médicaments ne soit pas une caractéristique absolue, elle peut souvent être considérée comme relative dans la pratique clinique: par conséquent, la résistance aux médicaments ne signifie pas toujours une épilepsie sévère ou même «catastrophique».

Une échelle de pharmacorésistance a été fournie [51] qui cote de 0 (pharmacosensibilité) à 5 (pharmacorésistance prouvée) la réponse d'une épilepsie au traitement médical (Figure 8)

Figure 8 : cotation de la pharmacorésistance (d'après Schmidt, 1991) [52] .

MAE : médicament antiépileptique.

Les crises persistent malgré :

0 : MAE quelconque, quelle que soit la dose

1 : MAE adapté, dosage faible

2 : MAE adapté, dose quotidienne correcte

3 : MAE adapté, taux sanguins corrects

4 : MAE adapté, dose maximale tolérée

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

B-Physiopathologie

Les mécanismes de résistances aux MAEs sont variables et multifactoriels selon l'étiologie et, le site d'action de ces médicaments [53].

L'intervention d'un mécanisme non spécifique dans la résistance aux antiépileptiques est expliquée par :

- hétérogénéité de l'ensemble constitué par les épilepsies pharmacorésistantes, toutes les épilepsies peuvent être ou devenir résistantes, mais il y a des facteurs qui aggravent la résistance : âge jeune du début, fréquence élevée des crises et épilepsies focales.
- certaines épilepsies sont pharmacorésistantes à tous les antiépileptiques indépendamment de leur mode d'action.
- Les principales hypothèses peuvent être classées en plusieurs groupes (Figure 9) :

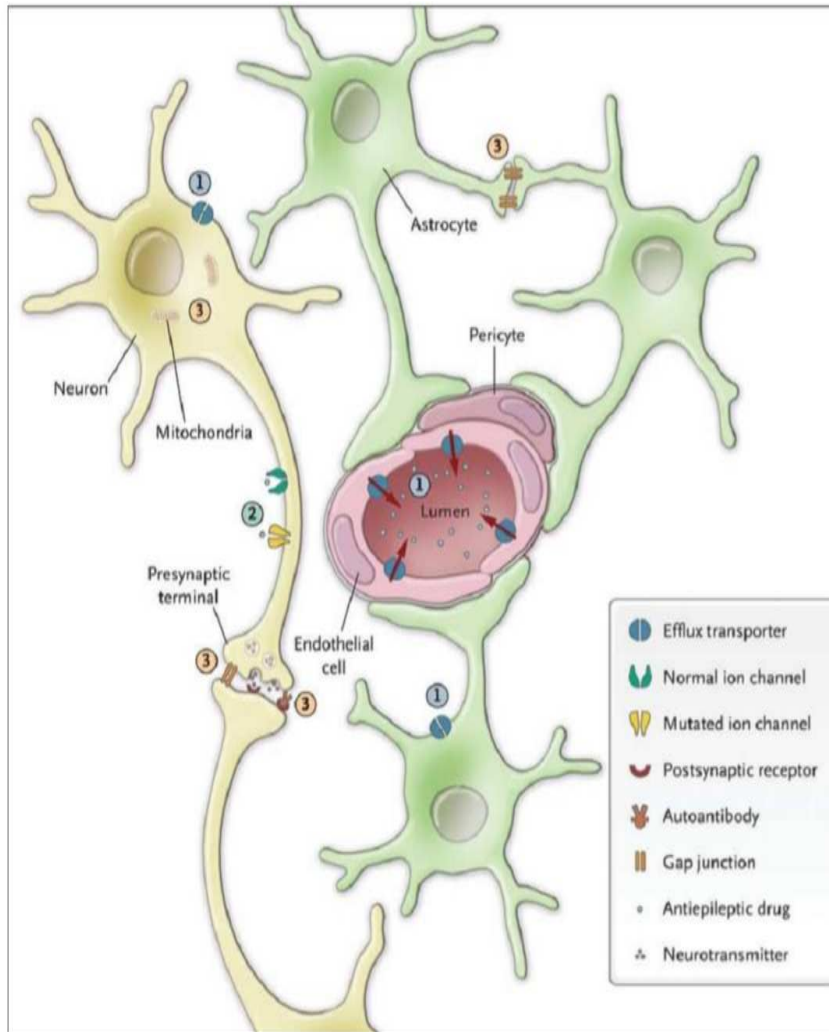


Figure 9: mécanismes biologiques de pharmacorésistance de l'épilepsie (hypothèses) [54]

Efflux transporter : transporteur d'efflux
Normal ion channel : canal ionique normal
Mutated ion channel : canal à ions mutés
Postsynaptic receptor : récepteur postsynaptique
Autoantibody : autoanticorps
Gap junction : junction de l'espace
Antiepileptic drug : médicament antiépileptique
Neurotransmitter : neurotransmetteur

Le schéma illustre les emplacements moléculaires hypothétiques de la pharmacorésistance :

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

1-les transporteurs multidrogues

L'hypothèse des «transporteurs multidrogues» propose que la pharmacorésistance est expliquée par la surexpression des protéines de la famille des transporteurs multidrogues [55].

Au niveau de la BHE (cellules endothéliales) (Figure 10), ces protéines de transport limitent l'entrée dans le cerveau des molécules lipophiles. Un membre de cette famille, ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1), appelé aussi glycoprotéine P 170 ou MDR1 (multidrug resistance 1), est une glycoprotéine transmembranaire assurant de façon active la sortie de nombreux médicaments lipophiles, dont la plupart des MAEs.

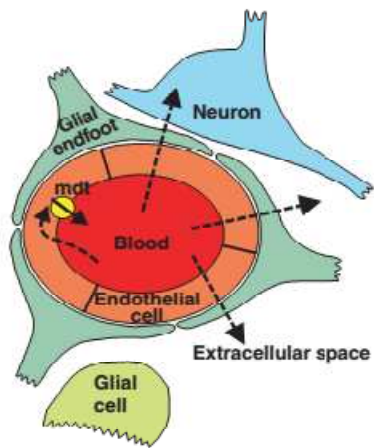
Des taux élevés de protéine ABCB1 ont été mis en évidence dans les cellules endothéliales du lobe temporal réséqué chez des patients ayant une épilepsie résistante[55].

La surexpression de cette protéine de transport, dans laquelle pourrait intervenir un facteur génétique, est susceptible de limiter l'accès à leur site d'action des MAEs.

Il existe au niveau du codon 3435 du gène ABCB1 un polymorphisme C ou T, le génotype CC étant associé à une augmentation du taux et de l'activité de la protéine ABCB1[55].

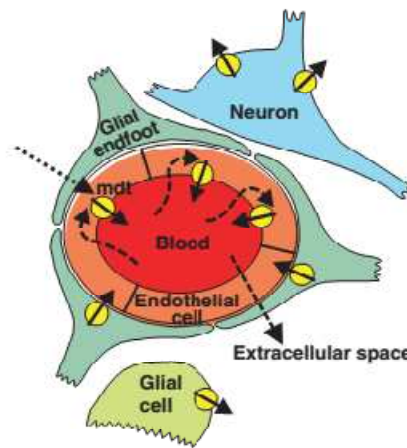
The multidrug transporter hypothesis of drug resistance

A. Normal expression of multidrug transporters



Drug penetration
--->

B. Overexpression of multidrug transporters after seizures



Expression:
 In endothelial cells ↑ } Drug uptake ↓
 In perivascular astrocytes ↑ } Drug extrusion ↑
 In parenchymal astrocytes ↑ } Protection from
 In neurons ↑ } apoptosis?

Figure 10 : L'hypothèse des transporteurs multidrogues [55]

2-Modification des cibles des antiépileptiques

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

Une étude a montré qu'en cas d'épilepsie temporale avec une SH (Sclérose hippocampique), la modulation de l'inactivation des canaux sodiques par la carbamazépine a été diminuée de moitié dans des neurones de la région CA1 par rapport à celle constatée dans des neurones néocorticaux et des neurones de la région CA1 provenant d'hippocampes sans sclérose mésiale [56,57]. Ces données ont été confirmées en étudiant des prélèvements corticaux provenant de dix patients opérés pour une épilepsie temporale pharmacorésistante [58]. Il a été constaté une perte complète de l'effet de la carbamazépine sur la récupération rapide après inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, alors que le ralentissement de la récupération après inactivation des canaux sodiques induit par la carbamazépine a été normal dans les trois spécimens tissulaires de contrôle de patients sensibles à la carbamazépine.

Par ailleurs les polymorphismes du gène de SCN2A, qui code pour la sous unité alpha 2 du canal sodique, semblent être associés à une résistance aux MAEs d'une manière générale et plus particulièrement à ceux qui agissent sur les canaux sodiques [59].

Une altération de l'expression de récepteurs GABA type « A » a également été observée chez des patients atteints d'une épilepsie temporale pharmacorésistante [60].

C- Indicateurs de la pharmacorésistance

Le diagnostic du caractère pharmacorésistant d'une épilepsie repose sur un faisceau de critères. Il faut prendre en considération le syndrome épileptique,

l'étiologie de l'épilepsie, l'âge de survenue des crises et la durée d'évolution de l'épilepsie, les caractéristiques de l'EEG, mais aussi l'ancienneté de la pharmacorésistance. De nombreux autres paramètres sont liés aux conditions d'utilisation des MAEs.

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

- l'âge de début de l'épilepsie .
- la durée de l'épilepsie est un facteur important : les épilepsies « bénignes » ont une évolution limitée dans le temps, alors qu'une durée d'activité de l'épilepsie supérieure à 3 ou 4 années est donc on n'est pas dans le bénin mais plutôt une épilepsie persistante
- la durée depuis laquelle l'épilepsie peut être considérée comme rebelle, qui est souvent différente de la durée d'évolution totale : Pour certains, une durée très brève, permettant de vérifier la pharmacorésistance, car la réponse au premier traitement bien conduit peut prédire à 90% la présence d'une pharmacorésistance [61]. Les données classiques mentionnent cependant une durée de deux ans, après laquelle une épilepsie non contrôlée a très peu de chances de s'améliorer sous l'effet des traitements [62].
- Le type de crises au cours de l'évolution est un critère intéressant, mais relatif. L'histoire de la maladie a prouvé la gravité de l'épilepsie. Cependant, il ne faut pas oublier que les crises tonico-cloniques généralisées et les états pathologiques peuvent également refléter des facteurs de confusion, comme lors d'un sevrage inopiné.

- la fréquence des crises, et leur répartition dans le temps, sont des critères importants. Précisément, une épilepsie pharmacorésistante est définie par une fréquence relativement stable des crises.
- le caractère invalidant des crises est extrêmement subjectif et variable. Pour certains patients, une fréquence annuelle est inacceptable, pour d'autres, une fréquence pluri-mensuelle reste compatible avec une qualité de vie appréciable.
- l'étiologie de l'épilepsie joue un rôle majeur dans la rapidité de reconnaissance de son caractère pharmacorésistant, récemment facilité par le progrès de l'IRM (exemple : SH= Sclérose hippocampique).

Les critères liés aux traitements peuvent être résumés comme suit :

- le patient doit avoir reçu, pendant une durée suffisante pour avoir apprécié l'efficacité, au moins trois MAEs majeurs et au moins une association médicamenteuse. Les études contrôlées ont en effet démontré que les chances d'obtenir un contrôle de l'épilepsie au-delà sont extrêmement faibles [61]
- Ces MAEs doivent être délivrés en dose efficace pratiquement en mg/kg de poids corporel, ou bien précisément par la mesure des taux sanguins.
- Pour certains, il peut devenir légitime d'essayer une association de 3 MAEs, mais les données des études contrôlées ne confirment pas cette pratique .
- D'autres MAEs, seuls ou en association, peuvent être administrés en fonction du profil , de l'étiologie (comme le vigabatrin dans certaines malformations), ou de contre-indications aux MAEs classiques.

VIII-LES RISQUES DE LA PHARMACORESISTANCE

La pierre angulaire du traitement de l'épilepsie est de contrôler la crise : à cet effet le médecin doit rester vigilant au cours de la prise en charge à fin d'éviter les risques causés par l'échec et l'inefficacité du médicament.

Ces risques sont liés à la maladie, mais aussi au traitement :

- Pour le patient les risques sociaux sont les plus fréquents et les plus graves :
 - rejet par l'entourage familial, scolaire et professionnel, exclusion indirecte par l'impossibilité de participer à de nombreuses activités quotidiennes (activités sportives, la conduite de véhicules à moteur, les sorties et vacances, et par les restrictions rencontrées dans l'insertion scolaire et professionnelle) . Une épilepsie évoluant depuis des années confère souvent au patient un statut particulier, et contribue à un sentiment de dévalorisation bien mis en évidence par les études qui portent sur le pronostic à long terme des épilepsies rebelles [63].
- pour le médecin, sont les risques liés à la prise en charge : utilisation de fortes doses, des associations médicamenteuses, et des traitements de très longue durée . Ainsi, l'exposition aux effets secondaires dose dépendants .

IX- BILAN DEVANT UNE EPILEPSIE PHARMACORESISTANTE

Le bilan d'une épilepsie pharmacorésistante est réalisé dans le but de préciser le syndrome épileptique et d'évaluer la faisabilité d'un traitement chirurgical comme alternative après l'échec du traitement pharmacologique[64].

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

A- IRM morphologique [65]

Chez l'adulte et l'enfant, l'IRM de morphologie cérébrale est la méthode la plus sensible pour détecter, localiser et caractériser l'étiologie de l'épilepsie pharmacorésistante. Les séquences IRM doivent optimiser simultanément la résolution spatiale, le contraste et l'analyse topographique.

Le plan de coupe doit être conforme à la localisation clinique et électrique de la crise. En l'absence de contre-indications habituelles, l'IRM peut être sous deux étapes consécutives et complémentaires:

- l'étape du diagnostic de la lésion épileptogène
- l'étape du bilan pré-chirurgical.

1- diagnostic de la lésion épileptogène

La recherche d'une atrophie de l'hippocampe liée à des anomalies du signal, des anomalies du développement cortical, des tumeurs dysplasiques anormales et des anomalies vasculaires (telles que l'angiome caverneux ou des séquelles) sont les principaux déterminants à rechercher au cours du processus d'exploration, selon le protocole suivant :

- coupes sagittales de 5 mm d'épaisseur en écho de spin en T1.
- coupes axiales en écho de spin rapide en T2 et en fluid attenuated inversion recovery (FLAIR).
- coupes coronales et axiales d'une épaisseur maximale de 4 mm, avec une matrice minimale de 512 x 512 pour un champ d'exploration maximal de 300 mm, en séquence pondérée en T1 (si possible en inversion-récupération), en T2 ou mieux en FLAIR (chez les patients âgés de plus de 3 ans) [65].

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

2-Bilan pré-chirurgical

L'acquisition T1 tridimensionnelle est importante à ce stade , permet :

- des reformations multi-planaires en coupes fines : millimétriques, voire inframillimétriques)
- le volume des hippocampes est calculé pour détecter une atrophie hippocampique unilatérale modérée ou bilatérale dont l'appréciation visuelle peut être délicate).
- des reformations 3D surfaciques, ces applications sont diverses : analyse fine du cortex cérébral, référentiel anatomique utilisé pour la fusion d'images avec d'autres alternatives d'imagerie fonctionnelle comme la Tomographie d'émission monophotonique (TEMP), la Tomographie d'émission de positons

(TEP), l'IRM fonctionnelle, la spectroscopie, la magnétoencéphalographie [65]

B-L'exploration électro-clinique

Cette exploration est dans le but de :

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

1-La Vidéo-EEG [65]

La vidéo-EEG est l'enregistrement simultané et synchronisé de l'EEG et du comportement du patient. L'enregistrement vidéo-EEG, de longue durée est pratiquement 24 heures sur 24, et 7 jours sur 7 est l'examen clé du bilan de l'épilepsie pharmacorésistante, parcequ' il permet :

- D'affirmer la nature épileptique des manifestations
- De préciser le caractère (partiel ou non) de l'épilepsie
- D'identifier le foyer épileptogène, grâce aux anomalies épileptiques intercritiques et à l'expression EEG des débuts de crises.

La vidéo-EEG est pratiquée selon les conditions suivantes :

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

Dans le cadre de l'évaluation préopératoire, il est recommandé d'augmenter le nombre d'électrodes pour affiner la localisation de la source et mieux explorer les zones temporales.

2- Les enregistrements EEG intracérébraux (stéréo-EEG)

Ces explorations invasives permettent de confirmer les hypothèses sur l'étendue de la zone épileptogène et de détecter des zones de propagation des décharges en vue d'une exérèse chirurgicale « sur mesure ».

C- L'imagerie fonctionnelle

Les techniques d'imagerie fonctionnelle sont :

- TEP (tomographie par émission de positons).
- TEMP (tomographie par émission monophotonique).
- spectroscopie protonique.
- IRM de perfusion.
- IRM fonctionnelle d'activation.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, la place des différentes techniques de neuro-imagerie fonctionnelle dans l'exploration des épilepsies pharmaco-résistantes n'est pas systématique.

Ces techniques sont discutées au sein d'un staff pluridisciplinaire spécialisé. La TEMP ictale est devenue une bonne alternative à la TEP en contribuant à confirmer la zone épileptogène notamment dans les épilepsies temporales [65].

D- Bilan neuro-psychologique

Le bilan neuropsychologique est une étape fondamentale dans l'évaluation d'une épilepsie pharmaco-résistante. Les épreuves neuropsychologiques apprécient les différentes activités cognitives et émotionnelles dont les perturbations peuvent donner une idée sur la localisation. Par exemple, un déficit de la mémoire verbale oriente vers une atteinte des formations temporales médiales de l'hémisphère dominant pour le langage.

Par contre, un déficit de la mémoire non verbale mène vers une lésion des formations temporales médiales de l'hémisphère non-dominant pour le langage.

L'examen neuropsychologique permet de détecter les patients ayant un risque de déficit postopératoire [63].

Le bilan de référence comprend :

- une évaluation générale.
- une évaluation de l'état fonctionnel : langage, mémoire, fonctions exécutives, visuel ... selon la localisation cérébrale touchée et leur latéralisation.

De plus, il faut :

- évaluer les déficits attentionnels
- Détecter les troubles du comportement et de la personnalité pour faciliter la prise en charge des patients, ainsi que les troubles cognitifs liés aux médicaments. Ces évaluations doivent être effectuées par un psychologue professionnel.

Pour le suivi postopératoire, la comparaison sera faite de 6 mois à 1 an après la chirurgie. Dans le cadre de l'évaluation préopératoire, la différence entre les résultats de l'évaluation neuropsychologique et les autres examens suggère une réorganisation fonctionnelle conduisant à la nécessité d'autres examens (IRM fonctionnelle, etc.).

E- Evaluation psychiatriques

Cette étape est nécessaire dans le bilan initial et dans le suivi parce que la maladie épileptique est associée à une comorbidité psychiatrique 2 à 3 fois plus fréquente que dans la population générale , qui regroupe les troubles de l'humeur, l'anxiété et certains troubles psychotiques. [66] .

<p>1) Vérifier la nature épileptique des manifestations critiques</p> <p>a. Interrogatoire du patient et de l'entourage.</p> <p>b. Prise en compte des antécédents et de l'évolution.</p> <p>c. Visualisation d'une crise si possible (vidéo « amateur »).</p>	<p>4) Rechercher l'étiologie de l'épilepsie</p> <p>a. Histoire clinique personnelle.</p> <p>b. Antécédents familiaux.</p> <p>c. IRM indispensable</p>
<p>2) Vérifier le retentissement des crises sur la qualité de vie du patient</p>	<p>5) Faire l'historique des traitements</p> <p>a. Durée d'essai des médicaments.</p> <p>b. Dose quotidienne maximale et taux sanguins obtenus.</p> <p>c. Au moins trois antiépileptiques majeurs ont été essayés.</p>
<p>3) Vérifier l'absence de facteurs facilitateurs des crises</p> <p>a. Hygiène de vie, toxiques.</p> <p>b. Médications associées.</p> <p>c. Conditions de vie, équilibre psychologique.</p>	<p>6) Rechercher les critères EEG de mauvais pronostic</p> <p>a. Sur les EEG antérieurs.</p> <p>b. Sur un EEG actuel.</p> <p>7) Enregistrer sous vidéo-EEG au moins une manifestation critique</p> <p>8) Rechercher une seconde opinion compétente</p>

Figure 11 : Conduite à tenir devant une épilepsie pharmacorésistante

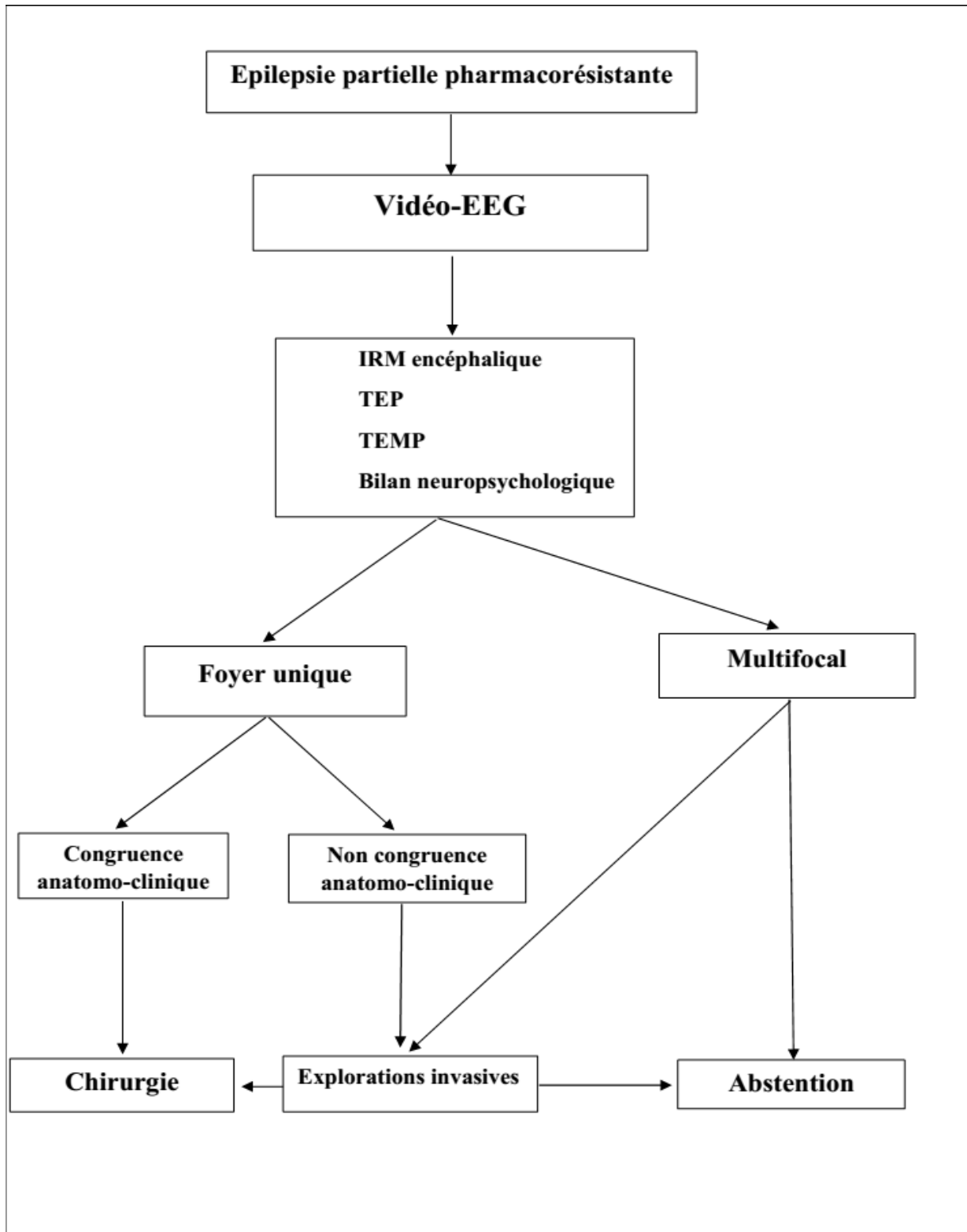


Figure 12 : Bilan devant une épilepsie partielle pharmacorésistante selon Talairach J [67].

X-TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE PHARMACORÉSISTANTE

La prise en charge de l'épilepsie varie d'un simple suivi clinique jusqu'à l'intervention chirurgicale ; selon le type, l'étiologie et la gravité des crises épileptiques . dans les épilepsies invalidantes et réfractaires aux antiépileptiques, on propose d'autres alternatives thérapeutiques invasives :

- curatives : hémisphérectomie , lobectomie , Cortectomie sélective et Amygdalo – Hippocampectomie.....

- palliatives : calosotomie.....

Grace aux progrès scientifiques , d'autres interventions montrent un intérêt dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes, parmi celles-ci : la stimulation du nerf vague, la radiochirurgie stéréotaxique et la stimulation cérébrale profonde

A-But

- Supprimer les crises :

- traitement curatif (étiologique) :

- supprimer leur cause par ablation d'une lésion corticale (cavernome, malformation corticale par exemple) en cas d'épilepsie focale (partielle) pharmaco-résistante structurelle;

- traitement symptomatique : par éviction des facteurs favorisant des crises (facteur métabolique, photosensibilité, facteur toxique),et aussi la prescription de médicaments antiépileptiques de fond efficaces dans 60 à 75 % des cas.

- Traiter un patient souffrant de crises épileptiques, c'est aussi :

- apporter une éducation thérapeutique, car le malade peut ne connaître les crises que par le regard des autres ou par les conséquences des crises dans un contexte dramatique ou spectaculaire; pour expliquer la différence entre la

crise (un symptôme) et l'épilepsie (une maladie); afin de détecter des facteurs favorisant ,ou déclenchant, des crises

- un soutien psychologique car, si la menace d'une crise est permanente, sa survenue est imprévisible,

- une aide sociale : essayer de prévenir les conséquences sur la scolarisation, l'emploi, la conduite d'un véhicule, les loisirs.

B-Moyens

1-Mesures hygiéno-diététiques [68]

- Expliquer au patient et/ou à son entourage les principes du traitement : Régularité des prises , durée du traitement et qu'il faut une surveillance médicale régulière
- Insister sur les mesures hygiéno-diététiques +++ : **éviter les dettes de sommeil, les excitants, l'alcool, jeux vidéos , conduite ...**
- Toujours commencer par un seul médicament : **monothérapie** et à doses graduelles en commençant par de faibles doses . *pour prévenir les effets indésirables. A la fin du traitement, diminuer les doses progressivement.*
- Le choix du médicament dépendra : du type d'épilepsie, du terrain et profil du malade, des effets secondaires et tératogènes et des conditions socio-économiques...
- Beaucoup d'anciens antiépileptiques sont des activateurs enzymatiques : Terrain +++ il faut interroger le malade sur les antécédents et les tares associés : Carbamazépine ,Phénytoïne et Phénobarbital
- Certains antiépileptiques peuvent aggraver certains types de crises/ ex CBZ(Carbamazépine) peut aggraver les myoclonies et les absences.

2- Les antiépileptiques

Les premiers antiépileptiques sont les barbituriques en 1910 [71], un énorme nombre de MAEs ont vu le jour, surtout au cours de ces vingt dernières années (Figure 14). Dix nouveaux médicaments antiépileptiques 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.

Ces nouveaux antiépileptiques n'ont pas marqué une efficacité supérieure à celle des molécules dites de première génération (phénobarbital, phénytoïne, valproate de sodium, carbamazépine) dans les épilepsies partielles de l'adulte [69,70]. Leurs principaux bénéfices trouvaient , pour certaines molécules, dans une meilleure tolérance, liée à de moindres effets secondaires, et à moins d'interactions médicamenteuses [69] .

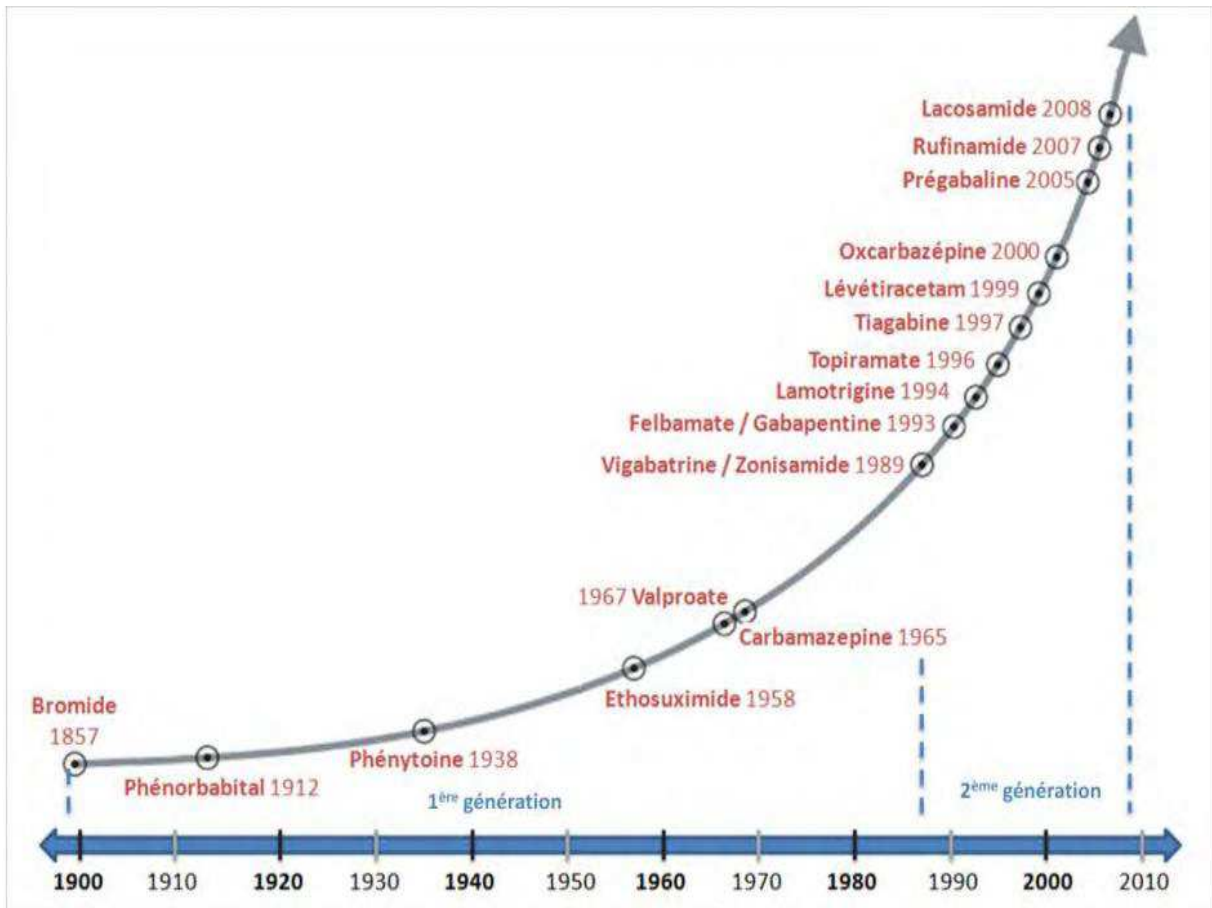


Figure 13 : Date de découverte des médicaments antiépileptiques (D'après Arzimanoglu, A, 2010) [71]

a- Principaux mécanismes d'action

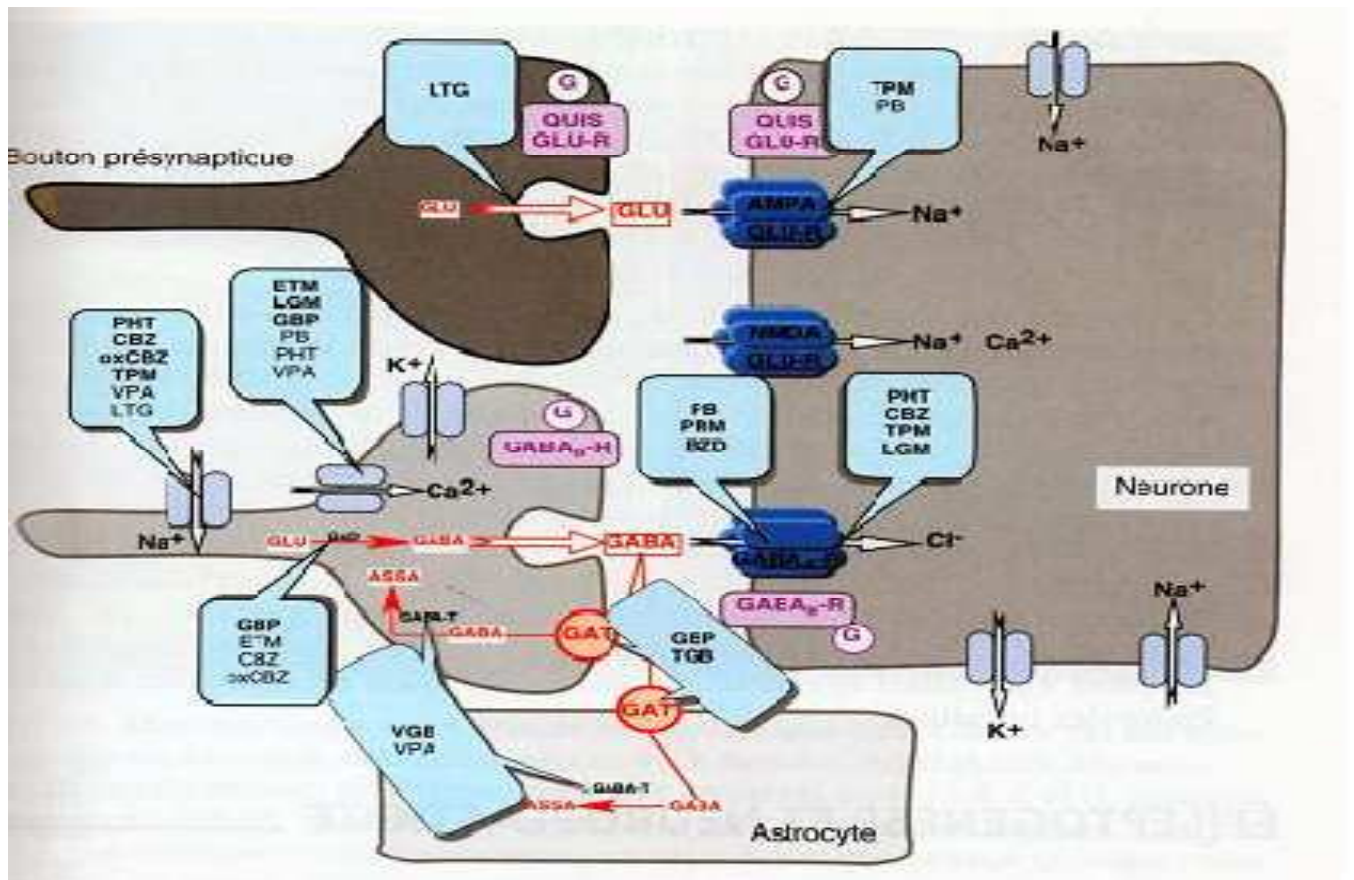


Figure 14 : les sites d'action des MAEs (Epilepsies Collection Abrégés) [72].

Légende :

1. Neuromédiateurs et enzymes : ASSA : acide succinyl-semi-aldehyde, G : protéine G annexée aux récepteurs metabotropiques, GABA : acide gammaamino-butyrique, GABA-T : GABA transaminase, GAD : glutamate-decarboxylase, GLU : glutamate.
2. Récepteurs : GABA A-R : récepteur-canal GABA-A, GABA B-R : récepteur canal GABAB, NMDA GLU-R : récepteur glutamate-NMDA, AMPA GLU-R : récepteur glutamate –AMPA, QUIS GLU-R : récepteur metabotropique du glutamate.
3. Molécules antiépileptiques : BZD : benzodiazépines, CBZ : carbamazépine, ETH : éthosuximide, GBP : gabapentine, LGM : losigamone, LMT : lamotrigine, oxCBZ : oxcarbamazépine, PMR : primidone, TGB : tiagabine, TPM : topiramate, VGB : vigabatrin, VPA : valproate.

b- Les principaux médicaments antiépileptiques [68]

• Principaux antiépileptiques classiques

- **Carbamazépine CBZ** : TEGRETOL* comprimés 200, CR 200, CR 400 et Sol buvable
- **Ethosuximide** : ZARONTIN* comprimés 250mg et sirop 250mg/ml
- **Phénobarbital** : GARDENAL* comprimés 1 cg, 5 cg et injectable 40mg et 200mg
- **Phénytoïne (PHT)** : DIHYDAN *comprimés 100 mg - DILANTIN inectable j 250mg
- **Valproate de Na+ (VPA)** : DEPAKINE* solution, sirop, comprimés 200mg, 500mg et comprimés Chrono 500

• Nouvelles molécules

- **Lamotrigine LAMICTAL*** comprimés dispersibles 25-50-100 mg
- **Lévétiracétam KEPRA*** comprimés 250, 500, 1000mg
- **Vigabatrin SABRIL*** comprimés 500 mg et sachet 500mg
- **Felbamate TALOXA*** comprimés 400-600mg Sirop
- **Gabapentine NEURONTIN*** Gel100-300-400 mg
- **Oxcarbazépine TRILEPTAL*** comprimés 300- 600mg
- **Topiramate EPITOMAX*** comprimés 50,100,200mg

• Antiépileptiques d'appoint

- **Diazépan** : Valium* comprimés 10mg, ampoule 10mg

- **Clonazépam** : Rivotril* ampoule à 1mg, comprimés sécable à 2mg et solution buvable

- **Effets secondaires [68]**

- **Valproate de Na** : tremblements fins des extrémités, prise de poids, chute des cheveux, toxicité hépatique possible (TP)

- **Carbamazépine** : éruptions cutanées graves, somnolence, ataxie, diplopie, tremblement leucopénie, hyponatrémie, syndrome lupique

- **Phénytoïne** : éruptions cutanées, syndrome cérébello-vestibulaire, anémie, sd lupique, altération des fonctions cognitives, hyperplasie gingivale.

- **Phénobarbital** : éruptions cutanées parfois graves, sédation , excitation , altération des fonctions cognitives, algodystrophie, ostéomalacie, acné, neuropathie, hirsutisme, maladie de Dupytren

- **Benzodiazépines** : somnolence, ataxie, trouble de l'attention

- **Lamotrigine** : éruptions cutanées graves, tics +++

- **Lévétiracétam** : asthénie, sédation, tr de comportement

- **Felbamate**: aplasie médullaire irréversible, hépatite, altérations des fonctions cognitives.

- **Vigabatrin** : psychose aigue irréversible, rétrécissements du champ visuel

- **Oxcarbazépine**: éruptions cutanées, diplopie, vertige, hyponatrémie.

- **Topiramate** : lithiases rénales, glaucome, tr psychiatriques

3- Traitement chirurgical de l'épilepsie

Depuis les années 50, Penfield à Montréal, Talairach et Bancaud à Paris développent des traitements neurochirurgicaux de l'épilepsie, méthode qui s'est développée et est devenue le seul traitement curatif.

Le nombre d'opérations dans le monde a considérablement augmenté, passant de 3 446 enregistrées en 1985 à 8 234.

La chirurgie de l'épilepsie consiste à réséquer la région du cortex cérébral responsable des crises, c'est-à-dire le foyer épileptogène [73].

D'autres interventions, dites palliatives, peuvent être discutées après que les critères requis pour une intervention chirurgicale à visée curative ne sont pas assemblés, ou après l'échec de la chirurgie de résection.

En fait, la chirurgie de l'épilepsie résistante aux médicaments, insoluble et invalidante est le dernier recours pour réduire ou même guérir l'épilepsie.

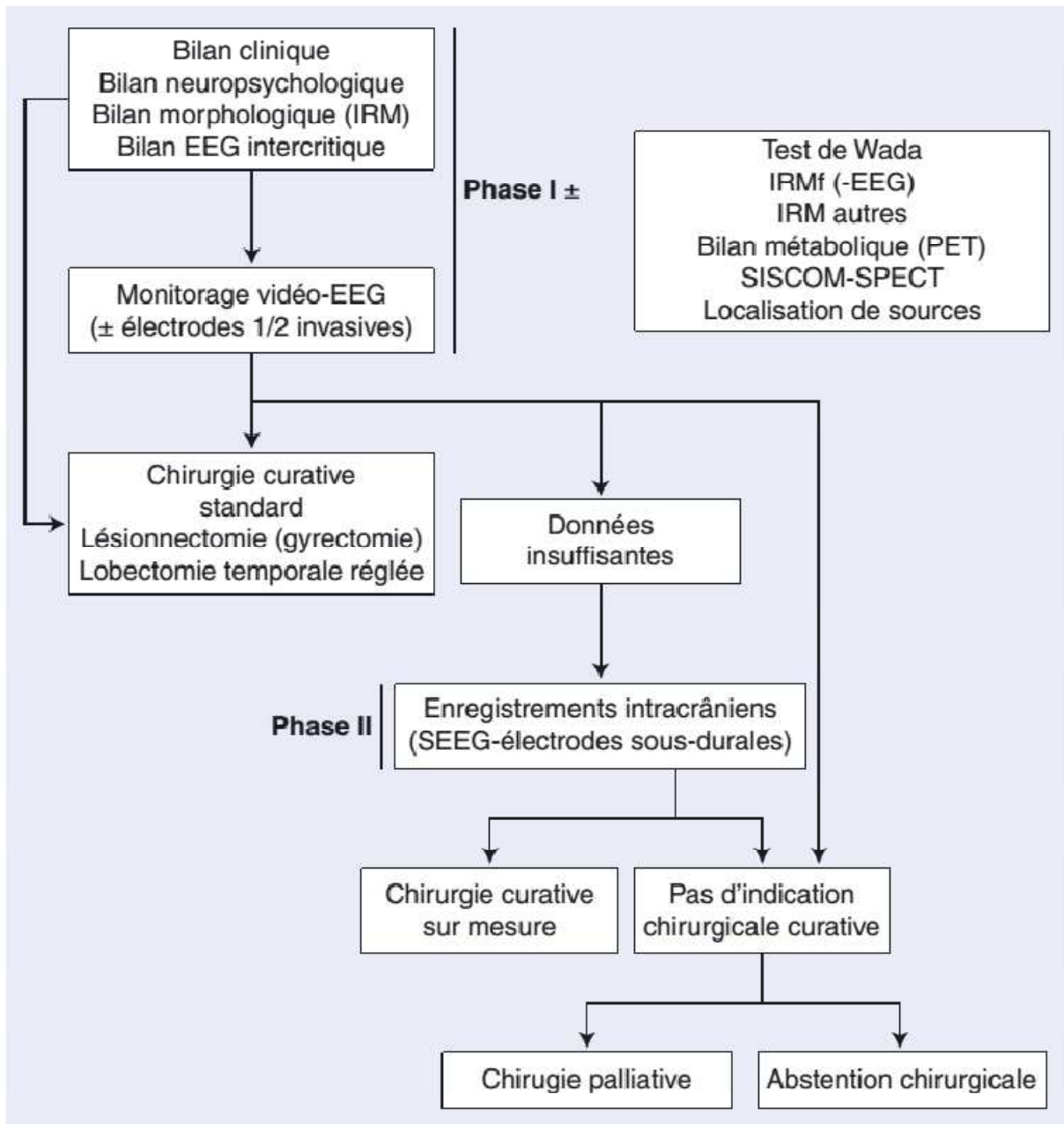


Figure 16 : Arbre décisionnel du bilan pré-chirurgical de l'épilepsie pharmacorésistante [74] .

a- Chirurgie à visée curative

i) Exérèse lésionnelle [75]

Le choix de ne faire qu'une simple exérèse lésionnelle ou principalement, une gyrectomie ne saurait répondre à une attitude systématique. La grande variabilité des rapports qui existent entre zone épileptogène et lésion justifie que l'approche diagnostique et thérapeutique reste discutée à chaque cas, et en fonction d'un faisceau d'arguments cliniques, électro physiologiques et anatomiques.

ii) Amygdalohippocampectomie

L'amygdalohippocampectomie sélective, a été développée par Wieser et Yasargil [76], Cette approche ne convient que pour les cas d'épilepsie temporale. Dans ce cas, il a été démontré que les crises n'impliquent que le noyau amygdalien, l'hippocampe et le gyrus parahippocampique, et dans un premier temps aucune lésion n'a été trouvée dans le cortex temporal[76].

Cette intervention est une résection limitée aux structures mésio-temporales, par une voie microchirurgicale trans-sylvienne ou trans-corticale , cette dernière est réalisée à l'aide d'un système de guidage per opératoire (figure18) avec une IRM avec des marqueurs juste avant l'opération , ce protocole est réalisé sous anesthésie générale avec intubation endotrachéale .

Elle a l'avantage d'être plus respectueuse des structures temporales fonctionnelles, mais ses risques en particulier vasculaires sont plus élevés.

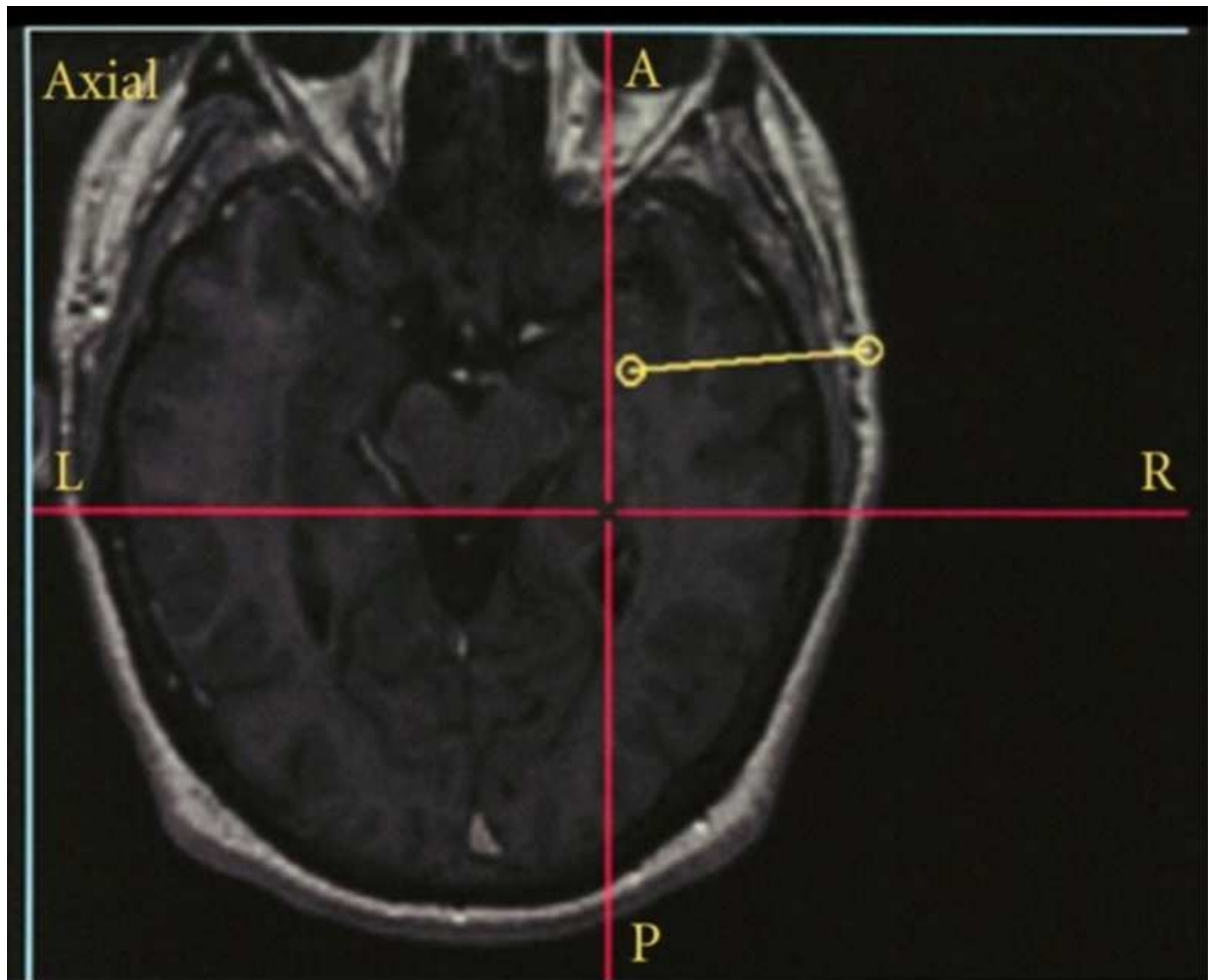


Figure 17 : neuro-navigation peropératoire montrant le point d'entrée (cercle latéral ouvert) la trajectoire (ligne jaune) et la cible (cercle ouvert médial) [77]

iii) La lobectomie temporale

La lobectomie temporale est le type de chirurgie le plus courant pour les personnes souffrant d'épilepsie du lobe temporel. mais la plus utilisée de ces interventions est la « lobectomie temporelle antérieure » [78].

Les limites de l'exérèse varient cependant en fonction de critères qui semblent plus liés aux habitudes qu'à de réelles nécessités, en tout cas épileptologiques. Ainsi, la résection de l'hippocampe peut être ou non maximale, et le gyrus temporel supérieur peut être inclus ou non dans la résection.

Ce type d'intervention s'avère pratiquement efficace à la condition qu'elle ait été guidée par la clinique critique, en plus des données de l'EEG aient pu sans ambiguïté latéraliser et localiser l'origine des crises .

une lobectomie temporelle entraîne une réduction significative ou un contrôle complet des crises . cependant, la mémoire et le langage peuvent être affectés si cette procédure est effectuée sur l'hémisphère dominant [79].

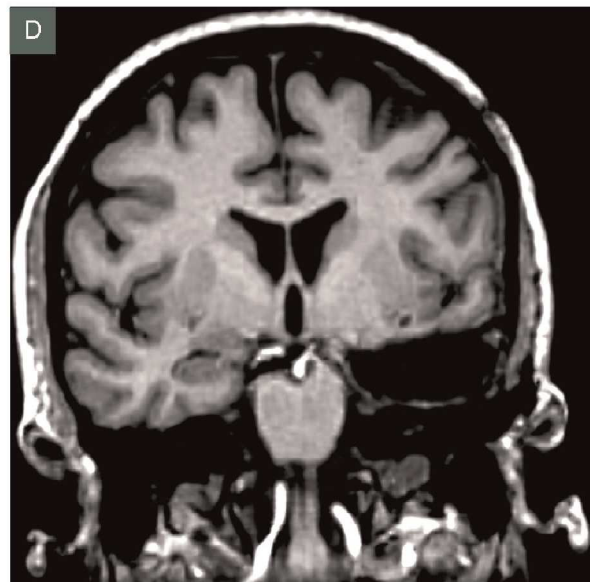
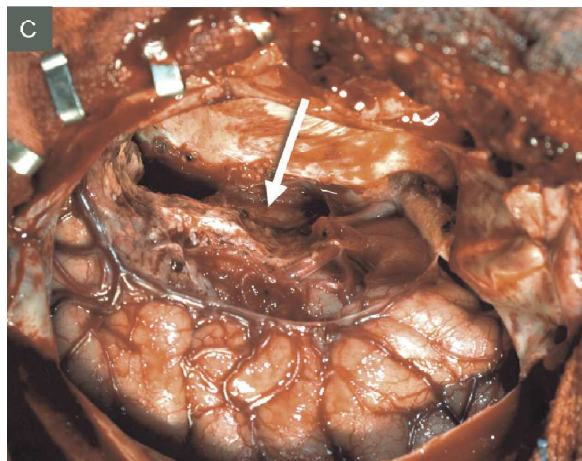
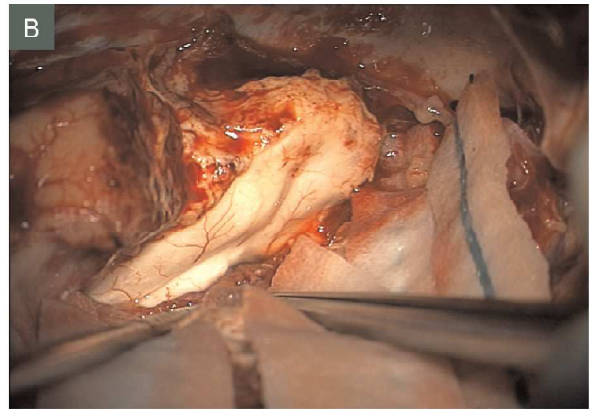
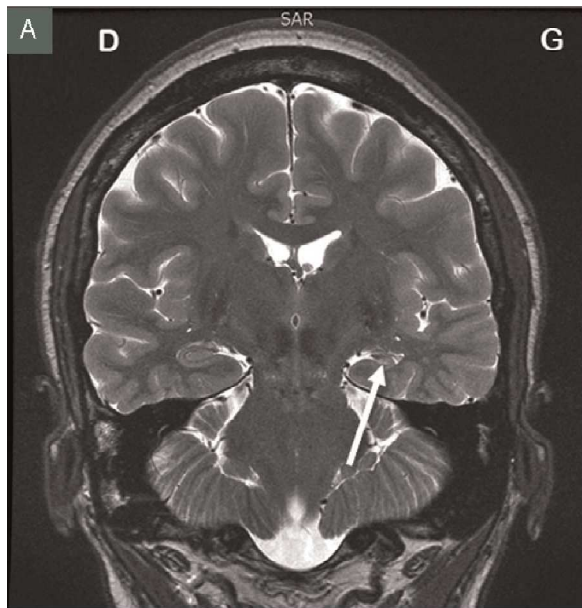


Figure 18 : Épilepsie méso-temporale gauche. A. IRM préopératoire (séquence coronale pondérée T2) : atrophie marquée de la corne d'Ammon gauche (flèche). B. Image opératoire : la corne d'Ammon atrophique est exposée pour sa résection. C. Image opératoire : aspect de la cavité opératoire en fin de résection : on identifie le tronc cérébral (flèche) et les gros vaisseaux de la base du crâne. D. IRM postopératoire (séquence coronale pondérée T1) : la cavité de résection est bien visible.[80]

iv) Hémisphérotomies et hémisphérectomies

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

Une telle intervention suppose [81]:

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

Les complications de l'intervention : saignements per-opératoires, en particulier hémosidérose à long terme, qui est le résultat de saignements répétés dans le grand espace mort laissé en place après résection hémisphérique [81].

v) La radiochirurgie [82]

La radiochirurgie est une méthode d'irradiation précise, réalisée en conditions stéréotaxiques, mono-fractionnée (dose unique), utilisant le principe de convergence de minifaisceaux de rayonnement g, produits par le cobalt (g-knife) ou un accélérateur linéaire (Linac, Cyberknife).

Elle permet la destruction par radionécrose progressive d'un volume-cible de conformation simple ou complexe et de volume limité, sans ouverture crânienne, et précisément établi par une dosimétrie spatiale guidée par l'imagerie, sans exposition radique significative des structures de voisinage. Initialement

destinée au traitement de tumeurs et de malformations artério-veineuses cérébrales, elle est, depuis les années 1990, offerte dans le traitement de certaines pathologies fonctionnelles [82]

Dans le domaine de l'épilepsie, ses indications actuelles concernent les épilepsies méso-temporales chez des patients non candidats à une chirurgie de résection, ainsi que chez les patients porteurs d'un hamartome hypothalamique. La radiochirurgie représente une alternative intéressante à la chirurgie de résection chez des patients bien sélectionnés. Les résultats rapportés dans l'épilepsie méso-temporale sont dans l'ensemble un peu moins favorables que ceux des techniques de résections [82], mais le risque mnésique serait moindre que celui d'une intervention classique.

La disparition des crises est différée de plusieurs mois, une exacerbation transitoire peut également être observée en postopératoire [82].

vi) Thermocoagulation

L'idée consiste en l'utilisation de la stéréo-EEG, outil diagnostique, comme un outil potentiellement thérapeutique avant ablation des électrodes. Une à plusieurs lésions sont effectuées au niveau de la zone épileptogène au moyen de thermocoagulations par radiofréquence. Son avantage réside en son innocuité et en la possibilité ultérieure de réaliser une intervention conventionnelle. Il s'agit néanmoins d'une méthode palliative dont il ne faut pas attendre la suppression des crises, mais seulement une amélioration significative de leur fréquence, obtenue dans la moitié des cas [83].

Elle peut présenter un intérêt chez les patients pour qui une chirurgie classique s'avérerait risquée, notamment ceux souffrant d'une malformation du développement cortical [83].

La méthode a été plus récemment étendue aux épilepsies réfractaires associées à un hamartome hypothalamique : dans cette indication, la thermocoagulation de l'hamartome donnerait d'excellents résultats avec une disparition de tous les types de crises dans 76 % des cas [84].

vii) Transsections sous-piales multiples

Les transsections sous-piales multiples, décrites par Morrell et Whistler [85] dans les années 1980, consistent en une série d'incisions corticales parallèles visant à interrompre les connexions horizontales intra-corticales situées dans la couche V du cortex sur la surface correspondant à la zone épileptogène [86]. Elles ont été proposées lorsque la zone épileptogène est située en région fonctionnelle, et dans certains syndromes épileptiques comme le syndrome de Landau-Kleffner, seules ou en complément d'une résection corticale. Leurs indications et leur pratique sont aujourd'hui très limitées.

b) Traitement chirurgical à visée palliative

La majorité des épileptiques souffrant d'une forme intraitable ne relève pas d'une prise en charge chirurgicale curative, soit en raison de contraintes anatomiques fonctionnelles, soit du fait de la localisation bilatérale ou multifocale des crises, soit parce qu'il n'est pas possible de définir précisément l'origine des accès.

En outre, environ d'un 1/3 des patients opérés, et bien davantage dans les épilepsies extratemporales, conservent des crises après chirurgie. On comprend dès lors que des opérations à visée palliative puissent être proposées dans le but de tenter d'améliorer la qualité de vie de ces patients. Schématiquement, il s'agit soit d'empêcher la bilatéralisation des crises : commissurotomie interhémisphérique, soit de moduler l'excitabilité corticale : neurostimulation.

i) La callosotomie

La callosotomie est la plus ancienne des techniques de déconnexion inter-hémisphérique, et consiste en une section des deux tiers antérieurs du corps calleux. Elle est pratiquement abandonnée aujourd'hui en raison de ses résultats modestes et du partage de ses indications avec les techniques actuelles de neuromodulation. Toutefois, certaines cortectomies frontales associent une callosotomie partielle lorsqu'il existe une propagation rapide des décharges critiques au lobe frontal controlatéral [86]

Cela montre qu'il ne faut jamais avoir recours à la callosotomie qu'après échec d'autres moyens palliatifs, à savoir la stimulation du nerf vague (SNV) .

D'une façon générale cependant, les callosotomies pourraient être efficaces surtout sur les crises avec brutale dissolution du tonus ou avec brusque projection par contracture massive de la musculature axiale, les indications privilégiées étant représentées par les cas intégrant dans le cadre d'une hémiplégie cérébrale infantile et/ou lorsqu'il existe des anomalies EEG unilatérales ou à nette prédominance unilatérale.

L'effet de la callosotomie pourrait donc être principalement lié à la réduction de la propagation des décharges à l'hémisphère controlatéral à partir d'une zone épileptogène unilatérale.

ii) La neurostimulation

De nature palliative, les techniques de neuromodulation ont pour principe la réduction de l'excitabilité corticale, soit par modulation (activation/inhibition) des structures sous-corticales (thalamus, ganglions de la base) qui assurent elles-mêmes un contrôle de l'activité corticale, soit par stimulation corticale directe des structures épileptogènes.

À ce jour, la stimulation vagale est la seule de ces méthodes approuvée aux États-Unis et en Europe pour l'épilepsie. Les autres techniques de stimulation devant être encore considérées comme expérimentales, bien que plusieurs études contrôlées soient en cours.

Dans ce travail, on s'intéresse à la stimulation du nerf vague et sa place dans les épilepsies pharmacorésistantes .

La stimulation du nerf vague (SNV) a été proposée dès 1988 comme alternative thérapeutique, adjuvant des médicaments, pour des épileptiques souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante, refusés pour une chirurgie corticale soit du fait du risque fonctionnel qui peut se faire par cette dernière, soit du fait du caractère non focal de leur épilepsie [87].

Les différentes études concernant la SNV montrent que celle-ci diminue les crises d'épilepsie, en terme de fréquence et d'intensité, dans la moitié des cas d'épilepsies réfractaires.

➤ **Stimulation du nerf vague**

○ **Relation entre traitement des crises et stimulation vagale**

Le mode d'action antiépileptique de la SNV reste globalement inconnu. Cependant, il existe des arguments anatomiques, physiologiques et théoriques pour postuler un effet antiépileptique de la stimulation vagale .

Le pneumogastrique est anatomiquement et fonctionnellement branché avec certaines structures dont on connaît les capacités à générer des décharges critiques telles l'amygdale, l'hippocampe et le cortex insulaire [88].

Les nombreuses études chez l'animal et les données recueillies chez l'homme ont permis de mettre en évidence certains effets de la SNV sur l'activité cérébrale :

- Inhibition du noyau du tractus solitaire , prévention des crises et de l'effet kindling quelque soit le modèle animal [89],
- Désynchronisation ou synchronisation de l'EEG [90]
- Modification de l'activité synaptique dans le thalamus (études PET, SPECT, IRM f chez l'homme) .

Cependant, la plupart des études neurophysiologiques réalisées chez l'homme, ne révèle aucun changement électrique de l'EEG ni des potentiels évoqués visuels, auditifs ou cognitifs après SNV [91]

Par ailleurs, la VNS therapy chronique induirait dans le liquide céphalo-rachidien une diminution de la concentration des neuromédiateurs excitateurs et une augmentation de celle des neuromédiateurs inhibiteurs .

Seul le X gauche est stimulé, les études chez le chien ayant démontré un effet bradycardisant plus marqué du X droit [92] probablement en raison de son effet inhibiteur sur le tonus sympathique et de son plus grand contingent cardiovasculaire.

En raison de son effet inhibiteur sur le tonus sympathique [93] et de son plus grand contingent cardiovasculaire.

○ **les étapes chirurgicales**

Le dispositif de SNV (Cyberonics*, Houston* ,TX) [94] comprend :

- deux électrodes bipolaires hélicoïdales en platineiridium ayant un diamètre de 3mm de diamètre intérieur fixées sur un support en silicone élastomère
- une hélice proximale de fixation.
- un générateur d'impulsions , celui-ci se présente sous forme d'un boîtier arrondi en titane de 52 mm de diamètre et de 6,9mmd'épaisseur, pesant 25 g. [94] . Le générateur (modèles 102 et 102R) est une pile au monofluorure de carbonate de lithium. Il contient :

- ✓ des circuits de commande permettant, également, de stocker les données,
- ✓ une antenne interne pour transmettre et recevoir les données de la télémétrie
- ✓ un commutateur pour passer à la commande par aimant.

Toutes trois sont branchées sur un câble coaxial en silicone d'une longueur de 43 cm .

Cinq paramètres peuvent être modifiés par télécommande :

- l'intensité de courant de stimulation (en milliampère),
- la durée d'impulsion, la fréquence,
- le temps *on*
- le temps *off*.
- Une stimulation supplémentaire peut être déclenchée à la demande ou le dispositif peut être arrêté par le patient ou son entourage à l'aide d'un aimant bracelet fourni avec le dispositif.

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale, le patient installé en décubitus dorsal, le cou en légère extension, la tête tournée de 45° vers la droite, l'épaule gauche en abduction de 90° avec le bras en supination.

Avant l'implantation, le générateur d'impulsions est interrogé dans sa capsule stérile avec la télécommande raccordée à un micro-ordinateur utilisant un logiciel NCP (NeuroCybernetic Prothesis) [98]

Après confirmation de la communication avec le générateur, le code patient est entré dans sa mémoire.

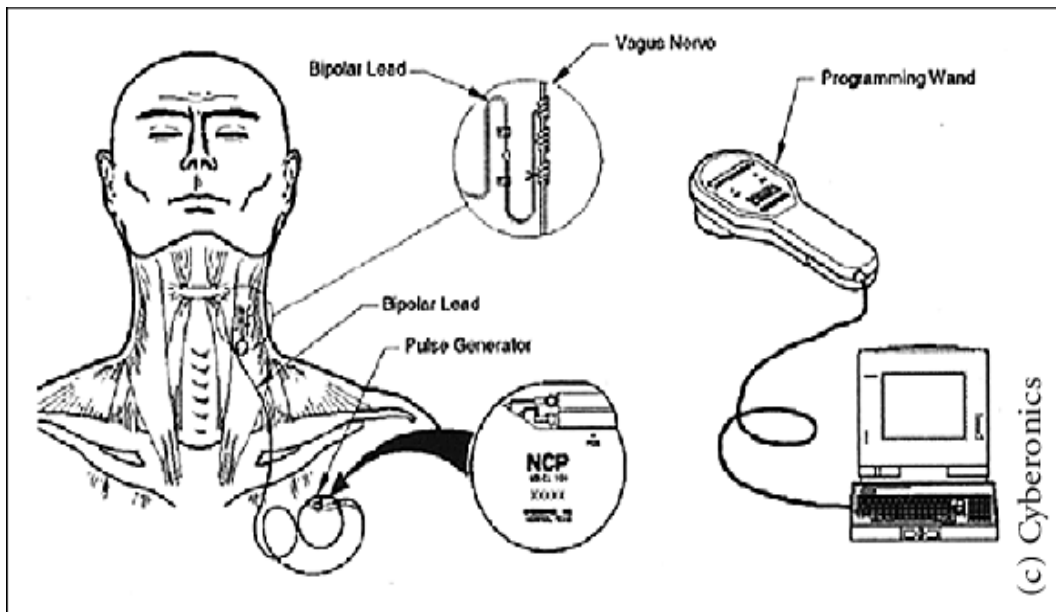


Figure 19 : système de stimulation du nerf vague [95]

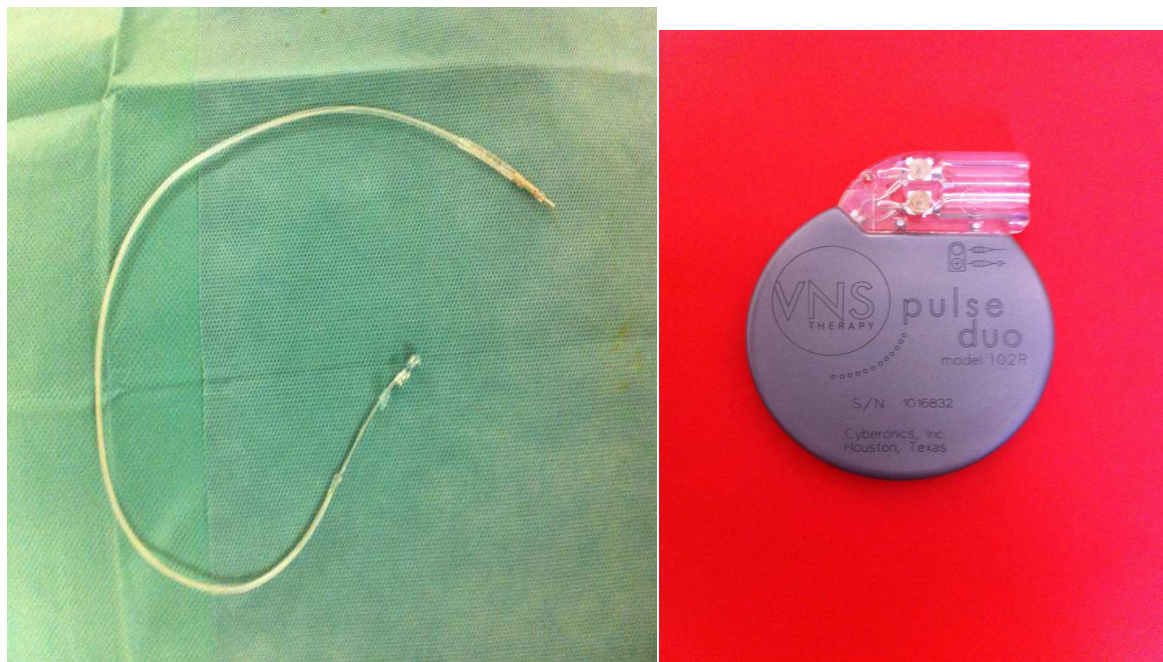
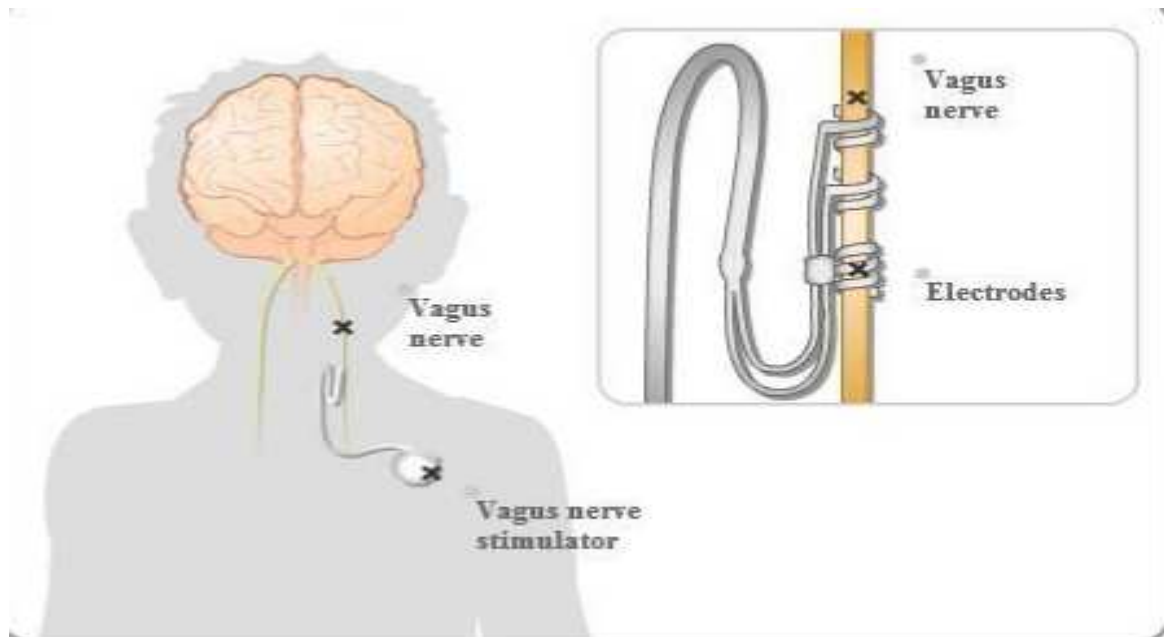


Figure 20 : - Représentation par transparence du dispositif implanté avec les électrodes et une boucle du câble au niveau cervical et le générateur d'impulsions en position sous-claviculaire.
 - Schéma des deux électrodes hélicoïdes et l'hélice d'amarrage enroulés autour du segment cervical du nerf vague gauche [95]

▪ **Le premier temps opératoire** consiste à préparer une poche sous-cutanée pour accueillir le boîtier du générateur dans la région sous-claviculaire gauche.

- Une incision de 4 cm de longueur est pratiquée sur la ligne axillaire antérieure. Le tissu adipeux sous-cutané est disséqué jusqu'à l'aponévrose pectoral,
- puis la dissection est poursuivie dans une direction supéromédiale sous-claviculaire.

Une alternative plus commode sur le plan technique consiste à pratiquer une incision horizontale au-dessous du tiers moyen de la clavicule gauche. L'aspect cosmétique de cette cicatrice est moins satisfaisant, mais elle a l'avantage d'être nettement moins douloureuse en postopératoire immédiat puisqu'elle n'est pas mobilisée lors des mouvements du bras[98].

Chez les patients très maigres, et afin de prévenir la survenue d'une érosion cutanée en regard des bords du boîtier, il peut être préférable de préparer une loge plus profonde située entre l'aponévrose pectorale et le muscle [96]

▪ **Le deuxième temps opératoire** est celui de l'abord du paquet vasculo-nerveux et du dièdre jugulo-carotidien antérieur dans lequel se trouve le nerf pneumogastrique sur lequel seront fixées les électrodes. L'incision cutanée est réalisée sur le bord antérieur du muscle sterno-cléïdo-mastoïdien, à mi-distance entre l'incisure jugulaire et le sommet de l'apophyse mastoïdienne, c'est-à-dire approximativement en regard de l'espace intervertébral C5-C6 ou crico-thyroïdien [98]

Deux options sont possibles :

- une incision verticale de 5–6 cm de longueur suivant le bord antérieur du muscle sterno-cléïdo-mastoïdien ;

- une incision transversale de 4 à 5cm réalisée dans un pli cutané en regard du point de centrage décrit ci-dessus, donnant un meilleur résultat cosmétique. Quelle que soit l'incision, le muscle peaucier est ensuite exposé puis sectionné. À noter qu'il a été proposé, chez l'enfant, d'implanter l'ensemble du dispositif à travers la seule incision cervicale [98]

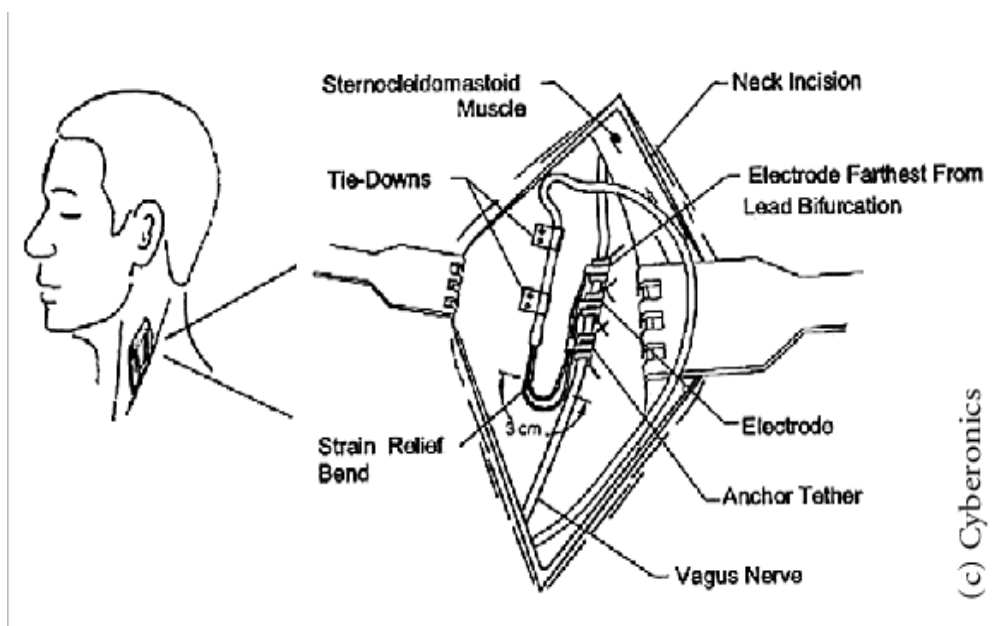


Figure 21 : -emplacement des incisions

-incision antérieure du muscle sterno-cleido-mastoidien et implantation de l'électrode bipolaire [95]

- **Le troisième temps** consiste à dégager le paquet vasculaire contenant le segment distal de l'artère carotide primitive et la veine jugulaire interne. Il est, parfois, nécessaire de ligaturer et sectionner la veine faciale près de sa jonction avec la veine jugulaire interne. À la différence de la chirurgie de la bifurcation carotidienne, les nerfs facial et hypoglosse ne sont pas exposés par cette voie plus bas située. La première structure rencontrée lors de cette dissection est la veine jugulaire interne. À ce stade de l'intervention, l'utilisation d'une magnification optique (loupe ou un microscope) est préconisée par certains chirurgiens [98].

La dissection se poursuit prudemment en suivant la paroi médiale de la jugulaire. Avant d'arriver sur l'angle dièdre jugulo-carotidien, une branche cervicale du nerf vague à destination cardiaque peut apparaître. Elle ne doit pas être prise pour le tronc du X, beaucoup plus large [98].

Une fois l'artère carotide gauche isolée, il faut identifier le tronc du nerf qui est niché dans l'espace situé entre la veine jugulaire en dehors et l'artère en dedans. Il faut éviter de disséquer la face médiale de la carotide afin de ne pas léser le plexus sympathique ascendant (risque de syndrome de Claude Bernard Horner) ni de trop approcher le nerf laryngé récurrent (risque de dysphonie transitoire ou permanente) [97].

Le tronc du nerf vague qui apparaît tel un cordon blanc, doit être libéré de la gaine conjonctive qui englobe le paquet vasculo-nerveux cervical, sur une longueur d'au moins 3 cm [98].

Pendant cette dissection, le nerf est tenu uniquement par son épinèvre, respectant les *vasa nervorum*. Le segment isolé du nerf est alors soulevé par un ou deux laques facilitant la pose des électrodes.

Avant de placer celles-ci, il faut glisser le câble des électrodes entre les deux incisions cervicale et thoracique. Cela est réalisé à l'aide d'un tunnélisateur fourni par le fabricant. Il permet de passer le câble du haut vers le bas dans le plan sous-cutané. Les électrodes sont alors positionnées en regard du nerf [98].

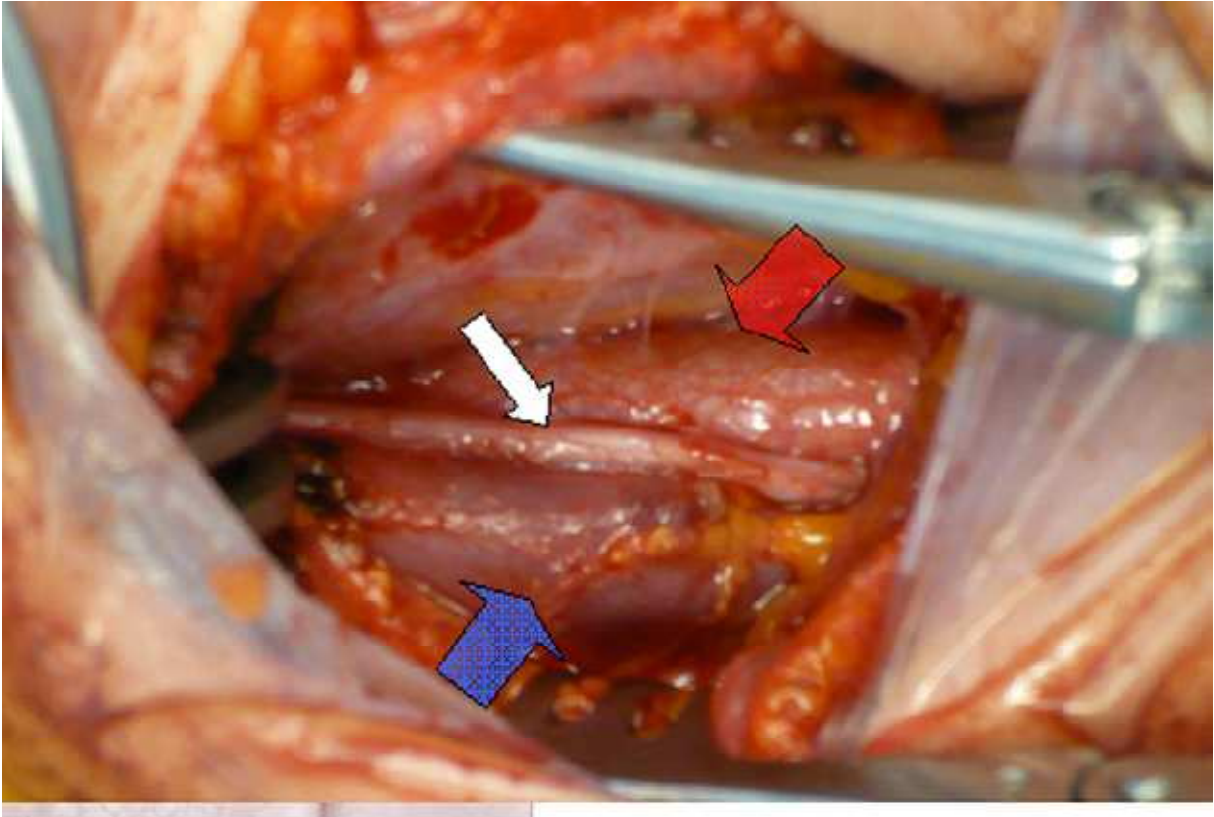


Figure 22 : Mise en évidence du nerf vague (flèche blanche) entre la veine jugulaire interne latéralement (flèche bleue) et l'artère carotidienne primitive médialement (flèche rouge) [98]

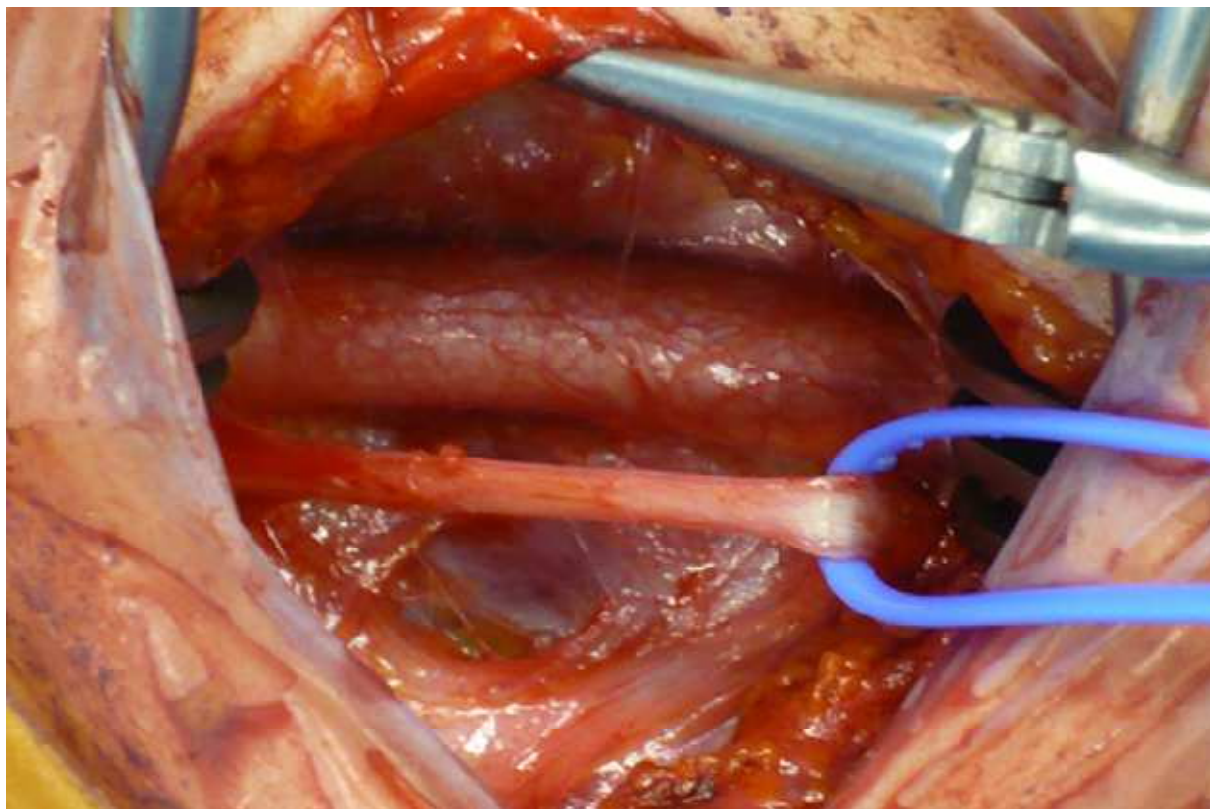


Figure 23 : Nerf vague libéré sur 3 cm et doucement soulevé par une laque en préparation du placement des électrodes [98]

▪ **Le quatrième temps opératoire** est celui de la fixation des électrodes sur le nerf pneumogastrique. Les deux électrodes et le dispositif d'ancrage, tous les trois de forme hélicoïdale, sont ensuite enroulés l'un après l'autre autour du nerf. Il faut, habituellement, par placer l'hélice d'ancrage située en position proximale. Des petits fils fixés aux extrémités de chacune de trois hélices facilitent leur déploiement et leur placement.

Deux variantes d'électrodes sont disponibles :

- le modèle 302-20 ayant un diamètre interne de 2mm
- le modèle 302-30 avec un diamètre interne de 3 mm.

Il est conseillé d'avoir les deux modèles en salle lors de l'implantation pour pouvoir choisir celui qui semble le plus adapté au diamètre du tronc du X.

Afin d'éviter toute traction sur le vague lors des mouvements d'extension ou rotation du cou, il est nécessaire de former une boucle avec la partie cervicale du câble, puis de la fixer par un ou deux points sur l'aponévrose adjacente à l'aide de petites pinces en silicone fournies avec le matériel implantable[98].

La broche connectrice du câble est, alors, insérée dans la prise femelle du générateur et un test (*lead test*) qui vise à évaluer l'impédance de l'interface électrode/nerf est réalisé à l'aide de la télécommande. Pendant ce test, 1mA de courant est induit durant une minute à une fréquence de 20 Hz (impulsions de 500 microsecondes). Il convient alors de prévenir l'anesthésiste pour qu'il surveille la fréquence cardiaque, car les très rares cas d'asystolie en relation avec la stimulation du nerf vague (neuf sur 17000 procédures) sont survenus sous anesthésie générale pendant ce test [99]. Si l'impédance s'affiche « haute », il faut alors vérifier le bon positionnement des électrodes et l'ensemble des connexions.

Si malgré ces manoeuvres l'impédance reste élevée, il faut contrôler le générateur (« pré-implant test »). En cas d'échec des contrôles, il faut changer le générateur voire les électrodes.

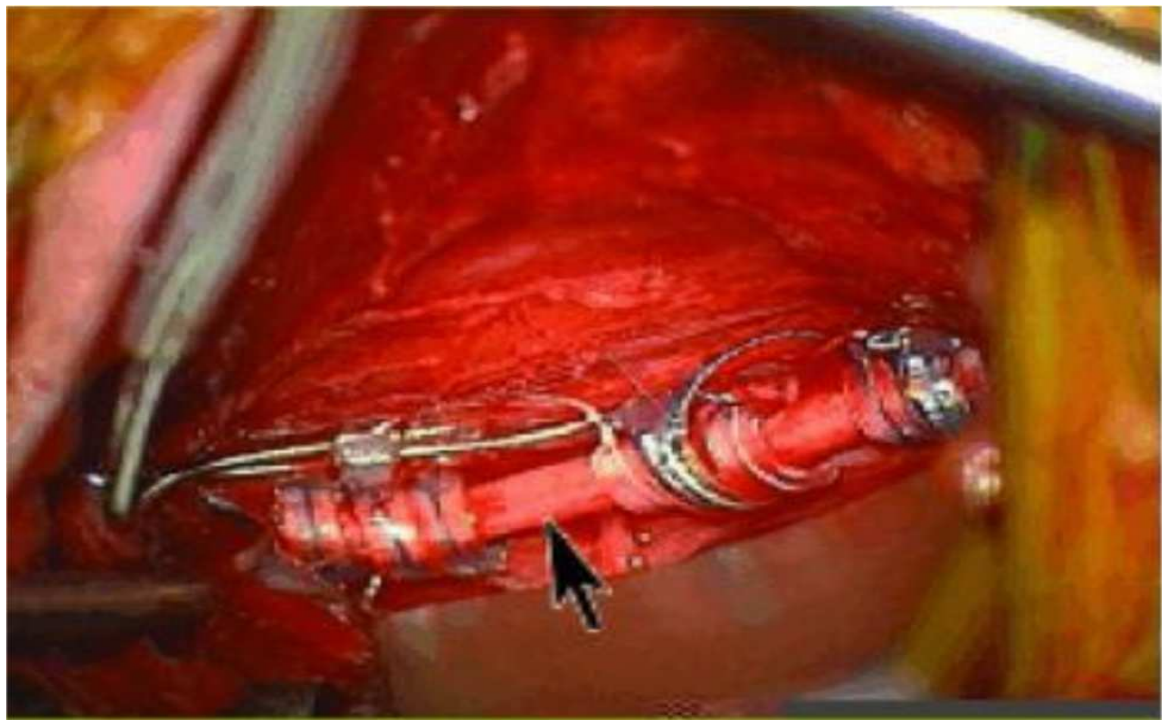
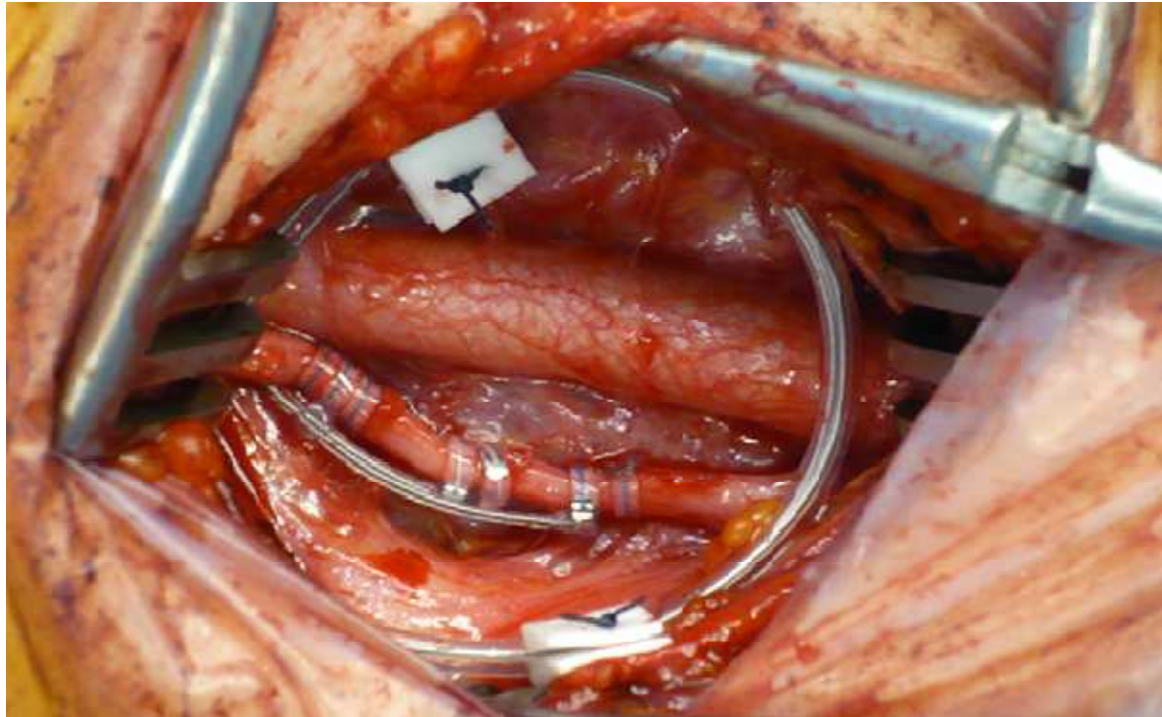


Figure 24 : Les deux électrodes et l'hélice stabilisatrice enroulées autour du nerf vague. Le câble fait une boucle de relaxation maintenue par deux dispositifs en silicone blanc suturés aux parois [98]

- **Le dernier temps opératoire** consiste à placer le générateur dans la poche sous-cutanée dans laquelle il est fixé par un point de suture non résorbable, puis fermer les deux incisions plan par plan, sans drainage.

La durée de l'intervention est de l'ordre de 90 mn le geste est généralement réalisé lors d'une hospitalisation courte, de trois à cinq jours [98]

- **L'étape du paramétrage**, les paramètres standard sont les suivants : intensité de 0,75 à 2 mA, fréquence de 30 Hz, largeur du signal 250 à 500_μs, 30 secondes de stimulation, cinq minutes de non stimulation. Au bout d'un mois, l'intensité doit être d'au moins 1 mA. Après six mois de stimulation standard et en l'absence de résultats satisfaisants sur la fréquence des crises, les durées de stimulation et de non stimulation pourront être réduites [98]



Figure 25 : connexion de l'électrodes au générateur et positionnement de la tête de programmation dans une house pour le test d'impédance [100]

suivi post-opératoire

Le générateur est généralement activé 2 semaines après l'implantation. Le médecin programmera les paramètres du générateur . Après chaque visite, il vérifiera le système VNS therapy . Il s'assurera que cela fonctionne bien et vous apporte un effet de traitement confortable.

Le rythme des consultations est au moins une fois tous les 6 mois. Il vérifiera le système de VNS therapy pour s'assurer qu'il fonctionne de manière sûre et efficace. Les patients continuent à prendre des antiépileptiques régulièrement pendant au moins trois mois après l'opération. Plus tard, le médecin voudra peut-être essayer de changer le médicament.

Le générateur comporte plusieurs paramètres , est réglé pour deux types (modes) de stimulation : mode Normal et mode Aimant :

- Le mode normal de stimulation fait alterner automatiquement des phases d'activation et de repos (par exemple 30 secondes d'activation et 5 minutes de repos). Le générateur fonctionne dans ce mode la plupart du temps.
- Le mode aimant permet d'obtenir une stimulation unique et sur demande. La stimulation sur demande signifie que vous contrôlez quand elle commence en utilisant l'aimant. Le mode aimant peut servir à démarrer un cycle unique de stimulation et à contrôler la batterie.

Pendant la période postopératoire, la survenue d'effets indésirables peut être constatées : (voir tableau)

- Comme toute intervention chirurgicale l'infection peut survenir
- voix enrouée , toux, dyspnée, paresthésie, et maux de tête

- La stimulation devient douloureuse ou irrégulière.
- La stimulation cause une sensation d'étranglement, des difficultés à respirer ou à déglutir,
- un changement de la fréquence cardiaque.
- Troubles de conscience .
- la stimulation du générateur est peut-être incorrecte ou que la batterie du système est épuisée (les stimulations ont cessé).
- La sensation que vous avez habituellement au cours de la stimulation devient plus forte ou plus faible.
- La fréquence, l'intensité ou la durée des crises a augmenté
- la déconnection de l'électrode du générateur d'impulsions un an après l'implantation chez un patient
- la rupture du câble de raccordement au niveau cervical, vraisemblablement d'origine traumatique, deux ans après l'intervention, chez un autre patient.

études effets indésirables	Ben- Menachem 1994(114 patients suivi à 3 mois [101]	De Giorgio 2000 (195 patients suivi à 3 mois[102]	De Giorgio 2000 (195 patients suivi à 1 an[102]	Hallbook et al 2005 (15 patients) [103]	Majoie et al 2005 (19 patients) [104]	Koslov et al 2009(30 patients suivi de 1-10ans) [105]	You et al2007(28 enfants suivi de 1 -6,5 an) [106]
Enrouement	37	62	55	4	7	6	7
toux	7	21	15	4	4	NR	NR
paresthésie	6	25	15	1	NR	NR	NR
Douleur	6	17	13	1	2	NR	NR
dyspnée	6	16	16	1	NR	NR	2
cephalées	2	20	10	NR	NR	NR	NR
pharyngite	NR	9	5	NR	NR	NR	NR
Infection	NR	4	6	NR	NR	1	2

Le générateur sous-cutané a une durée de vie de l'ordre de 5 à 10 ans. Il peut être facilement remplacé, éventuellement sous anesthésie locale. Il faut bien entendu réaliser la dissection avec soin, pour ne pas endommager le câble de l'électrode. Pour cette raison, il est d'ailleurs recommandé de toujours placer les boucles éventuelles à la face profonde du générateur

○ **Evolution**

La SNV est devenue de plus en plus une méthode de référence pour les épilepsies réfractaires. Plusieurs études ont montré une évolution favorable postopératoire à moyen et à long terme.

Dans la pratique courante, pour évaluer l'efficacité du traitement, on se basant sur :

- diminution de la fréquence, l'intensité et de la durée des crises
- diminution des médicaments antiépileptiques
- mémoire plus efficiente
- humeur améliorée
- amélioration de la qualité de vie
- soulagement spectaculaire

Les patients sont considérés répondeurs à la SNV lorsque la fréquence des crises comitiales diminue d'au moins 50 % .

Etudes	Constat post-implantation
Hallbook et al 2005 (15 patients suivi 9 mois) [103]	<p>-diminution de crises supérieure à 50% (n=6)</p> <p>- 1 patient libre de crises</p>
Roux et al 2008 (40patients sur 70 implantés suivi 24 mois minimum) [98]	<p>-à un an, 38% étaient répondeurs, à deux ans, 45% étaient répondeurs et 52% ressentait une amélioration marquée par une diminution du nombre, de l'intensité et de la durée des crises, une reprise plus rapide de la conscience et un sentiment de mieux être .</p> <p>-quatre patients sur six sont répondeurs à dix ans sans phénomène d'échappement ;</p> <p>-un patient présentant une épilepsie bifrontale non répondeur est décédé suite à une crise pendant son sommeil .</p> <p>-cinq patients sur 11 ayant subi une chirurgie préalable sont répondeurs .</p> <p>-il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité en fonction de l'étiologie ni la localisation du foyer épileptogène. En revanche, le taux de répondeurs est plus élevé dans le groupe de patients avec épilepsie symptomatique 58 % que dans le groupe avec épilepsie cryptogénique 38 %.</p>
W.O Totum , 2009 (nombre du patient 86) [107]	<p>-22% arrêt des crises</p> <p>-31% diminution des crises</p>
Anna.S ; 2020 (nombre de patient 114	-59% diminution des crises

dont 46 pris pour l'étude) [108]	-35% arrêt des crises -46% on diminue le traitement
Mallereau.C ; 2020 (nombre de patient 22) [109]	-40% des cas : diminution d'environ 50% des crises en 3 ans -70% amélioration de la qualité de vie
Majoie et al 2005 (19 patients) [104]	- diminution de crises supérieure à 50% (n=5) - 1 patient libre de crises
Koslov et al 2009(30 patients suivi de 1-10ans) [105]	- Réduction des crises >50% : n=19 (63%) - Réduction des crises >75% : n= 8 (27%) - Absence de réduction des crises : n=3 (10%) - 1 patient (3%) libre de crises
You et al 2007(28 enfants suivi de 1 - 6,5 an) [106]	- Réduction des crises >50% : n=15 (54%) - Réduction des crises >75% : n=9 (32%)

○ **Autres applications cliniques de la SNV**

En plus de son efficacité prouvée et de son utilisation dans le traitement de l'épilepsie réfractaire, le SNV peut également avoir un potentiel thérapeutique pour d'autres pathologies.

En effet, certaines études ont suggéré que la SNV puisse jouer un rôle dans :

- ✓ la dépression
- ✓ la modulation de la douleur [110]
- ✓ améliorer les fonctions cognitives des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer [111]
- ✓ le traitement des migraines [112]
- ✓ l'obésité [113]
- ✓ l'anxiété résistante [114]

RESUME

Titre : La place de la stimulation du nerf vague (SNV) dans les épilepsies pharmaco-résistantes (Revue de la littérature))

Directeur thèse : Gazzaz M

Auteur : Bahi Achraf

Mots Clés : Stimulation –nerf vague- épilepsie-pharmacorésistance

L'épilepsie est « une atteinte cérébrale caractérisée par une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques, et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cet état. *La pharmaco-résistance* est définie comme la persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'une médication antiépileptique à priori correctement prescrite, chez un patient compliant »

Les médicaments antiépileptiques contrôlent les crises chez 70% des malades. Les autres feront l'objet d'un bilan pré-chirurgical pour rechercher une origine focale. Ils bénéficieront d'une chirurgie de résection du foyer épileptique ou d'un traitement palliatif comme la stimulation du nerf vague. La SNV est indiquée chez les patients souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante, refusés pour une chirurgie corticale du fait du risque fonctionnel imminent, ou du caractère non focal de leur épilepsie. Elle consiste en l'implantation d'un générateur de type stimulateur, sous la peau, dans la poitrine gauche. Elle consiste en la stimulation électrique légère du nerf vague en lui envoyant des impulsions électriques à intervalles réguliers, 24 heures sur 24

Les différentes études concernant la SNV montrent que celle-ci diminue les crises d'épilepsie, en terme de fréquence et d'intensité, dans la moitié des cas. Elle améliore la qualité de vie du patient. En plus de son efficacité prouvée et de son utilisation dans le traitement de l'épilepsie réfractaire, il est possible que la SNV possède également un potentiel thérapeutique pour d'autres affections. En effet, la SNV a aussi un rôle dans la dépression, la modulation de la douleur, l'amélioration des fonctions cognitives chez les atteints de l'Alzheimer, le traitement de la migraine, l'obésité et l'anxiété résistante

ABSTRACT

Title: The role of vagus nerve stimulation (VNS) in drug-resistant epilepsy

(Literature review)

Director : Gazzaz M

Othor: Bahi Achraf

Key words: Stimulation -vagus nerve- epilepsy - drug resistance

Epilepsy is "a brain disorder characterized by a persistent predisposition to the production of epileptic seizures, and by the neurobiological, cognitive, psychological and social consequences of this condition. Pharmaco-resistance is defined as the persistence of seizures of a definite epileptic nature, sufficiently frequent and/or deleterious, in spite of the regular use, for at least two years, of a correctly prescribed anti-epileptic medication, in a compliant patient".

Anti-epileptic drugs control seizures in 70% of patients. The others will be the subject of a pre-surgical check-up to search for a focal origin. They will benefit from surgery to resect the epileptic focus or palliative treatment such as vagus nerve stimulation. SNV is indicated in patients with drug-resistant epilepsy who have been refused cortical surgery because of the imminent functional risk, or the non-focal nature of their epilepsy. It consists of the implantation of a stimulator-type generator, under the skin, in the left chest. It consists of light electrical stimulation of the vagus nerve by sending electrical impulses at regular intervals, 24 hours a day.

The various studies concerning SNV show that it reduces epileptic seizures, in terms of frequency and intensity, in half of the cases. It improves the patient's quality of life. In addition to its proven efficiency and its use in the treatment of refractory epilepsy, SNV may also have therapeutic potential for other conditions. SNV has also a role in depression, pain modulation, improvement of cognitive functions in patients with Alzheimer disease, treatment of migraine, obesity and resistant anxiety.

ملخص

العنوان: دور تحفيز العصب المبهم في الصرع المقاوم للأدوية

المشرف: ميلود كزاز

الكاتب: باهي أشرف

الكلمات الرئيسية: تحفيز، العصب المبهم، الصرع، مقاومة الأدوية

الصرع هو "إصابة دماغية تتميز بالاستعداد المستمر لإنتاج نوبات الصرع، وبالعواقب العصبية الحيوية والمعرفية والنفسية والاجتماعية لهذه الحالة. يتطلب تعريف الصرع ظهور نوبة واحدة على الأقل. قد تستجيب هذه النوبات لعلاج الصرع المتبع بطريقة جيدة أو إكتساب مقاومة للأدوية. يمكن تعريف مقاومة الأدوية على أنها استمرار نوبات صرع محددة، ومتكررة و / أو ضارة، على الرغم من تناول الأدوية بشكل منتظم و الموصوفة مسبقاً، لمدة عامين على الأقل، لمرضى متعاونين"

تتحكم الأدوية المضادة للصرع في النوبات لدى 70٪ من المرضى؛ أما بالنسبة للحالات الأخرى، يجب إجراء تقييم ما قبل الجراحة، خاصة عند الاشتباه في أصل بؤري. سيستفيد هؤلاء المرضى من الخضوع لعملية الاستئصال أو من العلاج الملطف مثل تحفيز العصب المبهم. تم اقتراح هذه التقنية للمرضى الذين يعانون من الصرع المقاوم للأدوية، والذين تم رفضهم للجراحة القشرية اما بسبب المخاطر الوظيفية، أو الصفة غير البؤرية لمرضهم. تقوم هذه التقنية على زرع مولد مثل مولد يتم زرعه تحت الجلد مباشرة في الصدر الأيسر. تحفيز العصب المبهم هو تحفيز كهربائي بسيط لعصب يسمى العصب المبهم من خلال إرسال نبضات كهربائية إلى هذا العصب على فترات منتظمة، طوال اليوم.

تشير الدراسات المختلفة المتعلقة بهذه التقنية على أنها تقلل نوبات الصرع، من حيث تواترها وشدها، وكذا تحسين حياة المريض، في نصف حالات الصرع المقاوم للأدوية. بالإضافة إلى فعاليته المثبتة واستخدامه في علاج الصرع المقاوم للأدوية، قد يكون له دور أيضاً في حالات مرضية أخرى، ونذكر على سبيل المثال: الاكتئاب، تعديل الألم، تحسين الوظائف الإدراكية لدى الأشخاص المصابين بمرض الزهايمر، علاج الصداع النصفي، السمنة والقلق المقاوم.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUES

1. F.dubas et M. zubar ,collection ECN neurologie , 2 ème édition , 2007 p84
2. F.dubas et M. zubar ,collection ECN neurologie , 2 ème édition , 2007 p 85
3. Thomas P, Arzimanoglou. Epilepsies (3e edition). Collection Abreges. Paris : Masson ; 2003 ; p. 14, 19-22, 151-155, 166-175.
4. Rey Alain. Dictionnaire historique de la langue française (tome 1). Paris : Le Robert ; 2000.
5. Beaussart-Defaye J., Beaussart. Soigner les épilepsies : Comprendre les maladies, Accompagner les malades. Collection Abreges. Issy-Les Moulineaux : Masson ; 2009 ; p. 15-16, 35-43.
6. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rosetti AO, Scheffer IE, Shinnar Sh, Shorvon S., Lowenstein D. HA definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515.
7. 28. GRMEK, Mirkos (dir.). Histoire de la pensée médicale en occident Volume 1 :Antiquité et Moyen- Âge. Paris : Ed. Du Seuil, 1995. 312 p. ISBN : 2-02-022138-1
8. GROENEN, Marc. Introduction à la préhistoire. Paris : Seuil., Chapitre VII,3 : pratiques funéraires et religieuses de la fin du paleolithique et du mesolithique. 1994, p.402- 408. ISBN : 978- 2- 02- 021567-1
9. GUEIFFIER, A. ; ENGUEHARD C. Anti-épileptiques. In : VAUBOURDOLLE, Michel (dir.) Médicaments. Rueil- Malmaison : Wolters-Kluwer, 3eme edition., 2007 ,p.413-460 ISBN : 978- 2- 915585- 41- 4
10. HELMERS, Sandra L. ; PARADIS, Pierre- Emmanuel ; MANJUNATH, Ranjeni et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the U.S. *Epilepsy & Behavior*, vol.18 , 2010, p.437-444. Disponible en ligne :

11. HIPPOCRATE ; LITTRE Emile (trad.) GOUREVITCH, Danielle (Dir.) De l'art médical. Paris : Librairie Generale Francaise, Chapitre II,2 de la maladie sacree, 1994 ,pp 124-142. ISBN : 2-253-90704-9
12. Lanska DJ. J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology* 58, 2002;p: 452-459.
13. Bailey P, Bremer F . A Sensory Cortical Representation of the Vagus Nerve. *Journal of Neurophysiology* 1, 1938 ;p : 405-412.
14. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G . The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 4,1952 ;p : 357-361.
15. Chase MH, Sterman MB, Clemente CD . Cortical and subcortical patterns of response to afferent vagal stimulation. *Exp Neurol* 16, 1966 ;p : 36-49.
16. Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 61S, (1985a). S162.
17. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 31 Suppl 2,1990 ; S40-43.
18. R. Câmara et C. J. Griessenauer, « Anatomy of the Vagus Nerve », in *Nerves and Nerve Injuries*, Elsevier, 2015, p. 385; 397.
19. Hsiangkuo Y, Stephen D Silberstein .vagus nerve and nerve stimulation a comprehensive review part 1 , *American headache society* 2015; p : 73
20. Référence électronique : www.wikiwand.com/nerf-vague
21. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *The Lancet*. 2006 ;367(9516):1087–1100.
22. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(2):165–170.
23. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier; 1996. p. 576–586.

24. Marasco RA, Ramsay RE. Defining and diagnosing epilepsy in the elderly. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm*. 2009;24:5.
25. Dupont S, Verny M, Cartz-Pivert L, Harston S, Puisieux F, Marchal C, et al. Diagnostic de crise d'épilepsie chez le sujet âgé: intérêt d'un score électro-radio-clinique d'orientation. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2007;5(1):25–30.
26. Helmers SL, Thurman DJ, Durgin TL, Pai AK, Faught E. Descriptive epidemiology of epilepsy in the US population: a different approach. *Epilepsia*. 2015;56(6):942–948.
27. Tang DH, Malone DC, Warholak TL, Chong J, Armstrong EP, Slack MK, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in an elderly and low-income population in the United States. *J Clin Neurol*. 2015;11(3):252–261.
28. Gaxatte C, Puisieux F, Derambure P. Le seuil épileptogène change-t-il avec l'âge ? *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 août 2007;5(1):5-9.
- 29 . Nicolas Danziger , Sonia Alamowtich , collection ECN Neurologie (12° édition , p :273 ,274
30. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol*. 2007;62(2):112-120.)
31. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. avr 2017;58(4):522-30
32. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Crises épileptiques et épilepsie: définitions proposées par la Ligue internationale contre l'épilepsie et le Bureau international pour l'épilepsie. *Epilepsies*. 2005;17(3):129–132.
33. Leppik IE, Birnbaum AK. Epilepsy in the elderly. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; p:1184:208.
34. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. avr 2017;58(4):512-21.

35. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
36. Fisher RS. The new classification of seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(6):48.
37. Dreifuss FE, Martinez-Laye M, Roger J, Seino M, Wolf P, Dam M. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985;26:268–278.
38. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross H, van Emde W, et al. Révision Terminologique et Conceptuelle de l'organisation des crises épileptiques et des épilepsies: Rapport de la Commission de ILAE sur la Classification et la Terminologie, 2005–2009. *Fr-Berg2010 Pdf Consulté*. 2015;17.
39. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676–685.
40. Gaillard WD, Chiron C, Helen Cross J, Simon Harvey A, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2147–2153.
41. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):710–726.
42. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, Zuberi SM, Kivity S, Afawi Z, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2015;56(7):1071–1080.
43. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86(19):1834–1842.
44. Treiman LJ, Treiman DM. Genetic Epilepsies—Generalized. In: *The Epilepsies*. Elsevier; 1999. p. 543–549.

45. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc.* 1951;146(6):529–536.
46. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 1 mars 2016;15(3):304-16.
47. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux P-M, Blümcke I, Sander JW, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol (Berl).* 2016;131(2):211–234.
48. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(7):380.
49. Bradley V.Vaughn , Robert S.Greenwood , collection NETTER épilepsie , p 989 .
- 50 . Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance and mitochondrial metabolism. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2004; 70: 309-19.
51. Schmidt, W. Löscher: Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia.* 46, 2005. P: 858–877.
52. Schmidt D. Medical intractability in partial epilepsies. In: Lüders H ed. *Epilepsy Surgery.* New York: Raven Press1991.P: 83-90.
53. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51:1256-62.
54. Patrick Kwan, M.D., Ph.D., Steven C. Schachter, M.D., and Martin J. Brodie, M.D. Current Concepts Drug-Resistant Epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365:919-26.
55. Dieter Schmidt and Wolfgang Loscher, Drug Resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical Mechanisms, *Epilepsia*, 46(6):858–877, 2005.
56. Vreugdenhil M, van Veelen CW, van Rijen PC, Lopes da Silva FH, Wadman WJ. 1998. Effect of valproic acid on sodium currents in cortical

neurons from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 32:309- 320.

57. Vreugdenhil M, Wadman WJ. 1999. Modulation of sodium currents in rat CA1 neurons by carbamazepine and valproate after kindling epileptogenesis, *Epilepsia* 40:1512-1522.

58. Remy S, Gabriel S, Urban BW, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 53:469-79.

59. Kwan P, Poon WS, Ng HK, et al. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18:989-98.

60. Loup F, Picard F, Yonekawa Y, Wieser HG, Fritschy JM. Selective changes in GABA_A receptor subtypes in white matter neurons of patients with focal epilepsy. *Brain* 2009; 132:2449-63.

61. Brodie M, Kwan. (2002). Staged approach to epilepsy management. *Neurology*, 58: 2-8.

62. Collaborative group for the study of epilepsy.. Prognosis of epilepsy in newly referred patients. A multicenter prospective study of the effect of monotherapy on the long-term course of epilepsy. *Epilepsia*, 1992, 33: 45-51.

63. Sillanpaa M, Jalava M, Kalea O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*, 338; 1998. p :1715-1722.

64. Marine L, Sylvain R. *épilepsie de l'adulte* ; Elsevier Masson, 2017 ; p :1-2

65. Perret.J, Cauvel.P, Clanet.M , Cler.J , Dakar.A , De Bels.F , Dosquet .P, Dulac.O , Garrel.S , Lavernhe.G ,Mann.M ,Mauguière.F , Savet.J , Weber.M .conférence de consensus : prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes ; 2004 ;p :9-10-11

66. Kanner AM.Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol*2016;12(2):106–16.

67. Talairach J, Bancaud 1. Stereotactic approach to epilepsy. In: *Progress in neurological surgery*. Krayenbühl. Base! : Karger, 1973. P.297-354.

68. Dupont S ; traitement medical de l'épilepsie ; EMC neurologie vol 43 n 1; 2020
69. Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Curr Opin Neurol*. 2006 ; 19: 175-80.
70. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology*. 2003 ; 60(Suppl 4) : S2-S12.
71. Arzimanoglou, A., et al., The evolution of antiepileptic drug development and regulation. *Epileptic Disord* 2010. 12(1): p. 3-15.
72. Thomas A, Arzimanoglou P. *Epilepsies*. Collection abrégés. Paris: Masson, 2000.
73. Clemenceau S, Adam C, Carpentier A, Dupont S, Baulac M, Philippon J. Chirurgie de l'épilepsie. État actuel. *Presse Med* 2000 ; 29:619-24.
74. 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.
75. Perret.J, Cauvel.P, Clanet.M , Cler.J , Dakar.A , De Bels.F , Dosquet .P, Dulac.O, Garrel. S , Lavernhe.G ,Mann.M ,Mauguière.F , Savet.J , Weber.M . conférence de consensus : prise en charge des épilepsies pharmacorésistantes ; 2004 ;p :25
76. Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: a review. *Epilepsia* 2008; 49:1296-307.
- 77 .Référence électronique : ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC.3420672
78. Falconer MA, Meyer A, Hill D, Mitchell W, Pond DA. Treatment of temporal-lobe epilepsy by temporal lobectomy; a survey of findings and results. *Lancet* 1955; 268:827-35.
79. Devaux.B , Chassoux F . pratiques neurologiques chirurgies des épilepsies partielles pharmacorésistantes de l'adulte , édition Masson . 2014 ; p :258
80. Devaux.B , Chassoux F . pratiques neurologiques chirurgies des épilepsies partielles pharmacorésistantes de l'adulte , édition Masson . 2014 ; p :259

81. Delalande O, Dorfmüller G. Hémisphérotomie verticale parasagittale : technique opératoire. *Neurochirurgie* 2008;54(3): 353–7.
82. Régis J, Arkha Y, Yomo S, et al. Rôle de la radiochirurgie Gamma-Knife dans le traitement des épilepsies pharmaco-résistantes : situation actuelle
83. Catenoix H, Mauguière F, Guénot M, Ryvlin P, Bissery A, Sindou M, et al. SEEG-guided thermocoagulations: a palliative treatment of non-operable partial epilepsies. *Neurology* 2008; 71:1719-26. Traitement neurochirurgical de l'épilepsie 17-045-A-53.
84. Kameyama S, Murakami H, Masuda H, Sugiyama I. Minimally invasive magnetic resonance imaging-guided stereotactic radiofrequency thermocoagulation for epileptogenic hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 2009; 65:438 _49.
85. Morrell F, Kanner AM, de Toledo-Morrell L, Hoepfner T, Whisler WW. Multiple subpial transection. *Adv Neurol* 1999; 81:259-70.
86. Morrell F, Whisler WW, Bleck TP. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg* 1989;70:231–9.
87. Keffer Penry J; Dean J; Prevention of intractable partial seizure by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results; International League Against Epilepsy; Raven press ; 1990
88. Car, A., Jean, A., Roaman, C. A pontine relay for ascending projections of the superior laryngeal nerve. *Exp. Brain Res.* 22, 1975 ;p : 197–210.
89. Wilder, B.J., Uthman, B.M., Hammond, E.J. Vagal stimulation for control of complex partial seizures in medically refractory epileptic patients. *Pace* 14, 1991;p: 108–115.
90. Bailey, P., Bremer, F.A. Sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on effects of low pressure on cortical electrogram. *J. Neurophysiol.* 1, 1938;p :405–412.
91. Hammond, E.J., Uthman, B.M., Reid, S.A., Wilder, B.J., Ramsay, R.E. Vagus nerve stimulation in humans: Neurophysiological studies and electrophysiological monitoring. *Epilepsia* 31 (suppl 2), 1990; S51–S59.

92. Randal, WC, Ardell, J.L. Differential innervation of the heart. In: Zipes, D., Jalife, J. (Eds.), Cardiac electrophysiology and arrhythmias. Grune and Stratton, New-York, 1985; p: 137–144.
93. Barron, K.W., Bishop, V.S. Roles of the right versus left vagal sensory nerves in cardiopulmonary reflexes of conscious dogs. *Am. J. Physiol* 18, 1985; p: 301–307.
94. Terry, R.S., Tarver, W.B., Zabara J,. The implantable neurocybernetic prosthesis system. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 14, 1991;p : 86–93.
95. Fovet T , Bubrovsky, Apport des neurosciences à la psyvhiatrie clinique , la stimulation du nerf vague ; 2014. P :144
96. H Chico, M Hecox, K Frim, D; Interscapular placement of a vagal nerve stimulator pulse generator for prevention of wound tampering. Technical note. *Pediatr Neurosurg* 36; 2002;p :164–166.
- 97.Leijten, F., Van Rijen, P.,. Stimulation of the phrenic nerve as a complication of vagus nerve pacing in a patient with epilepsy. *Neurology* 51, 1998;p : 1224–1225.
98. Roux F , Turak B , Landré E .traitement chirurgicaux de l'épilepsie diversification des techniques chirurgicaux ;*neurochirurgie* 54 . 2008 ; p : 333-334
- 99 . Ali, I.I., Pirzada, N.A., Kanjwal, Y., Wannamaker, B., Medhkour, A., Koltz, M.T., Vaughn, B.V., . Complete heart block with ventricular asystole during left vagus nerve stimulation 2004
- 100.implantation d'un dispositif de stimulation du nerf vague : technique , indications ,résultat , suivi des patients .extrait de l'encyclopédie ; p:11-12
101. Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures : 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia.* 1994 ;35(3):616-26. (grade A)
102. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia.* 2000 ;41(9):1195-200. (grade B)

103. Hallböök T, Lundgren J, Stjernqvist K, Blennow G, Strömblad LG, Rosén I. Vagus nerve stimulation in 15 children with therapy resistant epilepsy ; its impact on cognition, quality of life, behaviour and mood. *Seizure* 2005;14(7):504-13.
104. Majoie HJM, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Renier WO, Kessels AGH. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005;14(1):10-18.
105. Kostov K, Kostov H, Tauboll E. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav* 2009;16(2):321-4.
106. You SJ, Kang HC, Kim HD, Ko TS, Kim DS, Hwang YS et al. Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy: a Korean multicenter experience. *J Korean Med Sci.* 2007;22(3):442-5.
107. Totum.Wo , Helmees.S ; Epilepsy and behavior 15. 2009
108. Anna Suller Marti , Seyed mohammad Mirsattari. Epilepsy and behavior ;2020
- 109 . Mallereau Charles-Henry, Olivier Irène ; vagus nerve stimulation : efficiency and safty of out patient practice , hopital universitaire de Strasbourg france ; 2020
110. Bohotin C, Scholsem M, Multon S, Martin D, Bohotin V, Schoenen J. Vagus nerve stimulation in awake rats reduces formalin-induced nociceptive behaviour and fos-immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis. 2003b . *Pain* 101, 3-12.
111. Merrill CA, Jonsson MA, Minthon L, Ejnell H, H CsS, Blennow K, Karlsson M, Nordlund A, Rolstad S, Warkentin S, Ben-Menachem E, Sjogren MJ Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: Additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *J Clin Psychiatry* 67, 2006; p:1171-1178.
112. Mauskop A . Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia* 25, 2005 ; p : 82-86.
113. Pardo JV, Sheikh SA, Kuskowski MA, Surerus-Johnson C, Hagen MC, Lee JT, Rittberg BR, Adson DE . Weight loss during chronic, cervical vagus nerve

stimulation in depressed patients with obesity: an observation. *Int J Obes (Lond)* 31, 2007 ; 1756-1759.

114. George MS, Ward HE, Jr., Ninan PT, Pollack M, Nahas Z, Anderson B, Kose S, Howland RH, Goodman WK, Ballenger JC .A pilot study of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant anxiety disorders. *Brain Stimul* 1, 2008; p: 112-121.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم ابقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتنا صحة مريضى هدفي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 293

سنة: 2020

دور تحفيز العصب المبهم في الصرع المقاوم للأدوية

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيد: أشرف باهي

المزداد في 1993/11/19 بعين حرودة
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: تحفيز، العصب المبهم، الصرع، مقاومة الأدوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد هشام بلخي

أستاذ في الإنعاش والتخير

مشرف

السيد ميلود كزاز

أستاذ في جراحة الأعصاب

السيد أحمد بورزة

أستاذ في طب الأعصاب

أعضاء

السيد ياسر أرخا

أستاذ في جراحة الأعصاب

السيد مصطفى بنصغير

أستاذ في طب الأعصاب