



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2008

THESE N° 30

LE TRAITEMENT NEUROCHIRURGICAL DE L'EPILEPSIE REFRACTAIRE « REVUE LITTERATURE »

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2008

PAR

Mr. **Moulay Mouatasim ALAOUI**

Né le 03/07/1980 à Ouarzazate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Chirurgie de l'épilepsie - Pharmaco résistance - Epilepsie partielle

JURY

Mr. S. AIT BEN ALI Professeur de Neurochirurgie	PRESIDENT
Mr. H. GHANNANE Professeur agrégé de Neurochirurgie	RAPPORTEUR
Mr. A. OUSEHAL Professeur de Radiologie	} JUGES
Mr. M. BOUSKRAOUI Professeur de Pédiatrie	
Mr. N. KISSANI Professeur de Neurologie	
Mr. M. A. SAMKAOUI Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation	



PLAN

INTRODUCTION.....	1
MATERIEL ET METHODE.....	3
HISTOIRE DE LA CHIRURGIE DE L'EPILEPSIE.....	5
DISCUSSION	
DEFINITION DE LA PHARMACO RESISTANCE.....	12
I. Les risques de la pharmaco-résistance.....	14
II. Les pseudo-pharmaco-résistances.....	15
III. La relativité de la pharmaco-résistance.....	17
IV. La pharmaco-résistance en pratique clinique.....	19
V. Particularités des épilepsies partielles de l'enfant.....	23
EPIDEMIOLOGIE DES EPILEPSIES PHARMACO RESISTANTES.....	27
I. Définitions.....	28
EVALUATION MEDICO ECONOMIQUE DE LA CHIRURGIE DE L'EPILEPSIE.....	35
I. Evaluation médico-économique.....	37
II. Evolution de la fréquence des crises.....	41
III. Rapport coût-efficacité.....	44
IV. Les coûts indirects : pertes de production.....	45
V. évolution des scores de qualité de vie.....	46
VI. commentaires des résultats.....	49
CRITERE DE GRAVITE DES EPILEPSIES PHARMACO RESISTANTE.....	53
I. l'importance de la localisation et de la lésion.....	54
II. les états de mal épileptiques.....	54
III. la mortalité.....	56
IV. comorbidités psychiatriques.....	59
V. traumatismes.....	62
VI. troubles cognitifs.....	64
VII. la qualité de vie.....	65
CRITERE D'ELIGIBILITE D'UN TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	67
I. épilepsie partielle.....	68

II. pharmaco-résistance.....	68
III. gravité de l'épilepsie.....	70
IV. autres facteurs.....	70
CRITERE D'ELIGIBILITE D'UN TRAITEMENT CHIRURGICAL CHEZ L'ENFANT.....	73
I. contre-indications.....	74
II. indications.....	75
INVESTIGATION PRE CHIRURGICALE DES EPILEPSIES PHARMACO RESISTANTES.....	84
I. les bases théoriques du raisonnement.....	85
II. l'organisation et les différentes investigations pre-chirurgicales.....	88
III. place de test de wada dans le bilan préchirurgicale de l'EPPR.....	101
ANESTHESIE DE LA CHIRURGIE DE L'EPILEPSIE TECHNIQUE CHIRURGICALE ...	109
I. préparation à l'intervention.....	113
II. anesthésie.....	114
III. réveil et période postopératoire.....	117
INDICATION ET RISQUES CHIRURGICAUX.....	119
I. indications de la chirurgie de l'épilepsie	120
II. la stimulation du nerf vague.....	133
RESULTATS.....	140
I. résultats chez l'adulte.....	142
II. résultats chez l'enfant.....	145
ETAT DES LIEUX AU MAROC.....	151
RECOMMANDATIONS.....	153
CONCLUSION.....	162
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	

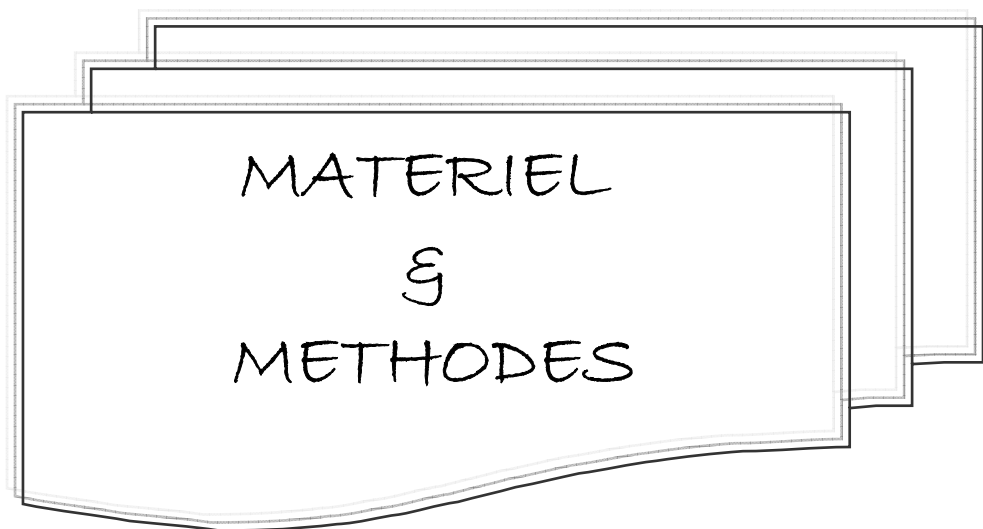


INTRODUCTION

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes. C'est une répétition des crises qui sont dues à des décharges excessives et hypersynchrones d'une population de neurones corticaux. Cette maladie représente un véritable problème de santé publique vu ses répercussions socioprofessionnelles majeures. Si le traitement médicamenteux est la règle, on considère néanmoins que 20% des épilepsies sont pharmaco résistantes, c'est-à-dire que les crises épileptiques avérées persistent de façon fréquente et/ou invalidante, malgré un traitement anti-épileptique correctement prescrit et suivi, pendant une période d'au moins deux ans. De ce fait le traitement chirurgical s'impose parmi les stratégies thérapeutiques.





À travers cette revue de littérature nous allons développer le traitement chirurgical de l'épilepsie réfractaire au traitement médical, cette étude bibliographique est faite à partir de 153 articles, après un rappel historique nous développerons les points suivants :

- définition de la pharmaco résistance
- épidémiologie des épilepsies pharmaco résistantes
- évaluation medico économique de la chirurgie de l'épilepsie
- critère de gravité des épilepsies pharmaco résistante
- bilan des épilepsies pharmaco résistantes
- critère d'éligibilité d'un traitement chirurgical
- critère d'éligibilité d'un traitement chirurgical chez l'enfant
- investigation pré chirurgicale des épilepsies pharmaco résistantes
- anesthésie de la chirurgie de l'épilepsie
- indications et risques chirurgicaux
- résultats
- état des lieux au Maroc
- recommandations
- conclusion



L'HISTOIRE
DE LA CHIRURGIE
DE L'ÉPILEPSIE

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

Le mot « épilepsie » est issu du grec Epilepsia venant du verbe επιλαβαιειν soit epilambanein signifiant « saisir, attaquer par surprise ». ce mot n'apparaît dans la langue française qu'à partir du XVI siècle même si il désigne une pathologie déjà décrite depuis l'antiquité. (1)

L'épilepsie est une des maladies qui a eu le plus d'appellations différentes au cours de l'histoire. Ceci traduit l'intérêt qu'ont toujours porté les hommes de tout temps à cette maladie. Pour expliquer cet intérêt, on retient essentiellement deux explications : Premièrement, l'épilepsie a toujours été une maladie fréquente, touchant 0,5 à 1% de la population. Deuxièmement, la traduction clinique de la crise d'épilepsie la plus impressionnante, le "grand mal", a toujours provoqué stupeur et effroi chez les spectateurs. On a donc donné à cette maladie de nombreuses appellations traduisant ces sentiments. De plus, il existe différentes sortes de crises d'épilepsie, ayant chacune un nom spécifique.

Dans le passé, le fait de nommer une personne, un objet ou une maladie avait une importance primordiale. D'une part, donner un nom à un phénomène ou connaître son nom, c'était déjà avoir un certain pouvoir sur lui. D'autre part, le fait de ne pas pouvoir le nommer, c'était être désarmé face à lui (par exemple "namenloses Elend", ce qui signifie "maladie sans nom"). C'est pourquoi les hommes ont voulu nommer cette maladie afin de ne pas être livrés à elle. (2)

Les différents noms donnés à l'épilepsie permettent d'en déduire son origine supposée à une époque donnée (par exemple "Mondkrankheit" = maladie de la lune, provoquée par les cycles de la lune ; "dämonisches Leiden" = maladie démoniaque, fruit des mauvais esprits). Les noms renseignent aussi sur les croyances de ceux qui les ont donnés (par exemple "Zuchtrute Christi" = le châtiment du Christ : traduisant une croyance en Jésus Christ et en son pouvoir de punir). Ainsi l'examen des différents noms que porte l'épilepsie au cours de l'histoire permet de mieux comprendre le contexte médical, social et culturel de cette maladie. Le médecin grec Alexandre de Tralleis (525–605) recommandait pour le diagnostic d'une épilepsie la méthode suivante: "Lavez la tête du malade et faites le inhaler avec une corne de chèvre, il tombera alors." (Dans

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

l'antiquité la chèvre était considérée comme étant le mammifère ayant le plus de crises épileptiques.)

A l'époque romaine, il était fréquent chez une personne que l'on soupçonnait atteinte de la maladie de lui faire sentir une pierre de "Gagat" (jais). Si la personne lors de cette expérience ne tombait point à terre, elle était considérée comme non atteinte par la maladie. (Ce procédé était également d'usage lors de la vente d'esclaves.)

Une expérience similaire fut faite avec le tour du potier. L'épileptique en regardant le tour en rotation tombait à terre; il est pensable de croire que dans les cas dits "positifs", il s'agissait de personnes photosensibles. S'il y a une prédisposition, des lumières réfléchissantes ou des surfaces scintillantes sont en mesure de déclencher des crises épileptiques. De nos jours, une provocation de crise (en cas de photosensibilité) peut être due à la télévision, à des jeux d'ordinateur ou aux stroboscopes dans les discothèques. (3,4)

Les tentatives de traiter les crises d'épilepsie remontent à la préhistoire. A chaque époque de l'histoire, les traitements ont découlé de la représentation que l'on se faisait de l'origine de la maladie. A l'époque pré-hippocratique, alors que l'on considérait l'épilepsie comme une "maladie sainte", envoyée des Dieux, les "traitements" consistaient en offrandes, expiations, rituels, prescrits par des médecins-prêtres. A l'époque hippocratique, certains médecins étaient persuadés de l'origine non-divine de l'épilepsie et ont tenté de la soigner avec des méthodes "naturelles", basées sur la diététique et un mode de vie sain. Il y avait trois principes fondamentaux : règles d'alimentation, régulation des sécrétions et gymnastique corporelle. Les "médicaments" (essentiellement à base de plantes) jouaient un rôle minime dans la thérapeutique, comparé à celui de la diététique.

Au moyen-âge, les connaissances sur l'origine non-divine de l'épilepsie sont tombées dans l'oubli. On attribuait la maladie au diable, aux mauvais esprits et aux démons ("morbus daemonicus"). C'est pourquoi les "traitements" consistaient en prières, jeûnes, sacrifices, pèlerinages et exorcismes. On fit appel à beaucoup de saints, qui pouvaient aussi servir d'intermédiaire avec Dieu. On utilisait également beaucoup d'objets sacrés de dévotions ("hagiothérapie"). (5)

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

Après la peste, l'épilepsie fut, au Moyen-Âge, la maladie ayant le plus grand nombre de saints patrons. Le plus connu fut Saint Valentin (probablement à cause de la ressemblance de son nom (Valentin) avec le mot allemand "fallen" = tomber : "fallen", "fall net hin" = "ne tombe pas" - Valentin).

A cette époque, il existait peu de plantes qui n'étaient pas utilisées contre l'épilepsie. Les plantes les plus employées étaient : valériane, pivoine, armoise, datura (pomme épineuse), jusquiame, gui, belladone, digitale, orange amère, quinquina.

A la renaissance, la chimiothérapie fut de plus en plus utilisée. Les composants principaux étaient le cuivre (déjà utilisé dans l'antiquité), l'oxyde de zinc, le nitrate d'argent, le mercure, bismuth, étain.

L'origine de la chirurgie de l'épilepsie peut difficilement être imputée à des populations primitives sans réelles connaissances physiopathologiques précises. On retrouve, certes, des trépanations sur des vestiges préhistoriques dès la paléolithique, sans pour autant affirmer l'intention de traiter des convulsions. Elles étaient associées à des considérations rituelles, comme on le trouve également à la période Inca, afin de laisser s'évacuer par l'ouverture les esprits démoniaques.

Dès que l'on s'est aperçu que les convulsions liées à un traumatisme crânien pouvait être enrayerées par réduction d'une embarrure ouverte, les premières considérations de la chirurgie de l'épilepsie pouvaient être posées. Hippocrate vers -400 avant J.C envisageait déjà l'épilepsie, non comme une manifestation surnaturelle ou sacrée, mais comme une constitution particulière du cerveau et procède à quelques levées d'embarrure. Hérodote au V^{ème} siècle avant J.C décrit les Libyens se livrant à des trépanations chez les épileptiques sans contexte traumatique.

Il faut attendre 1770 pour que Tissot dans son traité sur l'épilepsie évoque « une disposition du cerveau à être en contraction plus aisément avec une cause d'irritation qui met en action cette disposition ». mais les saignées et autres scarifications restent habituels afin d'évacuer « les humeurs et vapeurs pathogènes ».

A partir du XIX^{ème} siècle, des hypothèses physiopathologiques plus fondées font leur apparition. Au États-Unis, Benjamin Winslow Dudley (Lexington Kentucky) lève une embarrure

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

épileptogène par tréphine en 1818. William Gowers dans son livre « Epilepsie and other chronic convulsive diseases » préconise la réalisation de tréphine si l'épilepsie est consécutive à un traumatisme avec embarrure déplacée. Cependant, il considère que l'hippocampe n'a aucun rapport avec l'épilepsie. En interprétant de façon erroné le signal symptôme, il défend la circoncision à partir du moment où l'épilepsie est associée à la masturbation alors que les théories reliant épilepsie et activité sexuelle (surtout la masturbation) conduisant à réaliser des castrations et diverses mutilations sexuelles. De même, on réalise des brûlures dans le bras siège de l'aura, des sections de nerfs du membre impliqué dans les crises, des ablations des amygdales et végétations dans des hypothèses périphériques. (6)

La deuxième moitié du XIX^{ème} siècle voit apparaître la plupart des concepts modernes d'épileptologie ainsi des progrès chirurgicaux tels les moyens d'asepsie et d'anesthésie, indispensables à l'essor de la chirurgie de l'épilepsie. En 1861, Pierre-Paul Broca (1824-1880) découvre le site moteur du langage et se livre en 1876 à l'ablation d'un épyème extra-dural responsable d'aphasie avec un résultat médiocre. Un an plus tard John Hughlings Jackson (1820-1903) décrit avec précision les crises motrices dans la région Rolandique, les crises aphasiques, et les auras olfactives. Fritsch et Hitzig rendent compte en 1870 de l'excitabilité électrique du cortex cérébral. Parallèlement, Bartholomew (Cincinnati USA) décrit en 1874 les premiers effets de la stimulation électrique corticale sur le cortex moteur mais il est rapidement interdit d'exercice pour avoir réalisé ses expérimentations sur une de ses domestiques, atteinte d'un défaut du scalp et de la voûte d'origine cancéreuse. William MacEwen (1848-1904) présente à Glasgow en 1879 l'exérèse d'un méningite frontal révélée par des crises jacksoniennes, ce qui constitue la première chirurgie lésionnelle fondée uniquement sur les manifestations ictales préopératoires. Victor Horsley (est considéré comme le père de la chirurgie de l'épilepsie moderne. En 1886, il opère un jeune homme de 22 ans devenu épileptique 8 ans après une embarrure ouverte avec une fréquence de 2870 crises en 13 jours. Certes, Horsley réalise une tréphine mais il pousse l'intervention jusqu'à une résection de la cicatrice corticale en regard. Par la suite, il reportera une série de 8 cas consécutifs.

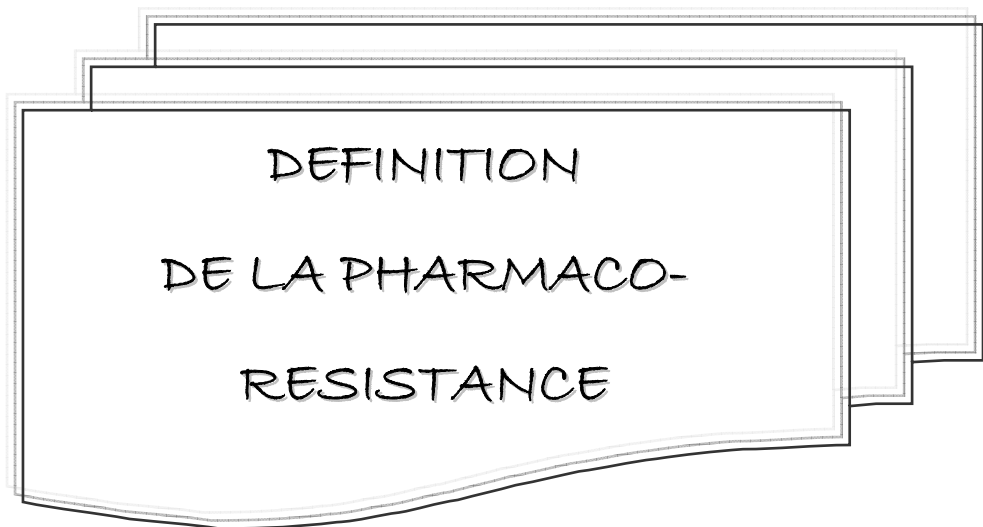
Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

parallèlement, Starr présente dans son ouvrage "Brain surgery" des résultats mitigés en 1893 sur une série de 42 cas mondiaux (13 succès, 11 améliorations et 18 échecs dont 3 décès) avec résection de cicatrice corticale post traumatique mais en associant souvent une résection des circonvolutions pré-rolandiques même sans lésions traumatiques. Le XXème siècle sera marqué par l'apparition d'innovations techniques diagnostiques et thérapeutiques. Le Phénobarbital est découvert en 1912 par Hauptmann et permet un contrôle médical nouveau de l'épilepsie. L'imagerie se développe avec la radiographie et ses variantes comme la pneumencéphalographie, l'angiographie. En 1928, Hans Berger développe l'électro-encéphalographie et permet ainsi une connaissance fondamentale de l'épilepsie. dès lors, 2 écoles de chirurgie vont s'imposer dans le domaine de la chirurgie de l'épilepsie. La première est l'équipe canadienne de Montréal dirigée par Wilder Graves Penfield (1891-1975). Après une formation qui l'amène à côtoyer les plus grands services de neurochirurgie européens en Allemagne, Angleterre, Espagne, W. Penfield s'installe à Montréal vers 1930. Il s'inspire des nouvelles techniques diagnostiques pour localiser la zone épileptogène en vue d'une résection. Il se met en relation avec Foerster et développe la stimulation électrique corticale et l'électro corticographie. Ainsi, les résections corticales avec cartographie corticale par enregistrements per-opératoires électrocorticographiques se produisent rapidement sous anesthésie locale et on compte en 1936, 75 patients. Dès 1934, il réalise une lobectomie temporale droite avec exposition insulaire. Avec Herbert Jasper (1906-1999), il se focalise sur l'épilepsie temporale avec identification des automatismes oro-alimentaires, moteurs, et états de rêve. Dès 1950, il se livre à l'exérèse des structures temporo-mésiales incluant uncus, amygdale, hippocampe antérieur. Simultanément, Erna Gibbs (1904-1988) et Frederick Gibbs (1903-1992) étudient à Chicago les épilepsies psychomotrices, les crises Grand Mal et Petit Mal. En 1947, ils incitent Percival Bailey (1892-1973) à réaliser une lobectomie temporale antérieure, dans le cadre d'une épilepsie temporale uniquement diagnostiquée sur la présence de pointes antérieures temporales. Par la suite, Bailey poursuit les lobectomies temporales mais se limite au niveau néocortical avec repérage électro-corticographique devant ces

considérations de Bucy en 1939 sur les lésions hippocampiques.(7)

Si le développement de la neurochirurgie de l'épilepsie prend alors réellement son envol, il est surprenant de noter la multiplication d'approches chirurgicales indirectes surtout périphérique. la théorie endocrinienne conduit a des résections du pancréas (1952).surrénactomies (1920). La théorie vasculaire rencontre un écho relatif: décompression des sinus sigmoïde et transverse, cautérisation de l'artère méningée moyenne (1950), anastomose carotido-jugulaire, ligature bilatérale des carotides externes (1952)... Les interventions sur le système sympathique (sympathectomie cervicale, neurotomie sinu-carotidienne bilatérale, résection ganglion cervical supérieur...) ont également fait l'objet de nombreux travaux. la stéréotaxie entre également en jeu dans le traitement chirurgical de l'épilepsie réfractaire. spiegel et Wylis préconisent la thermocoagulation du noyau dorso-médial du thalamus. En France, Jean Talairach utilise le repérage stéréotaxique pour la mise en place d'électrodes cérébrales profondes selon une stricte orthogonalité afin de recueillir l'origine et la propagation des crises d'épilepsie: Stéréo-Electro-Encéphalo-Graphie (SEEG). De plus, il réalise les lésions amygdaliennes par Yttrium90 dans les mêmes conditions dans l'épilepsie temporo-mésiale. Malgré tout, les lobectomies réalisées par les écoles américaine et canadienne s'imposent comme traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante surtout au niveau temporo- mésial. Falconer décrit en 1953 la résection "en bloc" de l'uncus, partie antérieure et latérale de l'hippocampe, sillons T2-T3, T4-T5, et partie antérieure (2cm) de T1. En 1958, Niemayer introduit le concept d'exérèse limitée des structures temporo-mésiales. Après une période l'essor du traitement médical, l'équipe Zurichoise dirigée par H.G.Wieser et G.Yasargil a relancé cette chirurgie par développement de l'amygdalohippocampectomie sélective ainsi que le diagnostic par utilisation d'électrodes de recueil profondes par le foramen ovale.

A l'heure actuelle, l'amygdalohippocampectomie (sélective ou non) reste le traitement Chirurgical de l'épilepsie pharmaco résistante le plus répandu (de par la fréquence de L'épilepsie temporo-mésiale) et le plus efficace, grâce à l'évolution des techniques Chirurgicales et diagnostiques. (8)



La pharmaco-résistance peut être définie de toute simplicité comme la persistance des crises malgré un traitement bien conduit, utilisant des médicaments antiépileptiques à une posologie correcte : c'est l'élément primordial et évident qui transforme la prise en charge thérapeutique d'un patient épileptique d'un problème simple en un problème beaucoup plus complexe. Il est nécessaire néanmoins de préciser qu'une telle définition est volontairement simpliste, en considérant les différents éléments qui peuvent intervenir dans une pharmaco-résistance, ou dans le diagnostic de la nature pharmaco-résistante d'une épilepsie. Il faut également avoir à l'esprit que la pharmacorésistance, loin d'être une caractéristique absolue, peut souvent, en pratique clinique, être considérée comme relative : elle ne caractérise donc pas systématiquement une épilepsie sévère. Une échelle de pharmaco-résistance a été proposée qui cote de 0 (pharmacosensibilité) à 5 (pharmaco-résistance prouvée) la réponse d'une épilepsie au traitement médical ; le même auteur propose, dans la même analyse, une liste des facteurs de la phamarco-résistance (Tableau I). (9)

Tableau I- critères et facteurs de la pharmaco-résistance
(D'après Schmidt, 1991).MAE : médicament antiépileptique)

Cotation de la pharmaco-résistance :
Les crises persistent malgré : 0 : MAE quelconque, quelque soit la dose 1 : MAE adapté, dose 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
Caractéristiques cliniques des épilepsies pharmaco-résistance :
Nombre élevé de crises dès le début de l'épilepsie Nature symptomatique Anomalie neurologique ou cognitive associée Durée longue de l'épilepsie Concentration faible des MAE ans le foyer épileptogène Handicap psychosocial

Dans le cadre d'une conférence de consensus consacrée aux épilepsies partielles phamacorésistantes (EPPR), nous avons privilégié un exposé fondé sur la pratique clinique, car il doit traduire les problèmes posés au neurologue qui est en charge d'un patient. Nous envisagerons donc successivement les risques d'une pharma-corésistance, les pièges diagnostiques, puis les étapes pratiques de la constatation d'une pharmaco-résistance, avant d'en évaluer la signification : ceci doit nous permettre d'aboutir à une définition cliniquement acceptable, et opératoire, de la pharmaco-résistance d'une épilepsie focale.

I. LES RISQUES DE LA PHARMACO-RÉSISTANCE (10)

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

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

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

– les plus graves sont les complications de l'épilepsie, qu'il s'agisse des traumatismes (qui peuvent avoir un effet aggravant sur l'épilepsie, et accroissent le handicap social), mais aussi le risque de mort subite inexplicée, qui est multiplié par un facteur d'au moins 3 chez les patients épileptiques présentant des crises convulsives et non contrôlés, que ce soit par rapport à la population générale ou à celle des patients contrôlés .Le risque de suicide ne doit pas être négligé non plus.

II. LES PSEUDO-PHARMACO-RÉSISTANCES (13)

Il est possible concevoir plusieurs degrés de pseudopharmaco-résistance, selon la nature du problème présenté, et la difficulté (au moins théorique) de sa résolution

Le premier degré est représenté par l'existence de crises non épileptiques dans ce cas, il peut s'agir de crises qui n'ont jamais été épileptiques, et dont le traitement, par les MAE, s'avère logiquement inefficace. Il peut s'agir de patients agissant par intérêt (simulation consciente), souvent dans un cadre médico-légal, mais aussi par une sorte de perversion (simulation de crises dans le cadre d'un syndrome de Münchhausen, ou simulation sur un tiers dans le cadre d'un syndrome de Münchhausen par procuration, ou syndrome de Meadow). Les cas les plus fréquents sont cependant représentés par les crises « psychogènes », qu'il s'agisse de phénomènes de conversion ou d'attaques de panique, et dans d'autres cas, (beaucoup plus rares) par des crises dites « organiques », comme des syncopes récidivantes. Mais il peut aussi s'agir, chez des patients épileptiques, de la coexistence de crises épileptiques et de crises non épileptiques, les premières étant contrôlées par le traitement, les autres pouvant persister. Un cas particulier est représenté par la rechute sous forme de crises non épileptiques (en fait, pseudo-épileptiques) chez un patient dont l'épilepsie a guéri. Tous les travaux qui portent sur ce problème signalent qu'une proportion élevée, de l'ordre de 20 p. 100 dans certaines séries, des patients reçus pour un monitoring EEG-vidéo des crises en vue d'une chirurgie de l'épilepsie, et près de 30 p. 100 des patients consultant pour une épilepsie rebelle, ont en fait des crises non épileptiques.

1. L'existence de facteurs extérieurs de pharmaco-résistance

Le second degré pourrait être représenté par l'existence, chez un patient épileptique traité, de facteurs extérieurs de pharmaco-résistance, qui gênent l'efficacité des MAE.

- la coexistence d'un diabète mal équilibré (les hyperglycémies, mais surtout les hypoglycémies favorisent les crises),
- d'une endocrinopathie thyroïdienne,
- de déséquilibres hormonaux avec syndrome prémenstruel
- Plus souvent, dans la pratique clinique, il s'agira de perturbations marquées de l'hygiène de vie, avec des horaires de sommeil irrégulier et une privation chronique de sommeil, d'une pathologie associée, en particulier l'alcoolisme et les déviations comportementales qui y sont associées,
- Ou encore la nécessité chez des patients psychiatriques de la coprescription de médicaments proconvulsivants, antidépresseurs ou antipsychotiques.
- des circonstances personnelles particulières, d'ordre psychologique par exemple, qui rendent le traitement inefficace c'est le cas d'une épilepsie intraitable qui est devenue tout à fait bénigne, voire totalement contrôlée, par la seule influence d'un changement important du mode de vie : mise en place d'une relation de couple heureuse, autonomisation hors d'une famille « étouffante », changement professionnel...

2. L'existence d'une mauvaise compliance

Un troisième degré pourrait être représenté par l'existence d'une mauvaise compliance, phénomène irréductible chez certains patients, et parfois très difficile à mettre en évidence.

Les travaux les plus sérieux dans ce domaine ont bien établi que seulement 80 p. 100 environ des prises médicamenteuses théoriques ont effectivement lieu, chez les patients traités pour épilepsie comme dans d'autres maladies chroniques.

3. Le traitement inadapté avec aggravation paradoxale

Le dernier degré envisagé est celui du traitement inadapté, avec aggravation paradoxale dans certains cas. S'il est certain que ce sont surtout les épilepsies généralisées qui peuvent connaître une aggravation factice par l'utilisation de certains MAE, une aggravation peut également survenir dans des épilepsies focales. L'effet paradoxal aggravant des MAE est souvent plus difficile à démontrer dans ce cas, mais cette possibilité doit être gardée à l'esprit, particulièrement dans le cas d'associations médicamenteuses complexes. Un traitement peut aussi être inadapté parce qu'il n'a jamais été donné à des doses suffisantes.

Cette énumération de circonstances de « pseudo-résistance » montre que le travail du clinicien peut être particulièrement complexe. Il faut s'attacher à essayer de régler les problèmes associés qui entravent l'efficacité du traitement antiépileptique. Bien entendu, s'il s'agit véritablement de crises épileptiques, et même si le mécanisme de persistance des crises n'est pas à proprement parler une résistance aux MAE, le problème de crises intractables peut, dans certaines circonstances, se rapprocher de celui d'une pharmaco-résistance vraie.

III. LA RELATIVITÉ DE LA PHARMACO-RÉSISTANCE (15)

Les EPPR ne représentent pas un problème homogène. Il existe en effet, entre une épilepsie qui n'est améliorée par aucun traitement, et une épilepsie parfaitement contrôlée par un traitement simple, toute une gamme de possibilités qui représentent, dans la réalité, un très grand nombre de patients, et une infinité de situations cliniques. Une épilepsie peut en effet être relativement pharmaco-résistante, ou ne l'être que pendant une période limitée : ceci avait été reconnu en (1991) et certains auteurs ont proposé une évaluation de la pharmacorésistance en 6 classes, dont seules les deux dernières correspondent en fait à une vraie résistance chez la grande majorité des patients dits « pharmaco-résistants », les crises répondent au moins partiellement au traitement. Il est de nombreuses situations dans lesquelles les crises persistent, mais sur un mode mineur qui permet au patient de récupérer des possibilités d'autonomie sociale (comme celle de conduire sa voiture). Lorsque ne persistent plus que des crises focales simples, et brèves,

peu visibles par l'entourage familial et surtout professionnel, la situation n'est plus du tout la même : l'épilepsie devient « acceptable », ou « gérable » par le patient. À l'inverse, il est également possible de voir une épilepsie devenir beaucoup plus handicapante, lorsque l'aura des crises, qui permettait au patient de se protéger, a disparu sous l'effet d'un traitement. Même si les crises sont nettement moins fréquentes, leur retentissement, et les risques encourus par le patient, ont été multipliés. Le clinicien devra donc s'attacher à définir, par un dialogue avec le patient, la gravité réelle des crises, et en sa pratique, il verra ainsi souvent relativisé le concept de pharmaco-résistance. Un traitement efficace peut, dans certaines circonstances, perdre pour un temps de son efficacité, et l'épilepsie devient alors transitoirement pharmaco-résistante. Nous avons déjà évoqué plus haut la possibilité d'intervention de facteurs extérieurs, médicaux, sociaux ou psychologiques, dans la déstabilisation d'une épilepsie. Une aggravation peut aussi survenir sans cause particulière ou identifiable, et il faut parfois savoir demander au patient d'attendre quelques jours ou semaines avant de le voir récupérer l'équilibre antérieur. Cette particularité, assez banale dans le contexte d'une maladie chronique comme l'épilepsie, impose, pour la définition d'une pharmaco-résistance, une notion de durée, que nous traiterons ci-dessous.

Certaines épilepsies, en particulier les épilepsies focales, peuvent être caractérisées par une survenue très irrégulière des crises, sous forme de séries très limitées dans le temps (sur une journée, ou quelques jours, par mois ou par an), soit spontanément, soit sous l'influence de certaines médications qui ont considérablement réduit la fréquence globale des accès mais ont laissé persister des crises groupées (en « cluster ») : ceci pourrait aussi représenter un mode de pharmaco-résistance relative, ou partielle. Il est enfin une circonstance dans laquelle la persistance de crises ne représente qu'une petite partie d'un problème médical beaucoup plus vaste, et doit donc aussi être considérée comme relative dans le cas de polyopathologies lourdes, par exemple chez un patient psychiatrique et/ou gravement déficitaire, ou en raison de certaines étiologies comme des tumeurs cérébrales évolutives, des malformations cérébrales complexes, des situations métaboliques ou infectieuses gravissimes (accident vasculaire massif, encéphalopathie VIH ou encéphalite virale, par exemple). Dans de telles situations, la pharmaco-

résistance doit également être considérée comme relative, car l'évolution de l'épilepsie ne dépend pas uniquement (ou ne dépend que très peu) de l'effet des MAE. Le caractère pharmaco-résistant d'une épilepsie focale est donc, dans une certaine mesure, relatif. Il faudra toujours prendre en compte : d'une part, le contexte médical global, lorsque la situation est compliquée par l'existence de pathologies associées ou causales graves, d'autre part, le retentissement réel de l'épilepsie telle qu'elle persiste sous traitement. Ce dernier aspect, fondamental introduit la notion de qualité de vie du patient, qui sera envisagée ailleurs. La persistance des crises sous traitement n'est heureusement pas toujours synonyme d'échec thérapeutique.

IV. LA PHARMACO-RÉSISTANCE EN PRATIQUE CLINIQUE (16, 17,18)

Le diagnostic du caractère pharmaco-résistant d'une épilepsie focale repose sur une série de critères, qui viennent s'ajouter aux restrictions énumérées précédemment. Il faut prendre en considération :

- le syndrome épileptique,
- l'étiologie de l'épilepsie,
- l'âge de survenue des crises
- la durée d'évolution de l'épilepsie,
- les caractéristiques de l'EEG,
- l'ancienneté de la pharmaco-résistance.
- conditions d'utilisation des MAE.

Une EPPR se situe par définition dans le cadre des épilepsies focales symptomatiques ou cryptogéniques. En effet, il ne faut pas oublier que les épilepsies focales idiopathiques, représentées surtout par des formes dont l'expression est âge-dépendante et limitées à l'enfance, ont parfois un caractère pharmaco-résistant, ou se montrent souvent indifférentes à l'action des MAE, malgré leur évolution bénigne à moyen et long terme. Cette prescription n'a qu'un intérêt très relatif, en particulier dans l'épilepsie bénigne de l'enfant à pointes centro-temporales. Parmi les syndromes définis, certains sont très souvent pharmacorésistants : un

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

exemple typique est celui de l'épilepsie méso-temporale associée à une sclérose hippocampique, dans laquelle moins de 5 p. 100 des patients sont parfaitement contrôlés par le traitement.

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

- l'âge de début de l'épilepsie n'a qu'une valeur très relative, car des épilepsies bénignes et sévères peuvent commencer à tout âge.

- la durée de l'épilepsie est en revanche un critère important: en effet, les épilepsies bénignes ont une évolution limitée dans le temps, et une durée d'activité de l'épilepsie supérieure à 3 ou 4 années est donc en faveur d'une épilepsie persistante ;

- la durée depuis laquelle l'épilepsie peut être considérée comme rebelle, qui est souvent différente de la durée d'évolution totale : en effet, la prise en charge optimale n'est pas mise en œuvre chez tous les patients dès le début de l'évolution, et les crises peuvent avoir été contrôlées pendant une certaine durée avant de perdre leur sensibilité aux MAE. Pour certains, une durée très brève, permettant de vérifier la pharmaco-résistance suffit, car la réponse au premier traitement bien conduit peut prédire à 90 p. 100 la présence d'une pharmaco-résistance .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. ;

- le type des crises au cours de l'évolution est un critère intéressant, mais relatif. En effet, la plupart des MAE suppriment assez aisément les crises secondairement généralisées, en laissant persister dans les épilepsies focales rebelles, les crises focales simples ou complexes selon la terminologie classique. Les antécédents d'états de mal témoignent de la gravité de l'épilepsie. Il faut cependant garder à l'esprit que les crises généralisées tonico-cloniques et les états de mal peuvent témoigner aussi de facteurs confondants, comme des sevrages inopinés ;

- la fréquence des crises, et leur répartition dans le temps, sont des critères importants. typiquement, une EPPR est caractérisée par une fréquence relativement stable des crises ;

- le caractère invalidant des crises est extrêmement subjectif et variable. Pour certains patients, une fréquence annuelle est inacceptable, pour d'autres, une fréquence plurimensuelle reste compatible avec une qualité de vie appréciable. Le type des crises est bien entendu un

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

déterminant important de leur retentissement : c'est cependant au patient, et non au médecin, d'apprécier le retentissement des crises sur sa qualité de vie.

– l'étiologie de l'épilepsie joue un rôle majeur dans la rapidité de reconnaissance de son caractère pharmacorésistant. L'IRM a permis de bien cerner certaines étiologies d'EPPR

Retenons pour la pratique les éléments suivants :

– le patient doit avoir reçu, pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité, au moins trois MAE 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.

– ces MAE doivent avoir été donnés à des doses suffisantes, appréciées en mg/kg de poids corporel, ou (mieux) par la mesure des taux sanguins ;

– parmi les médicaments qui auront été essayés en monothérapie, doivent figurer, du fait de leur efficacité prouvée dans le groupe des EPPR : carbamazépine (et/ou oxcarbazépine), phénytoïne et valproate, auxquels il faut à présent ajouter le topiramate ;

– parmi les associations médicamenteuses, la cothérapie valproate +lamotrigine. Pour certains, il peut devenir légitime d'essayer une association de 3 MAE, mais les données des études contrôlées ne confirment pas ce type de pratique ;

– d'autres MAE, seuls ou en association, peuvent être utilisés en fonction du terrain, de l'étiologie (comme le vigabatrin dans certaines malformations), ou de contreindications aux MAE cités plus haut. La place de MAE récents comme la tiagabine, la gabapentine ou le lévétiracétam n'est pas encore bien définie dans le contexte des EPPR, ils méritent certainement d'être essayés; ce qui, pour certains, peut être fait très rapidement ;

– en cas de doute sur la durée, et la tolérabilité (fausses intolérances, effets secondaires non spécifiques ou surestimés), il peut être utile de réessayer un traitement trop rapidement jugé inefficace ou mal toléré, avec cette fois-ci une évaluation soigneuse et détaillée de l'efficacité et de la tolérabilité. La conduite à tenir, pour l'épileptologue qui est souvent consulté pour la première fois par un patient à un stade où le diagnostic de pharmaco-résistance a été porté, peut être résumée (Tableau II).

Tableau II. – Conduite à tenir devant une épilepsie focale pharmaco-résistante.

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

Il s'agit d'un travail particulier, long et détaillé, qui peut nécessiter plusieurs contacts successifs avec le patient et son entourage. Ce travail nécessite la confrontation des données cliniques, pharmacologiques, et des éléments d'information apportés par la neuroimagerie. Il peut déboucher sur une réévaluation complète du dossier, sur la mise en place d'un traitement efficace utilisant, par exemple, des doses beaucoup plus importantes d'un MAE classique comme la carbamazépine, qui n'avait, dans un tel cas, été donnée qu'à des quantités clairement insuffisantes, et cela même si un « taux sanguin thérapeutique » avait été obtenu.

Il faut mentionner ici une pratique utile, qui va de soi dans les équipes pluridisciplinaires orientées vers la prise en charge des patients présentant une EPPR, mais moins dans d'autres contextes : la recherche d'un second avis. La gravité et le coût pour la société d'une EPPR justifient tout à fait qu'un œil neuf soit porté sur des observations complexes, par un épiléptologue expérimenté, et même qu'un avis nouveau soit parfois recueilli pour un patient déjà pris en charge par une équipe compétente. Un tel avis pourra être pris, par exemple, avant la décision de mettre en œuvre ou pas, une procédure d'évaluation préchirurgicale d'une EPPR.

Au terme de cette énumération, nous pouvons donc proposer, pour définir de manière clinique et pratique la pharmaco-résistance d'une épilepsie partielle, la formule suivante :

« Une épilepsie focale peut être considérée comme pharmaco-résistante lorsque des crises invalidantes persistent après deux années de traitement bien suivi (ou moins, en fonction de l'étiologie de l'épilepsie), ayant utilisé au moins trois médicaments antiépileptiques majeurs seuls et en association, et lorsque deux neurologues au moins auront examiné de manière détaillée le dossier du patient. »

V. PARTICULARITÉS DES ÉPILEPSIES PARTIELLES DE L'ENFANT (19,20)

La classification internationale des syndromes épileptiques distingue les épilepsies partielles idiopathiques et les épilepsies partielles symptomatiques ou cryptogéniques de l'enfant (Commission of the ILAE). Une troisième catégorie a été récemment individualisée avec les

épilepsies familiales génétiques, parfois de contrôle difficile. Classiquement, les épilepsies idiopathiques évoluent spontanément vers la guérison à l'adolescence. Néanmoins, elles peuvent être très actives et résistantes aux traitements conventionnels durant plusieurs années (épilepsie partielle atypique bénigne). Peut-on cependant parler de pharmaco-résistance, en cas de persistance des crises, si l'on sait toutefois qu'une guérison est attendue à l'adolescence? Cette classification, indispensable pour l'approche thérapeutique et pronostique, ne doit par ailleurs pas être exclusive et certains syndromes initialement apparentés aux épilepsies généralisées peuvent évoluer vers une épilepsie partielle, tels les spasmes infantiles « focaux ». Un syndrome de West peut en effet être secondaire à une lésion focale et être associé à des crises partielles très précoces, justifiant une prise en charge chirurgicale en cas de pharmaco-résistance.

1. Quand évoquer une pharmaco-résistance chez l'enfant ? (21,22)

Pour leurs études de cohortes, la plupart des auteurs définissent la pharmaco-résistance chez l'enfant par la persistance des crises durant 2 ans minimum à une fréquence d'environ 1 / mois au minimum, (soit 24 crises en 2 ans) malgré un traitement bien conduit. Ces critères ne prennent pas en compte les épilepsies à crises rares mais insuffisamment contrôlées. Néanmoins, de plus en plus d'études portent sur des critères prédictifs précoces et permettent ainsi d'identifier des sous-groupes pour lesquels la pharmaco-résistance devra être évoquée plus tôt, notamment pour les enfants pouvant bénéficier d'autres approches thérapeutiques.

2. Critères prédictifs précoces (23)

D'autres auteurs se sont plus attachés aux critères cliniques, EEG et syndromiques précoces. Ils ont identifié 3 facteurs de risques précoces sur une cohorte de 613 enfants : un facteur syndromique (notamment épilepsies généralisées cryptogéniques), la présence initiale de salves de crises et la présence d'un ralentissement de l'activité de fond EEG initial étaient très significativement corrélés à une pharmaco-résistance. Pour ces auteurs, celle-ci peut être affirmée avec une moyenne de plus d'une crise mensuelle pendant 18 mois, après échec de plus

de deux antiépileptiques. Pour d'autres, l'âge précoce de début est également un facteur de mauvais pronostic et insistent à travers leur travail sur le caractère prédictif du ralentissement EEG initial et de la présence d'un foyer de pointe-ondes. Ils confirment également la corrélation significative avec l'âge précoce de début, l'étiologie symptomatique, la fréquence élevée initiale des crises, la présence d'un état de mal.

3. Quelles étiologies ? (24)

Sur 113 enfants atteints d'épilepsie partielle symptomatique ou cryptogénique recrutés dans un centre tertiaire : 40 sont devenus pharmacorésistants, 73 ont été contrôlés. Des facteurs prédictifs ont été isolés : type de crise à la première visite, fréquence de crises à la première visite, état de mal inaugural ou au cours de l'évolution. Le taux d'épilepsies frontales réfractaires était élevé. Les étiologies sous-jacentes les plus fréquentes sont les encéphalites, suivies par les scléroses temporales méciales et les malformations corticales focales ils ont mis en évidence des facteurs étiologiques de mauvais pronostic tels que l'anoxo-ischémie périnatale, les infections du système nerveux central, les anomalies de gyration. Les épilepsies partielles «catastrophiques » du nourrisson Dans certaines situations, l'épilepsie peut être très active, rapidement rebelle à tout traitement pharmacologique et être accompagnée d'une véritable «encéphalopathie épileptique» : en cas d'hémimégalencéphalie, de syndrome d'Aicardi, de syndrome de Sturge-Weber, notamment. Dans ces circonstances, la pharmaco-résistance peut être affirmée plus rapidement et une chirurgie proposée dès 6 mois d'évolution.

Donc une pharmaco-résistance peut être affirmée chez l'enfant dès 18 mois d'évolution, en cas de persistance d'une moyenne d'une crise par mois ou plus, après échec de plus de 2 antiépileptiques adéquats administrés à posologie suffisante, dans le cas d'une épilepsie partielle symptomatique ou cryptogénique, dont le diagnostic syndromique est certain. Ces critères «précoces» proposés pour les épilepsies très actives, seront bien sûr à moduler pour des formes moins actives dont la pharmaco-résistance ne peut être affirmée que plus tardivement, après 5 années d'évolution. Au vu des études récentes, une évolution vers la pharmaco-résistance peut

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

être évoquée en cas de crises fréquentes initiales ou d'état de mal, de la présence d'un ralentissement diffus EEG initial, devant certaines étiologies (encéphalites, anomalies de gyration ou de migration corticale...). Chez le nourrisson, le délai de 18 mois pour parler d'épilepsie refractaire peut être raccourci en cas d'encéphalopathie épileptogène non contrôlée après 6 mois de traitements adéquats. Une identification précoce des patients réfractaires pourrait permettre d'identifier des groupes pour lesquels un traitement plus agressif pourrait être proposé de façon randomisée.





EPIDEMIOLOGIE
DE LA PHARMACO-
RESISTANCE

I. DEFINITIONS

Il est bien clair qu'il est illusoire de vouloir aborder l'épidémiologie d'un phénomène morbide sans en avoir donné une définition correcte ou du moins consensuelle. Or, suivant qu'elle est envisagée par les cliniciens, les épidémiologistes ou les pharmacologues, la pharmaco-résistance a fait l'objet de nombreuses définitions.

La définition de la pharmaco-résistance devrait être adaptée à une situation ou à une condition déterminée. Ainsi peut-on considérer qu'elle est :

- nécessaire et suffisante dans l'indication d'un nouvel anti-épileptique ou dans l'indication d'un essai thérapeutique.
- nécessaire, mais non suffisante dans l'indication d'une évaluation pré-chirurgicale ;
- irréaliste et pourtant indispensable lorsque l'on prend en compte la disponibilité et le coût des médicaments antiépileptiques dans les pays en voie de développement ;
- indispensable dans l'évaluation du coût de la maladie et des nouveaux médicaments ;
- toujours nécessaire, mais pas indispensable pour évaluer l'épidémiologie analytique, c'est-à-dire les facteurs de risque de la survenue d'une pharmaco-résistance, l'épidémiologie évaluative et l'histoire naturelle de la maladie.

Nous avons proposé une définition pragmatique et heuristique de la pharmaco-résistance:

« 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 «pseudorésistances». (26)

Le délai empirique de deux ans nous paraissait suffisant pour essayer deux monothérapies substitutives et/ou une bithérapie plus ou moins rationnelle. Deux réflexions préalables paraissent indispensables pour aborder les difficultés de notre travail :

- l'épidémiologie est une science relativement « statique » dont le but est de relater, discuter des données descriptives et analytiques rapportées par des enquêtes dont les
-

méthodologies ne sont pas toujours rigoureuses ni identiques. Or, la pharmaco-résistance paraît être une notion dynamique, évolutive où vont intervenir la perception de la maladie par le patient, son entourage et l'avis décisionnel du neurologue dans le contrôle de la maladie.

- l'augmentation importante de la pharmacopée anti-épileptique au cours des dernières années, offre indiscutablement au thérapeute de nombreuses possibilités de traitement et permettrait de prolonger la période des essais thérapeutiques et d'envisager, a priori, une diminution du taux de pharmaco-résistance.

-il n'existe pas de définition universelle et consensuelle de cette entité.

Plusieurs indices permettent d'apprécier le pronostic des épilepsies et d'approcher indirectement la fréquence d'une pharmaco-résistance. (27)

1. Le taux d'incidence

Les meilleures études restent incontestablement les études cohortes d'incidence, qui permettent au mieux de juger de l'évolution de la maladie. Il est cependant quelquefois difficile de s'y retrouver : certaines études explorent l'incidence des premières crises, d'autres celles de l'épilepsie définie par la survenue d'au moins deux crises non provoquées. Dans ce cadre, il convient aussi de différencier les épilepsies nouvellement diagnostiquées définies par « l'index seizure ». i.e, que l'inclusion n'intervient qu'au diagnostic de la crise ou du syndrome épileptique et non pas à la date de survenue de la première crise. Ce point est important lorsque l'on considère les épilepsies se manifestant par des crises non convulsives dont le diagnostic peut se faire des années après le début de la maladie. Le taux moyen d'incidence de l'épilepsie, définie par la survenue d'au moins deux crises non provoquées, observé dans les pays industrialisés, est d'environ 50/100.000, se distribuant suivant une courbe bi-modale relatant le maximum d'incidence chez l'enfant et surtout chez le sujet âgé. Dans une étude l'incidence des crises partielles était de 25 /100 000 (6 pour les crises partielles simples, 16 pour les crises partielles complexes et 15 pour les crises partielles secondairement généralisées). Dans une autre enquête, les épilepsies partielles représentaient 17,1 (33,2 p. 100). L'incidence des crises nouvellement

diagnostiquées semble supérieure dans les pays en voie de développement, ce qui reste à confirmer. (28)

2. Le taux de prévalence

Les études de prévalence sont moins informatives puisque n'y sont inclus que les patients présentant une épilepsie « active » – ceux qui ont eu au moins une crise dans l'année précédant l'étude – et, par définition, ignorent (et donc ne comptabilisent pas) les formes en rémission, avec ou sans traitement, de même que les décès. Le taux de prévalence de l'épilepsie – à de rares exceptions près – est similaire dans tous les pays du monde, s'inscrivant entre 5 et 7 /1 000. Une enquête réalisée dans la région de Béziers (Picot, communication personnelle) a relevé un taux de prévalence standardisé de 6,5 (H : 7,9 ; F : 5,3). Le pourcentage des épilepsies partielles peut être estimé entre 52 et 60 p. 100 tout âge confondu, soit une prévalence de 4/1 000. (28)

3. Le taux de rémission

Le terme de rémission est utilisé pour une période définie sans crise (en règle générale, de un à cinq ans, le plus souvent deux ans) lors du suivi des patients qui peut être très variable. Celui de rémission terminale, lorsque le patient reste sans crise à la fin de l'étude quelque soit sa durée. Comme dans toute maladie chronique, la durée du suivi influence directement le taux de rémission. Il n'est pas toujours précisé dans les études si les patients sont en rémission avec ou sans traitement. Ce taux – entre 62 et 98 p. 100 – est apprécié grâce à des enquêtes cohortes de population ou hospitalières, prospectives ou rétrospectives (Tableau I).

Tableau I. - Taux de rémission observés dans certaines études cohortes

Auteur	Rémission (années)	p. 100 en rémission	N patients	Commentaires
Juul-Jensen (1983) Convulsions fébriles incluses	2	32	969	Tous âges
Annegers (1979)	5	70	457	Tous âges, Toutes étiologies
Okuma (1981)	3	58	1868	Enfants
Elwes (1984)	2	82	106	Crises tonico-cloniques
Oka (1995)	5	79	?	Enfants
Cockerell (1997)	1 2 3 5	84 76 68 54	564	Crise index, Rémission terminale
Lindsten (2001)	1 3 5	73 68 70	89	Crise index
Kwan et Brodie (2000)	5	64	525	Libre de crise, Épilepsie nouvellement diagnostiquée
Sillanpää (2003)	5	57-68	157	Rémission terminale Enfants Suivi : 10-30 ans
Camfield et Camfield (2003)	7-8	54	347	Enfants
Arts (2003)	5	62.1	66	Enfants Rémission terminale

Dans les populations enfants et adolescent, les taux de rémission terminale - 3 à 5 ans sans crises - avec un recul de 10 à 40 ans, varie de 64 à 82 p. 100. (29)

Le taux d'intractabilité, obtenu à partir de certaines études, reste très variable suivant la cohorte considéré et le type de crises et l'étiologie de l'épilepsie (Tableau II).

Tableau II. - Taux d'intractabilité.

Auteurs	N patients	Suivi	P. 100	Etiologie
Annegers (1979)	235 enfants et adultes	10ans	36 30 32 37 42-58	Crypt. tout type Crypt. CGTC Absences CPCComplexes E lésionnelles
Jallon (1979)	103 enfants et adultes	10ans	18.6	tout type
Camfield (2002)	693 enfants	10ans	12.7 7.9 8 54	tout type CGTC et CP Absences Epi sympt.
Berg (2001)	613 enfants		10	tout type E.G. Crypt/sympt E. Idiopathiques E. partielles E. inclassables

Il doit rester bien clair que les patients qui ne sont pas en rémission, n'ont pas pour autant une épilepsie pharmaco-résistante puisque sont inclus dans ces études, les patients ayant fait au moins une crise dans l'année précédant l'enquête, voire dans certains cas une crise dans les cinq dernières années. (29)

4. Le taux de récurrence des crises sous traitement

Le taux de récurrence suit la même méthodologie que le taux de rémission. Dans une étude faite en Suède portant sur 107 patients adultes, suivis pendant au moins dix ans à partir de « l'index seizure », le taux de récurrence, à 1 et 2 ans était respectivement de 41 p. 100 et de 57 p. 100 ; à 750 jours, il était de 58 p. 100 ; aucune récurrence n'a été observée après ce délai. (30)

5. LE TAUX DE RECHUTE APRÈS ARRÊT DE LA MÉDICAMENTATION

La méthodologie de ces enquêtes peut être très variable, le délai de rémission avant le sevrage allant de six mois sans crise à 5 ans, certaines études faisant intervenir des critères EEG, expliquant des taux allant de 11 à 41 p. 100. L'étude la plus fiable rapporte un taux de rechute 41 p. 100 dans les deux ans suivant le sevrage comparé à 22 p. 100 chez les patients ayant poursuivi le traitement. (30)

6. À partir de quand doit-on parler de pharmaco-résistance ?

Dans plusieurs articles certains auteurs pensent pouvoir distinguer dans l'histoire naturelle d'une épilepsie traitée, deux grands types de population. D'une part, les patients qui auront une rémission prolongée, estimée à près de 60 p. 100, où un sevrage médicamenteux peut être envisagé et d'autre part, ceux qui d'emblée auront une épilepsie difficile à traiter le plus souvent en rapport avec une lésion structurelle cérébrale. Les auteurs stipulent qu'une pharmaco-résistance peut être envisagée et diagnostiquée après l'échec d'une monothérapie bien tolérée. S'appuyant sur une cohorte prospective de 525 patients, ils soulignent que si 64 p. 100 sont en rémission au bout de cinq ans, seulement 11 p. 100 seront sans crise après un nouvel essai thérapeutique. Un échec de deux antiépileptiques appropriés et bien tolérés doit laisser suspecter une pharmaco-résistance et permettre de diminuer le délai d'une éventuelle intervention chirurgicale, estimée à 9,9 années dans une cohorte de 333 adultes. Dix pour cent

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire


de 613 enfants, suivis pendant cinq ans ont montré une résistance au traitement dès la première année. Cette suspicion diagnostique de la pharmaco-résistance est encore plus évidente chez l'enfant et lorsqu'il s'agit d'une épilepsie du lobe temporal. L'inverse du raisonnement est vrai: les patients en rémission complète au cours de la première année ont toutes les chances de l'être encore à cinq ans. Une rémission de plusieurs années ne met pas toujours à l'abri de la survenue secondaire d'une pharmaco-résistance : 26 p. 100 d'une cohorte d'enfants sont devenus pharmaco-résistants malgré une apparente rémission. (26,28)

En France, Le chiffre de 20 p. 100, repris dans la majorité des travaux doit être considéré comme une estimation moyenne de la pharmaco-résistance.

Dans une optique plus épidémiologique, nous pourrions considérer, comme d'autres, qu'en terme d'incidence, la pharmaco-résistance représenterait 5 à 10 p. 100 des cas incidents et en terme de prévalence entre 1 et 2/1 000. Elle serait de 0,8 pour les épilepsies partielles. Il ne semble pas que ces données soient modifiées par l'avènement des « nouveaux » anti-épileptiques.

Compte tenu de ces différentes informations, définitions et considérations épidémiologiques, nous pouvons estimer que sur 400 000 cas prévalents d'épilepsies en France, 80 000 entreraient dans le cadre de la définition d'une pharmaco-résistance (soit 1,3/1 000) dont 60 p. 100 ont une épilepsie partielle, soit 48 000 patients (soit, 0,8/1 000). Chez 12,5 et 25,5 p. 100 d'entre eux, nous pouvons ou devons nous poser l'indication d'une exploration pré-chirurgicale, soit 6 à 12 000 patients. À l'issue de cette exploration, l'indication opératoire serait posée dans 25 à 50 p. 100 des cas, ce qui représenterait donc actuellement 3 à 6 000 patients.

En terme d'incidence, en tenant compte du taux proportionnel de mortalité et du taux global de rémission, nous pouvons estimer que le besoin annuel d'une éventuelle intervention chirurgicale, peut être estimée à 450 patients /an. (31)



EVALUATION MEDICO
ECONOMIQUE DE LA
CHIRURGIE DE L'ÉPILEPSIE

Dans cette partie nous ferons une évaluation médico-économique de la chirurgie de l'épilepsie partielle pharmaco-résistante à travers plusieurs études qui étudient l'impact médico-économique de la chirurgie de l'épilepsie sur des données obtenues à partir d'études prospectives.

L'objectif principal de ce travail est une analyse coût-efficacité des deux stratégies thérapeutiques alternatives, la chirurgie de l'épilepsie et la poursuite du traitement médicamenteux dans une cohorte de patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante potentiellement opérable. Dans ce cadre, l'étude a évalué de manière prospective les résultats cliniques, les coûts directs médicaux et non médicaux de la prise en charge médicale et chirurgicale, la qualité de vie liée à la santé et les pertes de production.

Les patients ont été recrutés dans une étude française entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2001 à partir de 15 services d'épileptologie adulte répartis sur l'ensemble du territoire français.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés de plus de 15 ans et de moins de 60 ans, avoir donné leur consentement, présenter une épilepsie partielle symptomatique ou cryptogénique pharmaco-résistante évoluant depuis au moins 2 ans et être susceptibles de bénéficier d'une intervention chirurgicale sur la base des données disponibles au moment de l'inclusion. La pharmaco-résistance était définie par la persistance de crises depuis au moins deux ans malgré un traitement adapté et bien suivi, après l'échec d'au moins deux traitements antiépileptiques comportant au moins une polythérapie. N'ont pas été inclus dans l'étude les patients présentant une pathologie sévère évolutive autre que l'épilepsie (insuffisances cardiaques, respiratoires...), une lésion cérébrale tumorale maligne ou vasculaire évolutive, ne pouvant être suivis sur une période d'au moins deux ans ou n'étant pas en mesure de compléter les questionnaires de qualité de vie du fait de la barrière de la langue ou d'un très faible niveau intellectuel (sauf si le patient peut se faire aider par ses proches).

Les données cliniques recueillies à l'inclusion par l'épileptologue du patient ont porté sur l'histoire de l'épilepsie, les facteurs étiologiques, la sémiologie des crises, les résultats des examens complémentaires et des tests neuropsychologiques.

Le traitement actuel et ses effets secondaires, les traitements essayés depuis le début de l'épilepsie ainsi que le motif d'arrêt de chaque antiépileptique ont également été rapportés. La conclusion diagnostique et l'orientation thérapeutique (explorations chirurgicales d'emblée ou en attente) ont été établies à l'issue de la consultation. Le suivi a été réalisé tous les six mois pendant deux ans à l'occasion d'une consultation dans le centre d'épileptologie. La fréquence des crises, l'évolution de l'épilepsie et de l'état clinique général du patient ont été recueillis. L'évaluation des résultats de la chirurgie en fonction de la fréquence des crises a été réalisée à un an et à 2 ans en fonction de la classification d'Engel et de la nouvelle classification de l'ILAE (Commission on neurosurgery of the International League Against Epilepsy (ILAE) 1997–2001., 2001). Ces classifications ont également été utilisées dans le bras médical pour évaluer l'évolution à un et deux ans. (32)

I. ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE

Les coûts ont été évalués selon le point de vue de la société. L'évaluation des coûts directs médicaux a porté sur les hospitalisations, les examens complémentaires, les consultations hors hospitalisation et le traitement médicamenteux. Le coût de l'hospitalisation a été évalué à partir des tarifs et forfaits journaliers fixés par arrêtés préfectoraux des 01/08/2003 et 01/01/2004 de l'Hérault. Pour le dernier jour d'hospitalisation, seul le forfait journalier a été comptabilisé. Les actes réalisés en dehors des hospitalisations ont été valorisés selon la cotation de la nomenclature générale des actes professionnels (NGAP) et des tarifs en vigueur au 1er janvier 2004. Les coûts directs non médicaux liés aux transports ont été estimés en fonction du moyen de transport (VSL, SAMU, ambulance, voiture personnelle, transports en commun), des distances parcourues et des tarifs légaux du journal officiel en application fin 2003. Les coûts indirects (ou

pertes de production) ont été mesurés en unités physiques (nombre de jours de travail perdus...), les recommandations actuelles étant de ne pas valoriser ces pertes de production.

Un auto-questionnaire initial complété par le patient a permis d'évaluer les coûts directs et indirects observés durant les 12 mois précédant l'inclusion. Les données médicoéconomiques ont ensuite été recueillies de manière prospective tous les 6 mois dans chaque groupe par le patient et par le médecin.

Au total, 286 patients de 16 ans et plus ont été inclus dans l'étude. Sept patients ont été inclus à tort (un patient non pharmaco-résistant, deux patients pour erreurs diagnostiques: pseudo-crisés et épilepsie idiopathique, un patient âgé de plus de 60 ans et 3 patients ayant déjà bénéficié des explorations préchirurgicales et dont la non-opérabilité avait déjà été établie). Parmi les 279 patients restants, 11,1 p. 100 (N = 31) n'ont bénéficié d'aucun suivi après la visite d'inclusion. Ces sorties d'étude correspondaient à 30 patients perdus de vue et une sortie du fait de la volonté du patient. Le recueil des données n'étant pas terminé, le traitement médical ou chirurgical n'a pas encore été défini pour 37 patients qui ne sont donc pas pris en compte dans l'analyse. Enfin, 44 patients jugés non opérables à l'issue des explorations ont été exclus de l'analyse. (33)

Les motifs de non-chirurgie correspondaient à une épilepsie bilatérale dans 27 cas, une zone épileptogène fonctionnelle pour 8 patients et une zone non localisée dans 9 cas.

Ce travail porte donc sur 167 patients, 89 pour le bras chirurgical et 78 pour le bras médical. La comparabilité des deux groupes en fonction des caractéristiques initiales est rapportée dans le tableau I. (32)

**Tableau I. - Comparaison des caractéristiques cliniques initiales
entre groupes médical et chirurgical.**

	Chirurgical	Médical	Pourcentage
Âge à l'inclusion (années)	n = 89	n = 78	0,32
Moyenne (écart-type)	37 (± 9)	35 (± 9,5)	
Médiane (min-max)	37 (17-54)	34 (16-57)	
Sexe			0,89
Femme	56 (62,9 p. 100)	48 (61,5 p. 100)	
Homme	33 (37,1 p. 100)	30 (38,5 p. 100)	
Age début maladie (ans)	n = 88	n = 77	0,52
Moyenne (écart-type)	13 (± 9)	15 (± 10,5)	
Médiane (min-max)	12 (1-41)	12 (0-41)	
Durée d'évolution de l'épilepsie (en an)	n = 88	n = 77	0,11
Moyenne (écart-type)	23 (± 11)	20,5 (± 13)	
Médiane (min-max)	25 (2,5-47)	21 (0,5-49)	
Fréquence des crises au cours des 12 derniers mois			< 0,0001
< 1 /mois	0 (0 p100)	6 (7,7 p100)	
1 à 4 /mois	21 (23,6 p100)	38 (48,7 p100)	
5 à 30 /mois	62 (69,7 p100)	27 (34,6 p100)	
> 30/mois	6 (6,7 p100)	7 (9,0 p100)	
Nombre de généralisations secondaires (par an)	n = 86	n = 73	0,12
Moyenne (écart-type)	5,3 (± 16,9)	4,6 (± 9,0)	
Médiane (min-max)	0 (0-120)	0 (0-48)	
Durée d'intervalle libre de crises (jours)	n = 85	n = 70	0,57
Moyenne (écart-type)	29 (± 71,5)	32,1 (± 43,5)	
Médiane (min-max)	15 (0-640)	15 (0-213)	
Type d'épilepsie			0,02
Symptomatique	54 (60,7 p100)	33 (42,3 p100)	
Cryptogénique	28 (31,5 p100)	41 (52,6 p100)	
Indéterminé	7 (7,9 p100)	4 (5,1 p100)	
Type d'épilepsie : localisation*			0,002
Temporale	77 (86,5 p100)	46 (59,7 p100)	
Frontale	2 (2,2 p100)	6 (7,8 p100)	
Fronto-temporale	6 (6,7 p100)	9 (11,7 p100)	
Temporo-périsylvienne	1 (1,1 p100)	8 (10,4 p100)	
Autres	3 (3,4 p100)	8 (10,4 p100)	

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

	Chirurgical	Médical	Pourcentage
Résultats IRM : présence de lésion			
Aucune	10 (12,7 p100)	25 (38,5 p100)	0,0007
Limitée	65 (82,3 p100)	33 (50,8 p100)	
Étendue	2 (2,5 p100)	5 (7,7 p100)	
Multiplés	2 (2,5 p100)	2 (3,1 p100)	
Résultats IRM : type de lésion			
Sclérose hippocampique	55 (61,8 p100)	22 (28,2p100)	< 0,0001
Lésions spécifiques :			
-lésion cicatricielle (AVC, chirurgie, traumatisme...)	3 (16,7 p100)	7 (43,7 p100)	0,25
-Malformation vasculaire	3 (16,7 p100)	1 (6,2 p100)	
-Dysplasie-dysgénésie	12 (66,7 p100)	8 (50,0 p100)	
Troubles psychiatriques			
Troubles anxieux	39 (43,8 p100)	26 (34,2 p100)	0,26
Troubles dépressifs	25 (28,1 p100)	11 (14,5 p100)	0,04
Déficit intellectuel			
Retard mental	4 (4,5 p100)	2 (2,6 p100)	0,69
Troubles cognitifs	48 (54,5 p100)	27 (35,1 p100)	0,01

* Avant explorations pré chirurgicales.

Les patients qui seront finalement opérés ont une fréquence des crises plus importante à l'inclusion. Ils présentent plus fréquemment une épilepsie symptomatique (60 p. 100 des cas contre 42 p. 100) et localisée au niveau temporal (86,5 p. 100 contre 59,7 p.100). À l'IRM, la lésion est limitée (82,3 p. 100 contre 50,8 p. 100) et une sclérose hippocampique est retrouvée dans 82,3 p. 100 des cas. L'âge de début de l'épilepsie, la durée d'évolution et la durée moyenne des intervalles intercrises sont comparables entre les deux groupes. Les troubles dépressifs et les troubles cognitifs sont plus fréquents dans le groupe des patients opérés. Le nombre d'antiépileptiques (AE) essayés, le nombre total d'AE prescrits au moment de l'inclusion ainsi que le nombre d'AE de nouvelle et d'ancienne générations sont comparables entre les deux groupes (résultats non présentés). L'ensemble des scores de qualité de vie du QOLIE-31, du SEALS et du NHP sont également comparables à l'inclusion (résultats non présentés).

II. ÉVOLUTION DE LA FREQUENCE DES CRISES

Parmi les 70 patients revus 12 mois après leur intervention, 82,9 p. 100 sont libres de crises (tableau II). À 24 mois, ce taux est de 92,6 p. 100 parmi les 27 patients revus. On constate également une amélioration importante chez les patients non opérés puisque 23,4 p. 100 parmi les 64 patients suivis ne présentent plus de crises à 12 mois et parmi 57 patients suivis à 24 mois, ce taux est de 24,5 p.100. Le pourcentage de variation du nombre de crises à un et deux ans de suivi est rapporté dans le tableau III. Dans la mesure où il s'agissait d'une variation relative, la comparaison entre opérés et non opérés a été réalisée et montre des différences très significatives.

Coûts directs médicaux et non médicaux Durant les 12 mois précédant l'inclusion, les coûts directs par patient s'élèvent en moyenne à 4 773,6 € et les coûts directs médicaux à 4 487,5 €. Ils se décomposent selon divers postes rapportés dans le tableau IV. Le coût des explorations préchirurgicales et de l'intervention chirurgicale par patient s'élève en moyenne à 19 395,9 € (N = 77) (médiane = 17 982,8 €, minimum 8 798 €, maximum 37 423,7 €). Les explorations préchirurgicales, recueillies pour 89 patients opérés, montrent que 79 patients ont eu un EEG-vidéo, 66 une IRM, 58 un SPECT, 19 un PET, 25 un test de Wada, 17 une IRM fonctionnelle, 48 un dosage d'antiépileptiques et 57 un bilan neuropsychologique. Un EEG-vidéo avec implantation d'électrodes intracrâniennes a été réalisé chez 15 patients.

Pendant les 12 mois suivant l'opération, les coûts directs médicaux s'élèvent en moyenne à 4 494,4 € par patient et les coûts directs totaux à 4 875 € Lorsqu'on ne considère Que les patients avec crises, les coûts directs médicaux s'élèvent en moyenne à 5 065,9 € par patient et les coûts directs globaux à 5 478,2 €. Pour les patients sans crise, ces coûts sont respectivement de 4 410,0 € et 4 785,7 €. Les diverses composantes de ces coûts sont rapportées dans le tableau IV.

Tableau II. - Fréquence mensuelle des crises à l'inclusion, à 12 et 24 mois. (32)

	Initial		12 mois		24 mois	
	Opérés opérés n = 89	Non n = 74	Opérés n = 70	Non opérés n = 64	Opérés n = 27	Non opérés n = 57
Libre de crises	0	0	58 (82,9 p100)	14 (21,9 p100)	25 (92,6 p100)	14 (24,5 p100)
< 1/mois	0	6 (7,7 p100)	4 (5,7 p100)	7 (10,9 p100)	1 (3,7 p100)	8 (14,0 p100)
1 à 4 /mois	21 (23,6 p100)	38 (48,7 p100)	5 (7,1 p100)	24 (37,5 p100)	0	20 (35,1 p100)
5 à 30 /mois	62 (69,7 p100)	27 (34,6 p100)	3 (4,3 p100)	17 (26,6 p100)	1 (3,7 p100)	14 (24,6 p100)
> 30/mois	6 (6,7 p100)	7 (9,0 p100)	0	2 (3,1 p100)	0	1 (1,7 p100)

Tableau III. - Pourcentage de réduction du nombre mensuel de crises à 12 et 24 mois de suivi*. (32)

	Suivi 12 mois		Suivi 24 mois	
	Opérés n = 70	Non opérés n = 64	Opérés n = 27	Non opérés n = 57
100 p. 100	58 (82,9 p100)	14 (22,2 p100)	25 (92,6 p100)	13 (24,1 p100)
> 50 p. 100	9 (12,9 p100)	11 (17,5 p100)	1 (3,7 p100)	15 (27,8 p100)
de 30 à 50 p100	2 (2,9 p100)	7 (11,1 p100)	1 (3,7 p100)	4 (7,4 p100)
< 30 p. 100	1 (1,4 p100)	31 (49,2 p100)	0	22 (40,7 p100)
p	< 0,0001		< 0,0001	

*((Nombre de crises initial - Nombre de crises à 12 mois) / Nombre de crises initial) x 100.

**Tableau IV. – Coûts directs médicaux annuels
avant et après chirurgie chez les patients opérés (en euros). (32)**

	Ensemble des Patients		Patients sans crise avec traitement		Patients avec crises et avec traitement	
	N	Moy (min-max)	N	Moy (min-max)	N	Moy (min-max)
Coûts en initial						
- Médicaments	89	1 782,4 (109,6-7 397,0)	-	-	89	1 782,4 (109,6-7 397,0)
- Consultations	89	205,6 (0,0-1 251,9)	-	-	89	205,6 (0,0-1 251,9)
- Hospitalisations	82	1 885,0 (0,0-30 191,2)	-	-	82	1 885,0 (0,0-30 191,2)
- Examens*	89	614,6 (0,0-4 412,1)	-	-	89	614,6 (0,0-4 412,1)
- Transports	68	286,1 (2,0-1 715,0)			68	286,1 (2,0-1 715,0)
Coûts à 1 an						
- Médicaments	40	1 550,2 (42,0-3 886,6)	34	1 633,4 (95,9-3 886,6)	6	286,1 (2,0-1 715,0)
- Consultations	38	188,4 (0,0-565,90)	33	184,1 (0,0-565,9)	4	286,1 (2,0-1 715,0)
- Hospitalisations	43	2 547,9 (0,0-39 464,3)	37	2 387,9 (0,0-39 464,3)	6	3 534,1 (0,0-7 068,2)
- Examens*	36	207,9 (0,0-538,72)	30	204,6 (0,0-538,7)	6	224,3 (0,0-516,0)
- Transports	22	380,7 (3,0-1 654,5)	19	375,7 (3,0-1 654,5)	3	412,3 (104,9-711,0)
Coûts à 2 ans						
- Médicaments	22	1 290,1 (236,0-3 026,8)	19	1 311,5 (236,0-3 026,8)	3	1 154,9 (353,9-1 814,2)
- Consultations	25	109,0 (0,0-451,6)	23	1 311,5 (236,0-3 026,8)	2	54,3 (0,0-108,6)
- Hospitalisations	27	610,8 (0,0-8 246,3)	24	1 311,5 (236,0-3 026,8)	3	1 963,4 (0,0-5 890,2)
- Examens*	13	197,8 (2,0-773,0)	24	1 311,5 (236,0-3 026,8)	3	421,5 (0,0-1 134,3)
- Transports			12	210,5 (2,0-773,0)	1	421,5 (0,0-1 134,3)

*Hors hospitalisation.

Durant la seconde année après l'intervention, les coûts directs médicaux s'élèvent en moyenne à 2 112,3 € par patient et les coûts directs globaux à 2 310 €. Pour les patients avec crises, ces coûts sont respectivement de 3 594,1 € et 3639,1 €, pour les patients libres de crises, de 1 929,4 € et 2 139,9 €.

III. RAPPORT COUT-EFFICACITE (RCE) (34)

Un an après la chirurgie, les coûts directs médicaux (CDM), incluant les explorations, l'intervention et la prise en charge de la première année postopératoire, sont en moyenne de 23 416,3 €. Lorsque les coûts directs non médicaux (transports) sont pris en compte, on obtient un coût total de 24 271,0 €. Dans le bras médical, les CDM estimés sur l'année précédant l'intervention sont de 4 487,5 € et de 4 773,6 € en incluant les coûts directs non médicaux. Dans le groupe de patients opérés, l'efficacité correspondant à la probabilité d'être libre de crises, est de 0,83. L'efficacité dans le bras médical a été considérée comme nulle. Le RCE est de 23 416,3 € pour obtenir une année supplémentaire sans crise lorsqu'on considère les seuls coûts directs médicaux et de 23 530,5 € en incluant les coûts des transports. Deux ans après la chirurgie, les CDM et les CD totaux sont respectivement de 26 002,6 € et 26 581,0 €. L'efficacité cumulée (0,83 la 1^{re} année et 0,96 la 2^e) est de 1,79. Pour les patients traités médicalement, ces coûts moyens cumulés sur deux ans sont de 8 975,1 € et 9 547,3 €, l'efficacité étant toujours considérée comme nulle. Le RCE à 2 ans est alors égal à 9 529,1 € par année supplémentaire sans crise, lorsqu'on considère les seuls coûts directs médicaux et à 9 532,6 € en prenant en compte les coûts des transports. L'extrapolation sur la vie entière des patients permet de définir le délai à partir duquel le bras chirurgical devient dominant par rapport au bras médical, c'est-à-dire lorsque le coût de la stratégie chirurgicale devient moindre que celui occasionné par la stratégie médicale pour avoir une année supplémentaire sans crise. Ce délai se situe entre 8 et 9 ans si l'on ne considère que les coûts directs médicaux. Pour l'ensemble des coûts directs, il se situe entre 7 et 8 ans. Si le coût moyen des traitements chez les patients opérés libres de crises n'est pas divisé par 2 au-delà de la seconde année, l'équilibre entre les deux stratégies est retardé de quelques mois. Une analyse de sensibilité a été effectuée dans le modèle ne prenant

en compte que les coûts directs médicaux. La valeur du RCE apparaît peu sensible à l'âge des patients, au taux d'escompte et à la proportion des patients sans crise après chirurgie. Lorsque les patients sont opérés à 20 ans, la stratégie chirurgicale devient dominante entre 7 et 8 ans. Avec un taux d'escompte fixé à 0 p. 100, puis à 5 p. 100, la stratégie chirurgicale devient dominante respectivement entre 7 et 8 ans et entre 8 et 9 ans. Si l'efficacité, définie par la proportion de patients sans crise ni aura de la classification d'Engel, était de 56 p. 100 comme dans l'étude (34), la stratégie chirurgicale deviendrait dominante entre 8 et 9 ans. La valeur du RCE est plus sensible au coût de la chirurgie. Lorsqu'on prend le 1er quartile du coût de la chirurgie (14 425,6 €), la stratégie chirurgicale devient dominante entre 5 et 6 ans. Avec le 3e quartile (22 741,0 €), cette stratégie ne devient dominante qu'entre 9 et 10 ans. Les résultats suggèrent que le modèle est robuste.

IV. LES COUTS INDIRECTS : PERTES DE PRODUCTION (32,35)

La situation professionnelle des patients opérés d'une part et des non opérés d'autre part, ne varie pas significativement entre l'inclusion et le suivi à un et deux ans. Le permis de conduire et la conduite automobile sont des indicateurs socioprofessionnels majeurs. Dans le bras chirurgical, 67,8 p. 100 des patients (N = 59) ont leur permis de conduire en initial et parmi eux, seuls 43,1 p. 100 conduisent. À un an, seul un patient supplémentaire a obtenu son permis, mais en revanche 63,2 p. 100 (N = 24) des patients ayant leur permis conduisent. À deux ans, parmi les 13 patients ayant répondu et ayant leur permis, tous conduisent. Dans le bras médical, 61,5 p. 100 des patients ont leur permis à l'inclusion et parmi eux, 57,4 p. 100 conduisent. Un patient supplémentaire obtient son permis à un an de suivi. La proportion de ceux qui conduisent est de 62,5 p.100 à un an et 76,3 p. 100 à deux ans.

Tableau V. - Activité professionnelle des patients en initial, à un an et deux ans.

Situation	Initial		12 mois		24 mois	
	Opérés n = 85	Non opérés n = 74	Opérés n = 64 56	Non opérés n =	Opérés n = 20 47	Non opérés n =
Activité ou étudiant	58 (68,2 p100)	52 (71,2 p100)	46 (71,9 p100)	38 (67,9 p100)	14 (70,0 p100)	36 (76,6 p100)
Femme au foyer	10 (11,7 p100)	7 (9,6 p100)	2 (3,1 p100)	4 (7,1 p100)	1 (5,0 p100)	2 (4,3 p100)
Chômage	6 (7,1 p100)	7 (9,6 p100)	6 (9,4 p100)	4 (7,1 p100)	3 (15,0 p100)	4 (8,5 p100)
Invalidité	9 (10,6 p100)	5 (6,8 p100)	10 (15,6 p100)	8 (14,3 p100)	1 (5,0 p100)	5 (10,6 p100)
Retraite	2 (2,3 p100)	2 (2,7 p100)	0	2 (3,6 p100)	1 (5,0 p100)	0

V. ÉVOLUTION DES SCORES DE QUALITE DE VIE (36)

Chez les patients opérés, la variation à un an des scores du QOLIE-31 révèle une amélioration significative du score global et du score de chacune des dimensions du QOLIE-31 (Tableau VI).

Tableau VI. – Scores du QOLIE-31 chez les patients opérés : moyenne (écart-type).

	Initial	Suivi 12 mois	Variation* p** T12-T0	Suivi 24 mois	Variation p** T24-T0
	n = 88	n = 46		n = 7	
Anxiété/aux crises	37,5(23,9)	76,0 (26,1)	35,6 (36,1)	88,8 (14,9)	61,8 (28,3)
Qualité de vie globale	58,1 (18,6)	< 0,0001		0,03	
Bien-être émotionnel	53,2(20,8)	72,7 (20,3)	18,7 (24,8)	79,0 (6,5)	17,5 (18,5)
Énergie/fatigue	46,0(18,3)	< 0,0001		0,06	
Fonctionnement cognitif	49,7(23,0)	63,6 (21,9)	13,4 (28,0)	70,0 (16,0)	14,7 (26,9)
Effets des traitements	42,0(29,4)	0,0008		0,31	
Fonctionnement social	41,6(25,2)	57,6 (20,1)	11,6 (25,3)	63,3 (11,3)	7,5 (22,5)
Score global	48,9(16,1)	0,005		0,72	
		59,3 (26,9)	,5 (26,9)	55,7 (27,9)	5,4 (33,2)
		0,03		0,69	
		64,6 (25,4)	22,1 (32,3)	69,9 (36,5)	24,5 (21,2)
		< 0,0001		0,06	
		68,7 (23,4)	21,2 (31,4)	90,1 (12,0)	34,3 (27,5)
		< 0,0001		0,03	
		68,6 (14,5)	17,1 (22,0)	75,4 (11,7)	21,0 (23,5)
		0,0002		0,12	

*Différence : score suivi moins score initial. **Test non paramétrique de Wilcoxon apparié.

Le suivi après l'intervention n'ayant pas encore atteint un délai de 2 ans pour la plupart des patients, l'effectif est très faible. Nous constatons toutefois qu'il existe déjà des différences significatives pour les dimensions « anxiété par rapport aux crises » et « fonctionnement social » et une tendance ($p = 0,06$) pour « qualité de vie globale » et « effets des traitements ». Dans le groupe des patients traités médicalement, après un an de suivi, les résultats montrent une amélioration plus modeste, mais significative pour quatre dimensions (« QdV globale », $p = 0,02$; « bien-être émotionnel », $p = 0,006$; « énergie/fatigue », $p = 0,04$; « fonctionnement social », $p = 0,04$) et le score global du QOLIE-31 ($p = 0,002$). À 2 ans, seules les dimensions « anxiété par rapport aux crises » ($p = 0,0005$), « effets des traitements » ($p = 0,002$) et « fonctionnement

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

social » ($p = 0,008$) ainsi que le score global restent significatifs. Chez les patients opérés, la variation entre les scores initiaux et les scores à un an du SEALS révèle une amélioration significative pour trois des dimensions du SEALS (cognition, dysphorie et fatigue) et pour le score global (Tableau VII). Compte tenu du faible effectif, un seul score tend à varier de manière significative deux ans après l'intervention (dysphorie).

Chez les patients traités médicalement, les variations des scores du SEALS un an après l'inclusion montrent une amélioration significative pour trois des dimensions (dysphorie, $p < 0,001$; fatigue, $p = 0,03$ et irritabilité, $p = 0,004$) et pour le score global ($p = 0,004$). En revanche, nous constatons une nette aggravation du score de l'anxiété ($p < 0,001$). Après 2 ans de suivi, seule l'amélioration du score de la dysphorie ($p < 0,001$) reste significative. L'aggravation du score de l'anxiété persiste avec une moindre variation ($p = 0,05$).

Tableau VII. – Scores du SEALS chez les patients opérés : moyenne (Écart-type).

	Initial	Suivi 12 mois	Variation* T12-T0	p**	Suivi 24 mois	Variation T24-T0	p**
	n = 88		n = 46		n = 7		
Cognition	48,4 (22,4) 0,81	60,8 (27,2)	18,0 (33,5)	0,0009	56,1 (26,7)	4,3 (29,7)	
Dysphorie	29,9 (16,8) 0,06	78,5 (17,9)	36,7 (35,8)	< 0,0001	84,7 (17,3)	45,1 (35,0)	
Fatigue	44,1 (24,5) 0,94	66,0 (23,7)	19,9 (34,8)	< 0,0001	60,3 (27,0)	8,0 (30,3)	
Irritabilité	40,0 (27,4) 0,44	62,9 (24,3)	9,3 (46,5)	0,37	73,4 (18,7)	23,1 (49,0)	
Anxiété	70,9 (21,5) 0,81	42,8 (25,0)	- 4,0 (36,3)	0,50	58,9 (32,2)	11,5 (46,6)	
Score global	45,2 (16,4) 0,11	63,5 (19,8)	19,2 (26,5)	< 0,0001	64,7 (20,5)	15,3 (24,3)	

*Différence : score suivi moins score initial. **Test non paramétrique de Wilcoxon apparié.

VI. COMMENTAIRES DES RESULTATS

Les résultats préliminaires de cette étude prospective médico-économique suggèrent que la chirurgie de l'épilepsie comparée à la poursuite de la prise en charge médicale devient coût-efficace dans un délai compris entre 7 et 8 ans. Les coûts pris en compte sont les coûts directs médicaux et non médicaux estimés du point de vue de la société.

L'efficacité retenue est la disparition des crises, avec ou sans auras. Un an après l'intervention chirurgicale, 83 p. 100 des patients n'ont plus de crise et le montant des coûts directs médicaux s'élève à 4 494,4 € et celui de l'ensemble des coûts directs à 4 473,6 €. Pour avoir une année supplémentaire sans crise, la chirurgie comparée à la prise en charge médicale nécessite un coût supplémentaire de 23 416 €. Deux ans après la chirurgie, le coût d'une année supplémentaire sans crise n'est plus que de 9 529 € et ce, principalement, du fait d'un pourcentage important (96 p. 100) de patients sans crise, avec ou sans traitement. Une extrapolation de ces données sur la vie entière des patients suggère que les coûts liés à la chirurgie s'équilibrent avec ceux de la prise en charge médicale entre 7 et 8 ans après l'intervention. Les données de la littérature suggèrent des proportions de patients libres de crises après la chirurgie: 65 à 80 p. 100 des patients opérés par lobectomie temporale ne présentent plus de crise. Dans un essai contrôlé randomisé (3) réduisant les biais de sélection, les auteurs ont observé 64 p. 100 (23 sur 36 opérés) de patients libres de crises un an après une résection du lobe temporal et 42 p. 100 de patients (15 sur 36) ne présentant plus ni crise ni aura. La chirurgie d'épilepsie extratemporale induirait 50 à 63 p. 100 de rémission.

Plusieurs études médico-économiques ont été précédemment réalisées sur la chirurgie des épilepsies temporales pharmaco-résistantes. La première étude a été effectuée en 1980 en Allemagne (32) à partir de 46 établissements spécialisés. Les auteurs concluaient à l'époque que la chirurgie de l'épilepsie aurait permis un gain de 2,26 billions de Deutchmarks sur une période de 30 ans en réduisant les coûts médicaux et les pertes de production. La seconde étude a été réalisée en 1995 au Canada (42) à partir de données réelles et bibliographiques. Selon une approche « en intention de traiter » (tout patient exploré est analysé dans le bras chirurgical

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

indépendamment de la décision chirurgicale finale), la proportion de patients libres de crises retenue comme critère d'efficacité est de 65 p. 100 dans le bras chirurgical et 12 p. 100 dans le bras médical. Seuls les coûts directs sont pris en compte. Le rapport coût-efficacité n'a pas été calculé, mais les coûts cumulés dans chacune des stratégies s'équilibrent au cours de la neuvième année grâce aux économies faites sur le coût des antiépileptiques dans le bras chirurgical. Dans une analyse similaire faite en 2002 à partir de données de la littérature, les auteurs (35) ont simulé à long terme l'évolution des coûts directs et indirects. Le critère d'efficacité correspondait à la disparition des crises, avec ou sans auras. Les coûts directs s'équilibrent entre les deux stratégies entre 14 et 15 ans après la chirurgie. En ne considérant que les CDM, l'équilibre est obtenu après 35 ans de traitement. Par ailleurs, les coûts directs pris en compte portent sur un groupe de patients incluant des enfants. Les frais d'éducation et de garde, inclus dans les coûts directs non médicaux, sont très onéreux et représentent 56 p. 100 des coûts directs. Ce sont ces coûts directs non médicaux observés chez les enfants qui font passer le délai d'équilibre des coûts entre la stratégie médicale et chirurgicale de 35 ans (sans les CD non médicaux) à 14,4 ans. (38)

Deux études coût-utilité ayant utilisé une méthodologie très voisine ont été réalisées en 1997 aux USA. À partir d'une cohorte hypothétique de patients présentant une épilepsie temporale pharmacorésistante, comparaient, dans une analyse en intention de traiter, la stratégie chirurgicale au traitement médical standard. Seuls les coûts directs médicaux ont été pris en compte. Le taux d'escompte était de 5 p. 100. Pour révéler la fonction d'utilité individuelle, la valeur du résultat a été calculée, selon la méthode des QALYs (années de vie pondérées par qualité de vie), en multipliant la durée de survie attendue par un coefficient de qualité associé à un état de santé donné. Ce coefficient a été déterminé à l'aide du questionnaire Epilepsy Surgery Inventory-55 (ESI-55) (37). Les préférences n'ont donc pas été mesurées directement contrairement aux recommandations. L'impact est évalué sur la durée de vie restante des sujets en utilisant un modèle de Markov.

Le ratio coût-utilité marginal obtenu pour la chirurgie est de 15 581 \$ par QALY, ce qui signifie que la société doit consentir à un investissement supplémentaire de 15 581 \$ pour

gagner un an en bonne santé. L'étude de sensibilité montre que ce résultat est particulièrement influencé par les examens complémentaires réalisés après le monitoring longue durée, par la proportion de sujets libres de crises après chirurgie et par la variation du score de QdV. Enfin ils évaluent les coûts directs médicaux dans une cohorte de patients traités chirurgicalement et les comparent aux coûts correspondant à la poursuite de leur traitement médical préopératoire. Les auteurs projettent l'écart des coûts sur la durée de vie des patients. La chirurgie entraînerait un accroissement moyen de 1,1 QALY pour un coût de $\leq 29\,800$ \$, soit un ratio coût-efficacité de 27 200 \$ par QALY. Ce résultat serait comparable à celui de techniques médicales et chirurgicales couramment utilisées dans d'autres domaines. Dans l'étude (32), l'efficacité clinique n'a pas été pondérée par la notion de préférences contrairement aux études (10) et les pertes de production n'ont pas été valorisées.

1. Les coûts indirects

À un an comme à deux ans, les résultats ne montrent pas d'augmentation significative de l'activité professionnelle et de la conduite. Mais, comme tendent à le montrer les données de la littérature, l'impact de la chirurgie dans ce domaine s'observe à plus long terme. Dans une étude (40) aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les deux groupes traités médicalement et les patients opérés au niveau des activités quotidiennes, sociales et du statut marital. Trois autres études se sont intéressées à la situation professionnelle après chirurgie. Comme dans l'étude (32), certains auteurs (37) n'ont pas constaté pas de modifications notables au niveau de l'emploi chez les patients opérés. En revanche, d'après d'autres auteurs (39) le taux d'emploi augmenterait de façon significative après chirurgie. Parmi les patients libres de crises après l'intervention, 73 p. 100 ont trouvé un emploi contre 47 p. 100 si la fréquence des crises est inférieure à 10 par an. Cette proportion est de 23 p. 100 pour les patients dont la fréquence reste supérieure à 10 et les sujets non opérés.

L'impact de la chirurgie sur l'emploi n'apparaîtrait que dans un délai d'environ trois ans. Enfin, 46 p. 100 des sujets n'ayant plus de crise ont obtenu leur permis de conduire après l'intervention et ce dans un délai moyen d'environ deux ans. Cette intégration professionnelle

débuterait dès la première année suivant l'intervention et continuerait d'augmenter légèrement sur une période de 5 ans. La diminution des coûts indirects serait d'autant plus importante que le traitement chirurgical est entrepris précocement, avant que ne se pérennisent les difficultés d'insertion sociale et professionnelle.

D'après diverses sources de données concernant les coûts indirects, données non publiées obtenues sur un échantillon de 250 patients opérés), (35) le chômage et le sous emploi représentaient initialement 58 p. 100 des coûts indirects et 39 p. 100 des coûts totaux. Chez les sujets opérés n'ayant plus de crise, le gain lié à la reprise du travail ne débuterait que deux ans après la chirurgie pour devenir maximal à 5 ans. Dix ans après le début du suivi, la réduction des coûts indirects en rapport avec le chômage est de 31 p. 100 dans le groupe chirurgical en comparaison avec le groupe médical. Lorsque les coûts indirects et les coûts directs sont pris en compte, le coût total de la chirurgie devient inférieur à celui du groupe médical en 7,3 ans, c'est-à-dire en deux fois moins de temps que lorsque les calculs sont effectués à partir des seuls coûts directs. Cette étude démontre combien l'estimation des coûts peut être influencée par l'inclusion ou non de différents postes de dépenses. Dans cette analyse, les auteurs n'ont pas évalué l'impact de la mortalité, des variations du taux d'escompte et des différentes procédures d'explorations préchirurgicales. Or, comme le montrent les résultats d'une étude (32), certaines de ces variables, telles que le taux d'escompte, ont un retentissement économique à long terme très important. Les résultats de cette étude confirment ceux des travaux réalisés dans différents pays. Bien qu'il s'agisse de résultats préliminaires d'une étude de cohorte observationnelle, ce travail tend à montrer, tant sur le plan clinique, médico-économique que sur la qualité de vie, l'intérêt de la chirurgie de l'épilepsie dans les épilepsies partielles pharmaco-résistantes de l'adulte. En ne tenant compte que des coûts directs, la chirurgie devient coût-efficace dans un délai relativement court, compris entre 7 et 8 ans. L'intégration des coûts indirects, dans une perspective à moyen terme, étant susceptible de réduire encore considérablement ces délais, nous ne pouvons que recommander, du point de la société, le développement de la chirurgie de l'épilepsie.



Les critères de gravité les plus importants sont la fréquence élevée de crise et le type de crise avec notamment des crises avec chutes. Cependant, la présence d'une lésion cérébrale et de sa localisation, le handicap, le nombre de traitements utilisés, la mauvaise intégration sociale, les antécédents d'état de mal épileptique, le taux de mortalité, les traumatismes, les retentissements cognitif et thymique et l'altération de la qualité de vie sont aussi des critères de gravité à prendre en compte.

I. L'IMPORTANCE DE LA LOCALISATION ET DE LA LÉSION (43)

Le type de lésion mise en évidence par l'IRM cérébrale a une valeur pronostique. Chose qui est montré sur une population de 2200 patients pris en charge dans un service d'épileptologie que le non contrôle des crises s'observait dans 65 p. 100 des patients présentant une épilepsie partielle symptomatique, 55 p. 100 dans les épilepsies partielles cryptogéniques. Ces auteurs retenaient que l'épilepsie du lobe temporelle était l'épilepsie la plus pharmaco-résistante. La présence d'une sclérose hippocampique (11 p. 100 libre de crise), d'une dysplasie cérébrale (24 p. 100 de libre de crise) et d'une double pathologie (3 p. 100) étaient les lésions les plus fréquemment responsables d'une pharmaco-résistance dans les épilepsies du lobe temporelle.

II. LES ÉTATS DE MAL ÉPILEPTIQUE

La définition de l'état de mal épileptique de Gastaut (1967), est volontairement floue mais bonne et reste d'actualité. Il s'agit d'un « Etat caractérisé par une crise épileptique qui persiste suffisamment longtemps (crise prolongée) ou se répète avec des intervalles suffisamment brefs pour créer une condition épileptique fixe et durable ». La Ligue International Contre l'Epilepsie a donné comme définition « une crise qui dure plus de 30 minutes, ou une répétition de crises pendant plus de 30 minutes sans retour à une conscience normale ». La conférence de consensus française (1995) a proposé une définition plus opérationnelle. Elle considère que « un état de mal est effectif et nécessite une prise en charge spécifique dès que la durée ou la condition épileptique est anormalement prolongée et expose à un risque vital ou fonctionnel. Dans le cadre

d'une épilepsie convulsive généralisée, ce stade est atteint dès la constatation de trois crises successives sans reprise de conscience ou lorsqu'une activité convulsive continue se prolonge au-delà de 10 minutes ».

La fréquence des états de mal épileptiques a été diversement appréciée en Europe et aux États-Unis. Une enquête épidémiologique (44) a été effectuée dans six cantons suisses avec la définition de l'état de mal épileptique selon la Ligue International Contre l'Epilepsie. Ils ont révélé une incidence annuelle standardisée d'état de mal de 10,3 /100 000 plus basse que dans les études classiques Nord-Américaines (41/100 000 pour certains auteurs et 18,3/100 000 pour d'autres. Cette divergence s'expliquait par des différences dans la définition de l'état de mal. En effet, dans les études américaines, des patients présentant une encéphalopathie post-anoxique, toxique ou métabolique ont été inclus dans les statistiques en raison des fréquentes anomalies électro-encéphalographies « irritatives » rencontrées dans ces affections.

Nous rapportons que sur les 172 états de mal recueillis sur un an (octobre 1997-octobre 1998), 42,4 p. 100 concernaient des patients épileptiques avec comme cause la fièvre, une mauvaise compliance et la prise de toxique. Chez les sujets qui n'étaient pas épileptiques, les étiologies étaient dominées par les accidents vasculaires cérébraux suivis par les traumatismes crâniens et les tumeurs. Les états de mal étaient plus fréquents chez les personnes âgées de plus de 65 ans et chez les enfants de 0 à 9 ans. Tous les auteurs ont appliqué la même méthodologie et ont retrouvé des taux similaires soulignant l'importance des critères d'inclusion dans les études épidémiologiques. Entre le premier janvier 2001 et le 31 décembre 2001, tous les cas d'état de mal épileptique ont été recensés dans le département du Finistère. L'incidence des états de mal épileptique a été estimée à 10,5 pour 100 000 habitants et par an. (45)

L'incidence était plus élevée au delà de 65 ans. Seulement, 55,7 p. 100 des patients avaient une épilepsie au préalable. Dans 55 p. 100 des cas, il s'agissait d'un état de mal symptomatique aigu. Chez 12 p. 100, il a été impossible de déterminer l'étiologie.

On distingue schématiquement les états de mal généralisés des états de mal partiel. Au sein des états de mal généralisés, on différencie les états de mal généralisés tonico-cloniques avec un risque vital à court terme des états de mal non convulsifs qui ne mettent pas en jeu le

pronostic. Les états de mal s'observent plus fréquemment chez les enfants, les personnes atteintes d'une encéphalopathie, d'une affection cérébrale affectant plus particulièrement les lobes frontaux. Les états de mal, lorsqu'ils sont inauguraux sont presque toujours en rapport avec une affection cérébrale aiguë : encéphalite, intoxication aiguë, tumeur, traumatisme crânien sévère, accident vasculaire cérébral, troubles métaboliques... Chez les patients avec une épilepsie connue, un sevrage médicamenteux doit être recherché en premier lieu mais un état de mal peut émailler l'évolution d'une épilepsie en particulier lors d'un épisode de fièvre. (46)

La mortalité des états de mal épileptique est considérée généralement comme se situant autour de 20 p. 100 chez l'adulte et de 5 p. 100 chez l'enfant. (47)

III. LA MORTALITÉ

Un des facteurs de gravité important des épilepsies pharmaco-résistantes est la mortalité observée chez ces patients. Le taux de mortalité chez les patients épileptiques est de deux à trois fois supérieur à celui de la population générale et est plus important pour les épilepsies symptomatiques. On distingue le taux de mortalité standardisé qui est le rapport du taux de mortalité des patients épileptiques sur le taux de mortalité de la population générale au même âge. Ce taux est plus important chez les patients jeunes et au cours des 5 à 10 premières années qui suivent le diagnostic d'épilepsie. Cette augmentation est due à la cause de l'épilepsie plutôt qu'à la conséquence directe des crises. Les morts dus directement aux crises sont des morts qui surviennent sur traumatisme, sur état de mal épileptique et lors de morts inexplicables. (48)

Dans une étude prospective sur des patients présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée avec un suivi jusqu'à 14 ans. Plus de 70 p. 100 des patients de cette cohorte ont développé une rémission et malgré cela, le taux de mortalité à long terme est encore deux fois supérieur à celui de la population générale. Les patients qui présentaient des crises symptomatiques aiguës, des épilepsies symptomatiques et des épilepsies associées à un déficit neurologique congénital avaient une augmentation significative du taux de mortalité alors que les patients avec une épilepsie idiopathique n'ont pas d'augmentation du taux de mortalité à long

terme. Cette augmentation de la mortalité était observée dès les premières années. Les patients avec des crises généralisées tonico-cloniques étaient plus exposés et ceux qui avaient un facteur de risque comme un accident vasculaire cérébral, une tumeur, un alcoolisme, des séquelles neurologiques comme cause de leur épilepsie, et un âge avancé avaient aussi une augmentation significative du taux de mortalité. Il ne semblait pas y avoir de différence entre ces différents facteurs de risque. (49)

La récurrence des crises et le traitement antiépileptique n'influençaient pas le taux de mortalité. Dans cette étude, les auteurs se rendaient compte que les morts dues aux crises étaient peu fréquentes. L'étiologie de l'épilepsie était donc, dans cette étude, le facteur prédominant pour expliquer la surmortalité des patients épileptiques.

Une étude publiée sur les épilepsies symptomatiques retrouvait une surmortalité d'autant plus que les crises étaient sévères (état de mal, crises généralisées). Certains auteurs montrent chez les patients opérés d'une épilepsie temporale que le taux de mortalité baissait chez ceux libres de crise ou avec crises rares alors que ceux qui conservaient des crises avaient toujours un taux de mortalité standardisé élevé. Les patients avec un bon pronostic chirurgical rejoignent à long terme le taux de mortalité de la population générale. Autres Ont comparé l'incidence de mortalité dans une population opérée sur une période de 8 ans comparé à des patients épileptiques en bilan préchirurgical et non opérés pendant la même période. Durant la période d'étude, la mortalité apparaissait plus basse dans la population chirurgicale par rapport à la population non chirurgicale. Précédemment, il a été déjà souligné que les patients opérés et libres de crises rejoignaient un risque de décès de la population générale contrairement aux patients ne bénéficiant pas d'une chirurgie et continuant un traitement médical. (50)

La mort subite inexpliquée de l'épilepsie (Sudden unexplained or unexpected death in epilepsy : SUDEP) est un problème encore imparfaitement inexpliqué. Elle est définie comme un décès inattendu, la personne étant en bonne santé, non traumatique et habituellement sans témoin. Il n'y a pas de cause retrouvée lors de l'autopsie. La mort subite représente 2 à 17 p. 100 de toutes les causes de décès chez les patients épileptiques. Ce risque est augmenté de 24 fois chez les patients épileptiques comparés à la population générale et est 40 fois supérieur chez les

patients qui continuent à présenter des crises comparés aux patients qui sont libres de crises. Une cohorte de patients de 1935 à 1994 et a pu déterminer que l'incidence des SUDEP étaient de 0,35 pour 1 000 patients et représentait 1,7 p. 100 des morts de cette cohorte. (51)

La plupart des SUDEP sont sans témoin mais à l'évidence les patients sont retrouvés avec une position de la tête qui fait obstacle à la respiration au cours ou au décours d'une crise secondairement généralisée. Les facteurs de risques de mort subite sont les crises généralisées tonico-cloniques, un début précoce de l'épilepsie et les crises mal contrôlées. La sévérité des crises apparaît comme le facteur de risque primordial puisque les plus hauts taux de SUDEP sont rapportés dans des séries de patients présentant des épilepsies pharmaco-résistantes. Les autres facteurs de risque sont :

- le sexe masculin,
- l'étiologie,
- la présence d'un handicap neurologique ou intellectuel,
- la compliance,
- les changements de traitements,
- les crises pendant la nuit,
- un récent traumatisme crânien.

De la même façon, dans des épilepsies généralisées idiopathiques, la pharmaco-résistance est un facteur déterminant pour la survenue d'une SUDEP. Chez les patients opérés, les différentes études montrent que parallèlement à la diminution du taux de mortalité, le pourcentage de SUDEP diminue et dans cette population de patients opérés, les SUDEP ne s'observent que chez les patients qui conservent des crises. (52)

IV. COMORBIDITÉS PSYCHIATRIQUES

Dans une étude effectuée dans la région de Lille portant sur 4 185 patients suivis en consultation hospitalière ou privée, il a été estimé que 15,4 p. 100 des sujets présentaient des troubles neuropsychiatriques intercritiques. Dans un service de psychiatrie, 2 à 3 p. 100 des admissions se font pour des patients épileptiques (et pour un motif psychiatrique). Le trouble le plus fréquent est la dépression. La prévalence de la dépression est très élevée, de l'ordre de 60 p. 100, dans les épilepsies partielles rebelles : 38 p. 100 de ces patients remplissent les critères diagnostiques d'une dépression majeure, ce chiffre s'élevant à près de 70 p. 100 chez les patients qui se trouvent en période pré-chirurgicale. Les patients épileptiques ont plus de dépression que d'autres patients porteurs de maladies chroniques. Ces troubles thymiques altèrent le plus la qualité de vie comparés à d'autres troubles comme la mémoire verbale ou visuelle, les fonctions psychomotrices, le langage et les difficultés cognitives.

Le taux des suicides est important. Les patients épileptiques ont un taux de suicide 10 fois plus important que la population générale ce qui est la cause la plus fréquente de mort dans l'épilepsie. L'anxiété et les troubles obsessionnels sont également des pathologies très fréquentes chez les patients épileptiques : il s'agit avant tout du trouble panique avec ou sans agoraphobie, de l'anxiété généralisée et du trouble obsessionnel-compulsif, l'anxiété simple anticipatoire étant par ailleurs extrêmement banale (peur de la survenue d'une crise...). Le traitement de ces troubles psychiatriques est rendu difficile par le rôle théoriquement proconvulsivant de nombreuses médications psychotropes, et il faut savoir les choisir. Il est bon de retenir cependant que l'effet proconvulsivant est beaucoup plus apparent dans les épilepsies généralisées que dans les épilepsies partielles.

Une association épilepsie et psychoses a été évoquée au début du siècle mais avec de considérables incertitudes. À partir des années 1950, de nombreux travaux ont été consacrés à ce sujet (Tableau I). (53)

Tableau I. - Prévalence des psychoses dans l'épilepsie

Auteurs	Années de publication	Nombre de sujet	Prévalence
Gastaut	1956	1094	7,5 p. 100
Pond et Bidwell	1959	-	7 p. 100
Krohn	1961	951	1,76 p. 100
Gumundsson	1966	987	7,1 p. 100
Edeh et Toone	1987	88	3,4 p. 100
David et al.	1995	151	1,3 p. 100
Onuma et al	1995	1285	9,1 p 100
Schmitz et Wolf	1995	697	4 p. 100

Pour la plupart, ces études ont été réalisées dans des centres s'occupant d'épilepsie sévère où les patients présentaient à la fois une épilepsie et des désordres neurologiques d'une autre nature conduisant ainsi à une surestimation importante des troubles psychiatriques.

Certains tableaux cliniques ne sont pas en relation directe avec des facteurs médicamenteux ou des crises. Les psychoses schizophréniformes de l'épilepsie se développeraient au bout de plusieurs années d'évolution d'une épilepsie temporale mal contrôlée. La prévalence s'échelonne de 0,74 p. 100 à 9,25p.100 (Tableau II). (54)

Tableau II. - Prévalence des psychoses schizophréniformes de l'épilepsie

Auteurs	Années de publication	Nombre de sujet	Prévalence
Alström	1950	897	0,8 p. 100
Bartlett	1957	1073	0,74 p. 100
Asuni et Pillutla	1967	42	26 p. 100
Davison et Bagley	1969	8572	0,7 p. 100
Bruens	1971	720	2,4 p. 100
Standage	1972	53	11,3 p. 100
Shukla	1979	132	10,6 p. 100
Edeh et Toone	1987	88	1,1 p. 100
Mendez et al	1993	1611	9,25 p. 100
David et al.	1995	151	0 p. 100

Des différences culturelles et d'époque quant à la définition de la schizophrénie et de l'épilepsie temporelle explique en partie la variabilité des résultats. Beaucoup d'études ont fait l'objet de biais méthodologiques en considérant l'épilepsie temporelle comme un syndrome homogène décrit à l'époque comme épilepsie « psychomotrice » mais aussi en présélectionnant des populations de malades épileptiques graves consultant des centres spécialisés. Les psychoses schizophréniformes observées dans l'épilepsie ont généralement une évolution bénigne. Différents tableaux cliniques se dégagent : les formes paranoïaques et paranoïdes d'une part, qui sont les formes les plus habituelles, les formes déficitaires d'autre part, plus rares. La psychose apparaît en moyenne 10 à 15 ans après le début d'une épilepsie commencée à l'adolescence. Elle paraît plus fréquente dans l'épilepsie temporelle et pour une minorité d'auteurs dans l'épilepsie temporelle affectant l'hémisphère dominant. Une pharmaco-résistance, plusieurs types de crises, un antécédent d'état de mal seraient des facteurs prédictifs du développement d'une psychose. Pour certains auteurs la répétition des crises dans les structures temporo- limbiques apparaît comme un des éléments principaux de la genèse des psychoses schizophréniques chez les épileptiques. Alors que d'autres auteurs ont étudié une population de 246 patients atteints d'une

psychose intercritique qu'ils ont comparé à 658 patients sans maladie mentale. Plus que le type d'épilepsie, le type de crise (crises généralisées tonico-cloniques et les crises partielles complexes) est un facteur prédictif de développement d'une psychose. Le groupe de patients avec une psychose se caractérisait également par un âge de début plus précoce de l'épilepsie, un niveau intellectuel plus bas. Les auteurs ont retrouvé aussi chez ces sujets psychotiques une grande fréquence d'antécédents familiaux de psychose et émettent l'hypothèse d'une certaine vulnérabilité génétique. Le sexe, les antécédents familiaux d'épilepsie n'étaient pas des éléments prédictifs du développement d'une psychose ainsi que la latéralisation du foyer épileptogène. (55)

V. TRAUMATISMES

Les crises d'épilepsie sont une situation à risque de complications traumatiques. Il peut s'agir de traumatismes des membres, de la face, de traumatismes crâniens avec un risque d'hématome intracérébral et d'hématome sous dural lors d'une chute. Des tassements vertébraux peuvent être observés lors d'une crise généralisée tonico-clonique. Au cours d'une crise, les patients peuvent également se brûler.

Certaines complications périphériques peuvent être un bon indicateur de crise a posteriori. Les luxations acromioclaviculaires sont rares. Leur constatation le matin au réveil est fortement évocatrice d'une crise la nuit. L'incidence des complications traumatiques dans la population de patients épileptiques n'est pas connue car beaucoup de patients qui n'ont pas de traumatisme ne consultent pas. Une étude rétrospective sur un an au niveau du service des urgences du CHU de Nancy a noté que 728 patients adultes avaient été admis pour crises d'épilepsie (1 p. 100 des admissions).

Parmi eux, 105 avaient présenté des complications traumatiques (14,4 p. 100, âge moyen de 44,8 ans) avec pour certains plusieurs lésions. Dans cette série, les traumatismes cranio-faciaux étaient prédominant (79 p. 100), suivis des traumatismes des membres supérieurs/épaule (6,67 p. 100), des membres inférieurs/hanche (4,76 p. 100), du dos (0,95 p.

100). Les traumatismes étaient autres ou de topographie non précisée pour 23 p. 100 d'entre eux. La traumatologie dans un centre spécialisé pour patients épileptiques diffère de la population générale car la topographie des lésions est plus variée avec une atteinte de tous les segments osseux (os long, os court et rachis). (56)

Ce sont principalement les crises avec chutes qui sont responsables de traumatisme. Chez des patients institutionnalisés en court et long séjour, nous avons estimé un risque de 6,1 p. 100 de traumatismes crâniens en cas de chutes chez certains auteurs. Alors que le pourcentage de blessures était de près de 3 p. 100 en cas de crise avec chute pour certains. Mais il faut savoir que les résultats des centres spécialisés ne peuvent être transposés à la population d'épileptique en général en raison des caractères spécifiques des patients de ces centres avec nombres de sujets pharmaco-résistants, qui présentent des épilepsies frontales ou généralisées. Les facteurs de risque des fractures ont été identifiés : inactivité, âge (enfants, sujets âgés, femmes post-ménopausiques), carence en vitamine D, en exposition solaire, en calcium, crises avec chutes, tabagisme, ethnies (fréquence augmentée chez les asiatiques et caucasiens). Parmi les médicaments antiépileptiques, le risque est clairement majoré par le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, sans doute aussi, mais à un moindre degré par la carbamazépine et le valproate, et pour les nouveaux médicaments, le risque semble moindre, mais les données sont encore insuffisantes. Les traumatismes sont donc à prendre en considération. Quand ils se répètent, ils peuvent être une source de perte d'autonomie, être responsable d'une détérioration cognitive, du décès du patient (deuxième cause de mortalité en centre spécialisé avec les morts soudaines inexplicables. Ceci justifie des mesures préventives chez les personnes à risque : port d'un casque chez les enfants qui présentent une épilepsie sévère responsable de chutes, éviter les travaux en hauteur, les angles et rebords aigus, préférer une maison sans étage ou un appartement en rez de chaussée pour éviter des chutes dans les escaliers. (57)

VI. TROUBLES COGNITIFS

Dans une épilepsie partielle, les structures ainsi que leur fonction, touchées par le processus épileptique vont amener à une production de signes cliniques en rapport avec la région concernée. Mais, en périodes intercritiques et postcritiques, ces structures mais aussi la fonction qu'elles assurent peuvent être perturbées de façon transitoire ou permanente. Les cas les plus typiques sont illustrés par les troubles de la mémoire intercritiques observés dans l'épilepsie du lobe temporal, ou encore la présence d'un déficit moteur, sensitif, phasique ou praxique dans la période postcritique des épilepsies centrales et de la région du carrefour.

De la même façon, dans l'épilepsie temporale interne, un déficit mnésique va être plus prononcé dans la demi-heure à l'heure qui suivent une crise. Nous observons ainsi pour les épilepsies mésiales gauches une possibilité d'apprentissage visuel et verbal mais une non conservation et une incapacité à restituer l'apprentissage verbal au décours d'une crise. Pour les épilepsies temporales droites, les capacités d'apprentissage et de restitution visuelles sont altérées mais sont conservées pour les items verbaux. Ces altérations cognitives et/ou sensori-motrices vont permettre de localiser et souvent de latéraliser l'épilepsie mais seront aussi utiles pour apprécier le retentissement de l'épilepsie sur la vie du sujet et adopter la prise en charge nécessaire. Ces dysfonctionnements cognitifs inter-critiques et post-critiques sont importants à connaître car ils expliquent en partie les difficultés scolaires et d'apprentissage professionnel observés chez les patients épileptiques. Une prise en charge adaptée doit être réalisée afin d'obtenir l'absence de crise, une prise en charge spécialisée en épileptologie est alors indispensable afin d'évaluer les différentes possibilités thérapeutiques restantes et d'établir la possibilité d'une orientation chirurgicale pour les épilepsies partielles.

D'une façon peut être moins spécifique, les fonctions neurocognitives peuvent aussi être altérées dans les épilepsies généralisées et partielles (concentration, fatigabilité, apprentissage, ralentissement, hyperactivité). Il est aussi important de faire la part des choses entre les altérations cognitives dues à l'épilepsie en tant que telles et les altérations provoquées par les thérapeutiques ou encore l'effet de la stigmatisation négative de la maladie sur le sujet. (58)

VII. LA QUALITÉ DE VIE

Pour l'OMS, la qualité de vie est représentée par la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquelles il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. De nombreuses recherches sur la mesure de la qualité de vie ont été développées ces dernières années. En recherche clinique, à efficacité équivalente, la sévérité des effets secondaires des traitements et leurs conséquences sur la vie quotidienne sont davantage pris en considération. Construire un outil de mesure consiste initialement à identifier des dimensions de santé, essentiellement liées aux difficultés psychosociales rencontrées par les patients. Ces difficultés sont, plus que la situation réelle, le reflet de la représentation qu'ils se font d'eux-mêmes, de leur épilepsie et de la perception qu'en ont des autres, l'entourage proche familial et professionnel. Ces outils de mesure doivent être développés à partir du point de vue des patients et non à partir du seul point de vue des soignants.

Les mesures de la qualité de vie sont obtenues à partir des réponses des sujets à des questionnaires standardisés. En fournissant des informations contrôlées, reproductibles et fiables, ces mesures représentent des indicateurs de résultats permettant aux décideurs de faire des choix éclairés. La mesure de la qualité de vie doit répondre à trois exigences fondamentales : reproductibilité, validité et sensibilité.

Les patients qui ont une épilepsie se trouvent donc face à une altération de la qualité de vie lors de la persistance de crise et cela d'autant plus que la dernière crise est récente par rapport au remplissage du questionnaire. Plus la période post-critique est longue et plus le score de qualité de vie est bas. La présence de troubles dépressifs majore de façon importante la qualité de vie. (57,58,59)

Quels que soient les buts poursuivis (chirurgie curative vs chirurgie palliative), les critères d'éligibilité à la chirurgie sont loin d'être clairement établis tant la variabilité des situations rencontrées est grande (type d'épilepsie, existence ou non d'une lésion sous-jacente, âge, comorbidité...), et tant ces critères dépendent des moyens que l'on se donne pour juger de l'opérabilité éventuelle d'un patient. En outre, rares sont les études contrôlées randomisées (classe I) ayant permis d'établir l'efficacité de la chirurgie dans les épilepsies partielles réfractaires, qu'il s'agisse de chirurgie de résection ou de la stimulation du nerf vague. Il s'avère de ce fait particulièrement difficile de proposer des recommandations fondées sur des preuves, en particulier quant au profil idéal des patients susceptibles de bénéficier réellement de la chirurgie. Si l'on s'en tient d'ailleurs à un tel impératif d'« evidence-based medicine », seuls devraient être adressés pour chirurgie de résection les patients souffrant d'une épilepsie réfractaire dite mésiotemporale, les autres pouvant, quant à eux, bénéficier d'une stimulation vagale chronique, pour peu qu'ils présentent des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, rebelles aux médicaments, et ne relevant pas d'un traitement neurochirurgical curatif. Encore faudrait-il disposer de critères fiables et validés permettant de précisément définir – sans investigations spécialisées – ce que sont une épilepsie mésiotemporale ou une épilepsie partielle ne relevant pas de la chirurgie d'exérèse, ce qui est loin d'être le cas. Ainsi, la question qui se pose avant tout en pratique est de savoir quel patient épileptique doit être adressé à un centre spécialisé, à charge pour ce dernier d'établir le bien fondé de la démarche préchirurgicale, le type d'évaluation qui doit être réalisé et, le cas échéant, le type de chirurgie dont le patient peut bénéficier. Répondre à cette question d'éligibilité éventuelle renvoie à diverses notions qu'il faut savoir rediscuter face à chaque malade, étant entendu que le recueil détaillé de l'histoire de la maladie, la description clinique précise des crises par le patient et/ou son entourage, les données de l'électroencéphalographie (EEG) intercritique, et une imagerie par résonance magnétique (IRM) ciblée de bonne qualité, représentent le minimum requis pour émettre ce premier jugement. (60)



CRITERE D'ELIGIBILITE
D'UN TRAITEMENT
CHIRURGICAL

I. ÉPILEPSIE PARTIELLE

La chirurgie s'adresse chez l'adulte à des épilepsies partielles, En l'état actuel de nos connaissances, l'approche chirurgicale n'est pas indiquée chez des patients dont l'épilepsie est généralisée.

C'est dire l'importance, même chez l'adulte, d'un diagnostic syndromique précis avant d'envisager toute évaluation préchirurgicale. Un tel diagnostic est le plus souvent possible sur la seule base des données cliniques, EEG intercritiques et IRM, et ce, très précocément dans l'histoire évolutive de la maladie. Il existe cependant des situations où la distinction entre épilepsie généralisée et partielle n'est pas simple, notamment lorsque l'épilepsie évolue depuis de nombreuses années et s'exprime par des crises d'allure généralisée qui résistent aux médicaments.

Des anomalies EEG focales ou franchement asymétriques, ou des signes d'apparente focalisation clinique au cours d'absences, de crises myocloniques, ou de crises généralisées tonico-cloniques, peuvent en effet être observées dans les épilepsies généralisées idiopathiques. À l'inverse, certaines épilepsies partielles, notamment frontales, peuvent parfois revêtir cliniquement et à l'EEG un aspect faisant porter à tort le diagnostic d'épilepsie généralisée. En cas de doute, référer ces patients à un centre spécialisé pour documentation vidéo-EEG des crises est un impératif, d'autant que les enregistrements ainsi obtenus permettront d'aider ultérieurement au diagnostic de localisation si la question d'un traitement neurochirurgical devait se poser. (61)

II. PHARMACO-RÉSISTANCE

L'American Academy of Neurology, l'American Epilepsy Society, et l'American Association of Neurological Surgeons proposent dans leurs recommandations que soient référés à un centre de chirurgie de l'épilepsie « les patients souffrant de crises partielles complexes handicapantes, avec ou sans généralisation secondaire, chez lesquels l'utilisation appropriée des antiépileptiques majeurs a échoué ». Étant entendu, comme souligné par les auteurs, que « les critères d'échec

d'un traitement médicamenteux n'ont pas encore été définitivement établis ». Cette notion d'échec de deux antiépileptiques se retrouve par exemple dans les critères d'inclusion pour la chirurgie de résection des deux études multicentriques récemment publiées, et l'on peut rappeler à ce titre le travail qui montre bien qu'une mauvaise réponse à une première monothérapie, quelle que soit la molécule utilisée, fait d'emblée planer le doute de la pharmaco-résistance, l'échec d'une seconde monothérapie la rendant presque inéluctable.

Il paraît ainsi légitime d'envisager rapidement un traitement neurochirurgical potentiellement curatif dès lors qu'une épilepsie partielle résiste aux médicaments, ceci d'autant plus que la qualité des résultats obtenus sur le long terme dépend entre autres du délai entre le début des crises et le moment du geste neurochirurgical.

La probabilité de pharmaco-résistance n'est toutefois pas la même pour toutes les épilepsies partielles, celles s'associant à une sclérose de l'hippocampe étant les plus difficiles à contrôler médicalement. Or, ce sont justement les épilepsies du lobe temporal associées à une sclérose hippocampique qui répondent le mieux à la chirurgie d'exérèse, notamment lorsque existent des antécédents de crises fébriles compliquées. On pourrait de fait raisonnablement proposer qu'un patient souffrant d'une épilepsie partielle et dont l'IRM révèle l'existence d'une sclérose méso-temporale soit en priorité référé à un centre spécialisé dans le traitement chirurgical des épilepsies. (60)

Plus généralement d'ailleurs, la découverte d'une lésion à l'IRM, quelle que soit sa nature suspectée et sa topographie, devrait conduire très rapidement un patient vers des structures appropriées. Cela est particulièrement vrai dès lors que la lésion est associée à une épilepsie temporale et/ou qu'elle semble de nature tumorale, une chirurgie précoce présentant dans ce dernier cas le double avantage d'une forte probabilité de contrôle des crises et d'une prévention d'une potentielle transformation maligne. On voit ainsi que la notion de pharmaco-résistance, dépend très largement de ce que l'on peut attendre de la chirurgie. La chirurgie palliative, notamment, doit tenir compte de certaines données très récentes montrant qu'un pourcentage non négligeable de patients souffrant d'une épilepsie considérée comme réfractaire voient leurs crises diminuer de fréquence et même disparaître avec le temps. Toute épilepsie rebelle mérite

quoi qu'il en soit une évaluation spécialisée, ne serait-ce que pour s'assurer que les crises qui persistent sont bel et bien de nature épileptique, ou que leur résistance aux médicaments n'est pas le reflet d'une mauvaise observance du traitement, d'une prescription médicamenteuse aggravante, ou d'une pathologie associée potentiellement délétère pour l'épilepsie. (64)

III. GRAVITÉ DE L'ÉPILEPSIE

Comme nous l'avons déjà abordé toutes les manifestations de la gravité de l'épilepsie réfractaire peut susciter une intervention chirurgicale mais en tenant compte l'importance d'estimer le handicap dans chaque situation donnée, le médecin devant veiller à ce titre à ne pas se substituer à son malade. (63)

IV. AUTRES FACTEURS

1. Âge

Les patients âgés de 50 ans et plus peuvent bénéficier efficacement de la chirurgie, en tout cas dans les épilepsies du lobe temporal. Les résultats postopératoires sur les crises et sur les activités de la vie quotidienne sont cependant, en règle générale, moins bons que pour des patients plus jeunes. En outre, si le statut neuropsychologique postopératoire semble identique quel que soit l'âge à l'intervention, les risques de troubles de la mémoire verbale après chirurgie sur le lobe temporal de l'hémisphère dominant pour le langage paraissent majorés chez les patients âgés.

Enfin, la sévérité des complications chirurgicales directes semble corrélée à un âge à l'intervention supérieure à 35 ans.

Ainsi, si l'âge du patient n'est pas et ne doit pas être un facteur définitif dans la sélection des candidats potentiels à la chirurgie, sans doute faut-il avoir une prédiction de suppression des crises élevée avant d'envisager la chirurgie chez des patients âgés de plus de 50 ans. (64)

2. Troubles psychiatriques

La forte prévalence de troubles dysphoriques chez des patients potentiellement candidats à la chirurgie (jusqu'à 57 p. 100 des cas pour une étude) soulève bien sûr la question du rapport bénéfice/risque de la chirurgie d'exérèse, d'autant que celle-ci s'accompagne fréquemment de complications psychiatriques, en tout cas dans les épilepsies temporales (50 p. 100 dans une étude). Il ne semble pas, quoi qu'il en soit, que l'existence de troubles psychiatriques préalables représente en soi un facteur de mauvais pronostic postopératoire sur les crises, Ces éléments restent indicatifs et, dans l'état actuel de nos connaissances, il n'existe pas de critères absolus permettant de décider si la chirurgie de l'épilepsie est contre-indiquée ou non face à un patient souffrant de pathologie psychiatrique. (65)

3. Autres pathologies associées

L'épilepsie étant une maladie fréquente, il n'est pas rare que le praticien soit confronté à des situations où coexistent l'épilepsie et d'autres pathologies, qu'elles soient neurologiques ou d'autre nature.

Cette comorbidité pose en pratique plus de problèmes pour la gestion médicale de la maladie épileptique (ne serait-ce que par le biais des interférences médicamenteuses), que pour son éventuelle prise en charge chirurgicale. Dans ce dernier cas, le choix de référer ou pas un patient à un centre spécialisé dépend le plus souvent de critères tenant plus au bon sens du praticien qu'à des règles définitivement établies, la réflexion pouvant néanmoins porter sur les éléments suivants :

- ↳ L'état comorbide peut-il, directement (e.g., syndrome des apnées du sommeil) ou indirectement (e.g., prescription d'un traitement proconvulsivant), expliquer le mauvais équilibre médicamenteux de la maladie épileptique ? En d'autres termes, l'apparente pharmaco-résistance de l'épilepsie n'est-elle pas contrôlable par une prise en charge adaptée de l'état pathologique associé ?
-

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

- ↪ La persistance d'une épilepsie active (et de son traitement) influe-t-elle négativement sur le cours de la maladie à laquelle elle s'associe et, dans ce cas, le bon équilibre de cette dernière est-il suffisamment important pour justifier que tous les moyens soient mis en oeuvre pour supprimer les crises ?
- ↪ L'épilepsie n'est-elle qu'un épiphénomène au sein d'un tableau polyopathologique dominé par une maladie rapidement évolutive ou dont la gravité obèrerait tout le bénéfice que pourrait tirer le patient d'une éventuelle suppression des crises ?
- ↪ Existe-t-il des éléments, liés à la maladie associée ou à son traitement (e.g., traitement anticoagulant définitif), contre-indiquant a priori toute possibilité chirurgicale fonctionnelle en raison des risques encourus ?

Étant entendu, une fois de plus, qu'il n'y a pas d'indications (ou de contre-indications) chirurgicales théoriques, celles-ci dépendant de chaque situation individuelle, le praticien devant avoir pour constant soucis d'évaluer le rapport bénéfice/risque. (66)



CRITERE D'ELIGIBILITE
D'UN TRAITEMENT
CHIRURGICAL
CHEZ L'ENFANT

Pour les épilepsies néocorticales et les épilepsies de l'enfant, seules des études de Classe IV sont disponibles. Ceci ne permet pas de faire des recommandations basées sur des données factuelles. Aborder les critères d'éligibilité à un traitement chirurgical chez l'enfant revient à définir les candidats potentiels (contre-indications, indications). La plupart des études portant sur des enfants prennent en compte les patients ayant moins de 18 ans à l'âge de la chirurgie (âge limite utilisé pour l'analyse de la littérature). Indépendamment des problèmes neurochirurgicaux spécifiques à l'enfant, l'épilepsie survient sur un cerveau en développement. Ainsi, les épilepsies de l'enfant ou les conséquences d'un geste chirurgical vont modifier le fonctionnement du cerveau. Cette notion de cerveau en développement va donc être au premier plan lorsqu'une équipe médico-chirurgicale va prendre en charge une épilepsie partielle pharmaco-résistante potentiellement chirurgicale. (67)

I. CONTRE-INDICATIONS

-Les épilepsies généralisées et focales idiopathiques. Elles sont des contre indications formelles à un traitement chirurgical.

-Les épilepsies associées à des lésions diffuses et progressives dans certains cas, une chirurgie palliative peut être envisagée.

-L'existence d'un retard mental sévère Ce n'est pas une contre-indication absolue. Un geste chirurgical, souvent de chirurgie palliative, est envisageable s'il peut améliorer significativement la qualité de vie du patient épileptique et de son entourage. La famille doit néanmoins percevoir que la chirurgie dans une telle situation ne permet pas une restauration des fonctions cognitives.

-L'existence d'un retard mental modéré n'est absolument pas une contre-indication. En effet, les crises, les anomalies intercritiques et les traitements pharmacologiques participent à la genèse du déficit cognitif. Les troubles cognitifs et comportementaux peuvent, dans certains cas, partiellement ou totalement régresser suite à un traitement chirurgical.

-La présence de troubles psychiatriques graves En dehors des troubles psychotiques post-ictaux, ils sont une contre indication relative à la chirurgie mais ils sont moins fréquents chez le jeune enfant que chez l'adulte. Un traitement chirurgical précoce pourrait même éviter l'installation de tels troubles.

-Localisation de la zone épileptogène en région Fonctionnelle Quant il s'agit d'une épilepsie partielle, la localisation d'une lésion cérébrale ou de la zone épileptogène peut s'avérer une contre-indication absolue à un traitement chirurgical, voire à un bilan préchirurgical. Cependant, une telle décision ne peut seulement être prise par des équipes multidisciplinaires, spécialisées aux épilepsies de l'enfant. (68)

Le nombre très limité de telles équipes conduit souvent à l'abandon d'une solution chirurgicale ou à des gestes chirurgicaux sans la certitude absolue sur les relations entre une lésion présente à l'IRM et ses rapports avec la zone épileptogène. Seule une équipe pluridisciplinaire, composée de pédiatres, neurologues, neurophysiologistes, neuropsychologues, neuro-imageurs et neurochirurgiens, et disposant des moyens adéquats pour une prise en charge chirurgicale (EEG-Vidéo, SPECT, PET, EEG semi invasif et invasif) serait apte à définir préalablement les buts d'un geste chirurgical.

Ce but doit être clairement expliqué à la famille, et si possible à l'intéressé. L'incompréhension par la famille et/ou le patient des objectifs et des limitations d'un geste chirurgical doivent rendre l'équipe médico-chirurgicale très prudente. Lorsque les troubles cognitifs ou comportementaux sont au premier plan, la famille doit percevoir que ceux-ci peuvent persister après une intervention curative, y compris en cas de contrôle complet des crises. (69)

II. INDICATIONS

Trois conditions sont nécessaires à un traitement chirurgical :

- ↳ établir la résistance des crises aux antiépileptiques,
 - ↳ s'assurer de la faisabilité du geste chirurgical et
-

- ↳ évaluer la probabilité d'obtenir un résultat satisfaisant en termes d'amélioration ou de guérison de l'épilepsie tout en préservant ou restaurant les différentes fonctions cérébrales. (70)

1. Pharmaco-résistance

Les termes « épilepsies, partielles ou focales, pharmacorésistantes » sont déjà définis dans d'autres chapitres.

L'éligibilité à une chirurgie curative va de pair avec la possibilité de conceptualiser une zone épileptogène circonscrite.

La zone épileptogène Elle doit être localisée dans une région cérébrale pour laquelle une résection est envisageable sur le plan fonctionnel. Il doit s'agir de la seule source de crises. Il est donc capital d'éliminer toute hypothèse de crises ayant leur origine dans une région cérébrale indépendante et autonome de la région qu'il est envisagé d'enlever. Le déficit moteur, sensoriel ou cognitif potentiellement induit par la chirurgie curative doit être acceptable. Les critères d'acceptabilité d'un tel déficit sont difficiles à définir et varient considérablement en fonction du handicap lié aux crises et au déficit cognitif existant ou potentiel avec l'évolution de l'épilepsie.

L'équipe médico-chirurgicale doit donc définir la zone épileptogène. Ce sont les différentes investigations (description des crises et de la phase post-critique, examen somatique, neurologique et neuropsychologique per et intercritique, neuroimagerie morphologique et fonctionnelle, EEG-Vidéo de surface et, le cas échéant après implantation intracérébrale d'électrodes, avec enregistrement des anomalies intercritiques et critiques) qui vont permettre le recueil de données suffisantes pour permettre une décision. L'éligibilité au geste chirurgical dépendra entièrement de la concordance éventuelle des données du bilan pré-chirurgical et de la compétence de l'équipe médico-chirurgicale pour la programmation et l'analyse des investigations. (70)

La zone épileptogène est définie comme la plus petite région du cerveau pour laquelle une résection induirait une disparition totale des crises épileptiques.

La zone épileptogène théorique ne peut donc être validée qu'après la réalisation du geste chirurgical et souvent plusieurs années après l'intervention, à l'arrêt du traitement antiépileptique. La zone épileptogène est à distinguer de

- la zone d'initiation des crises, qui correspond à la région cérébrale où les symptômes cliniques et/ou EEG débutent ;
- la zone symptomatogène, définit comme les régions corticales et sous corticales qui rendent compte de l'ensemble des symptômes observés au cours d'une crise et de sa phase post critique ;
- la zone irritative qui correspond aux structures cérébrales où sont recueillies les anomalies intercritiques ;
- la zone lésionnelle qui correspond à la région corticale lésée sur le plan anatomique et neuropathologique .Ces différentes zones ne se recoupent pas toujours, mais en pratique, la zone d'initiation des crises et la zone lésionnelle sont toujours incluses dans un geste chirurgical à visée curatif.

La question principale pour l'équipe médico-chirurgicale est de démontrer, dans la mesure du possible, que la zone épileptogène est limitée à un seul hémisphère et que le déficit post-opératoire au long terme induit par l'intervention ne sera pas plus important que celui existant en préopératoire. Les résultats chez 33 enfants et adolescents ayant bénéficiés d'une hémisphérectomie : Cinquante-deux pour cent des patients ne présentent plus de crises. Il n'est pas rapporté d'aggravation des troubles cognitifs mais une amélioration des troubles du comportement dans 92 p. 100 des cas. Un bénéfice cognitif est également suggéré dans une série française après hémisphérotomie. (71)

2. Âge au moment de l'intervention

Malgré les limites de nos connaissances actuelles sur l'effet néfaste des crises persistantes sur un cerveau en développement, nous disposons aujourd'hui de suffisamment de données pour défendre la thèse qu'il est éthiquement inacceptable de retarder l'accès à l'évaluation pré-chirurgicale ou la chirurgie. Le critère de deux ans d'attente pour des essais médicamenteux n'a

de valeur que si le bilan pré-chirurgical s'avère complexe et lent. Des études confirment l'absence de recrudescence des crises chez les patients initialement contrôlés par la chirurgie. L'âge de début de l'épilepsie est un facteur de risque important de développer un retard mental. Par contre, l'âge au moment de l'intervention ne semble pas influencer la qualité des résultats dans les séries chirurgicales. En fonction de la pathologie ou de la lésion responsable des crises et de la faisabilité du geste chirurgical, ce dernier doit être envisagé dès le début de l'évolution. (72)

3. Type de crises : partielle vs généralisée ?

La chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant comme chez l'adulte est le plus souvent réalisée chez des patients présentant des crises partielles. Le geste chirurgical est envisagé lorsque la zone d'initiation des crises intéresse une région limitée et identifiable du cortex cérébral. Cette région peut être :

- focale, limitée dans l'espace à une lésion et à un gyrus adjacent (dysplasie de Taylor, DNT,...) ;

- lobaire, plus étendue. Ainsi, plusieurs régions d'un même lobe vont être impliquées simultanément à la phase initiale de la crise au sein d'un réseau hyper-excitable (pôle temporal, hippocampe, gyrus pyriforme, parahippocampique, amygdale, neocortex latéral). ;

- multilobaire, plusieurs régions de lobes cérébraux adjacents sont impliquées simultanément à la phase initiale de la crise (hippocampe, pôle temporal, cortex orbito-frontal...).

En fonction de la modalité d'initiation de la crise (focale, lobaire, multilobaire), le type d'explorations, d'interventions et les résultats attendus vont varier d'un patient à l'autre.

Certains types de crises, tels les spasmes épileptiques et les crises toniques, se caractérisent par des manifestations motrices et électro-encéphalographiques bilatérales et synchrones.

Ces crises sont souvent considérées comme « généralisées » excluant ainsi toute possibilité de traitement chirurgical. Ces dernières années, il a été démontré que des crises d'allure généralisée, comme les spasmes en flexion, pouvaient être précédées par une crise partielle laissant supposer l'existence d'une zone d'initiation des crises accessible à un

traitement chirurgical. Les crises partielles motrices avec prises de postures toniques peuvent elles aussi être confondues avec des crises toniques d'épilepsies généralisées non accessibles à un traitement chirurgical curatif. Ainsi, surtout chez l'enfant, un traitement chirurgical de l'épilepsie ne se limite pas forcément aux épilepsies partielles mais doit aussi être envisagé devant des crises d'allure généralisée. (68)

4. État de mal épileptique

Un traitement chirurgical d'état de mal pharmaco-résistant a été rapporté chez des enfants présentant une épilepsie symptomatique, mais également probablement symptomatique. L'analyse neuropathologique de la pièce opératoire démontre, dans ces dernières publications, l'existence d'une dysplasie corticale focale. (73)

5. SYNDROMES ÉPILEPTIQUES

Les critères d'éligibilité dans des formes d'épilepsie du très jeune enfant dénommé « épilepsies catastrophes » ont été rapportés. Le terme « épilepsie catastrophe » se rapporte à des épilepsies du nourrisson ou du très jeune enfant avec un tableau clinique grave se caractérisant par des crises souvent pluri-quotidiennes, associées à une stagnation ou une régression psychomotrice. Le pronostic cognitif chez de tels enfants est au moins aussi sévère que la fréquence des crises. Le syndrome d'Otahara et de West font parties de ces épilepsies catastrophes. (73)

6. Le syndrome d'Otahara

C'est une des encéphalopathies myocloniques précoces associant des spasmes épileptiques, crises partielles, myoclonies, un tracé EEG de type « suppression burst ». Une malformation du développement cortical est fréquemment associée. Lorsque celle-ci est localisée (lobaire ou multilobaire), un traitement chirurgical pourrait être envisageable (hémisphérotomie devant une hémimegalencéphalie). Elle a été réalisée dans un nombre limité de cas. Un traitement chirurgical

précoce pourrait prévenir l'installation du déficit cognitif souvent sévère dans ce syndrome épileptique rare. (74)

7. Le syndrome de West,

Ou syndrome des spasmes infantiles Il est défini par la survenue chez un nourrisson de moins de 1 an, d'une triade parfois incomplète comportant : spasmes infantiles, arrêt du développement psychomoteur et tracé hypsarythmique. Les spasmes peuvent être précédés par de crises partielles en rapport avec une zone épileptogène circonscrite.

Actuellement, devant des spasmes épileptiques ou un syndrome de West pharmacorésistant, La chirurgie de l'épilepsie doit être envisagée d'autant plus qu'il existe une lésion focale circonscrite visible ou suspectée. Malgré un contrôle des crises par un traitement chirurgical, les troubles du développement persistent le plus souvent. (75)

8. Le syndrome de Landau-Kleffner

Ou aphasie acquise avec épilepsie. Il est caractérisé par l'association d'une aphasie acquise et d'une activité EEG à type de pointes ou pointes-ondes focales ou plurifocales occupant les régions temporo-périsylviennes.

Les anomalies sont activées par le sommeil. Les crises sont liées à l'âge et ne persistent chez l'adulte. Un traitement chirurgical a été proposé et vise à supprimer les anomalies intercritiques qui participeraient au développement des troubles cognitifs. Ce type d'approche chirurgicale devra être comparé en termes d'efficacité par rapport à un traitement médical et en fonction de l'histoire naturelle de la maladie. (68)

9. Le syndrome de Rasmussen

Une hémisphérotomie est proposée aux patients présentant ce syndrome pharmaco-résistant lorsqu'il existe un déficit moteur marqué. Un geste chirurgical plus précoce pourrait être discuté mais nécessite une meilleure connaissance de l'histoire naturelle du syndrome. (76)

10. Le syndrome Sturge-Weber

Différentes approches chirurgicales sont proposées pour le traitement de ce syndrome pharmaco-résistant (hémisphérectomie, cortectomie guidée par les limites anatomiques de l'angiome pial). Les résultats sont habituellement bons et une exploration invasive ne paraît pas nécessaire dans la majorité des cas. (77)

11. Épilepsies temporales

La présence d'une épilepsie temporale chez un enfant porteur « d'une sclérose hippocampique, d'une dysplasie corticale focale... » est associée fréquemment à une pharmaco-résistance chez l'adulte. Pour les épilepsies temporale-mésiales de l'adulte, une étude contrôlée de Classe I (Étude prospective, contrôlée, randomisée) et 24 études (non contrôlées) ont démontré une supériorité du traitement chirurgical par rapport au traitement médical.

L'existence d'une lésion temporale doit faire évoquer la possibilité d'un geste chirurgical curatif chez l'enfant. En effet, les épilepsies temporales de l'enfant ne posent pas des problèmes très différents de celles de l'adolescent et de l'adulte sur le plan de la sémiologie, des étiologies, des résultats sur le contrôle des crises et neuropsychologiques.

Certains auteurs comparent les caractéristiques cliniques, EEG, IRM, neuropathologiques chez 17 enfants (4-12 ans) et 17 adolescents (13-20ans) présentant une épilepsie temporale associée à une sclérose hippocampique (SH). Les caractéristiques cliniques ne diffèrent pas dans les deux groupes.

Des lésions néocorticales, associées à la SH, sont plus souvent observées dans le groupe d'enfants. Une pathologie double sous la forme d'une dysplasie corticale modérée est observée dans 79 p. 100 des enfants et adolescents.

La fréquence élevée d'une pathologie double est également rapportée dans une série En 2003. Soixante dix-huit pour cent des patients sont libres de crise avec un suivi moyen de 2,6 ans. Ce résultat est comparable à ceux rapportés chez l'adulte. La présence d'une pathologie double n'est pas un facteur de mauvais pronostic. (78,68)

12 Épilepsies extra-temporales

Pour les épilepsies extra-temporales de l'adulte et a fortiori de l'enfant, seules des études de Classe IV sont disponibles. Ceci ne permet pas de faire des recommandations basées sur des données factuelles. Comme chez l'adulte, les résultats de la chirurgie de l'épilepsie d'origine extra-temporale sont moins bons. Certains auteurs rapportent 28 p. 100 de patients sans crises. Le facteur principal influençant le pronostic serait l'existence d'une lésion à l'IRM. (67)

13. Sclérose tubéreuse de bourneville

La chirurgie de l'épilepsie est envisageable chez des enfants présentant une Sclérose Tubéreuse de Bourneville, il est parfois nécessaire de réaliser des interventions successives bilatérales ou multilobaires. (79)

14. Dysplasie corticale focale

Les dysplasies corticales focales sont une des principales indications de la chirurgie curative parmi les malformations corticales. Les résultats d'une chirurgie curative en cas de dysplasie corticale focale sont favorables dans au moins 50 p. 100 des cas. Les techniques de neuroimagerie multimodale pourraient permettre une meilleure définition des limites de la dysplasie corticale et de la zone épileptogène. (80)

15. Lésions tumorales

Une léSIONECTOMIE est souvent suffisante et permet une guérison de l'épilepsie dans la grande majorité des cas. Lorsqu'un gangliome est suspecté à l'IRM, une léSIONECTOMIE ou une cortectomie après exploration invasive doit être discutée. Soixante quinze à 79 p. 100 des patients sont libres de crise après l'intervention. (68)

16. Accidents vasculaires périnataux

En 2002 certains auteurs rapportent les résultats dans une série de patients enfants et adultes présentant une épilepsie focale associée à une hémiparésie liée à un accident vasculaire périnatale. Vingt-cinq patients sont opérés avec des résultats satisfaisants chez plus de 50 p. 100 des patients. (68)



INVESTIGATION PRE CHIRURGICALE
DES EPILEPSIES
PHARMACO-RESISTANTES

La chirurgie de l'épilepsie a connu un développement considérable au cours des deux dernières décennies. Cet essor de la chirurgie est dû à une meilleure connaissance des épilepsies partielles et aux développements technologiques notamment en matière d'électrophysiologie cérébrale et de neuroradiologie. La chirurgie de l'épilepsie s'adresse, comme nous l'avons mentionné, à des patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante sévère. Son but est de supprimer les crises ou d'en réduire significativement la fréquence, l'objectif final étant d'améliorer la qualité de vie du patient. Pour cela, elle doit théoriquement ôter la « zone épileptogène » et/ou interrompre les voies de propagation des crises. La discussion de ses indications passe également par l'estimation préalable des séquelles fonctionnelles (sensorielles, motrices, cognitives ou comportementales) que l'acte chirurgical serait susceptible d'entraîner. Dans cette perspective, les investigations pré-chirurgicales ont pour but de définir en termes anatomiques la « zone épileptogène » c'est-à-dire les régions donnant naissance aux crises mais aussi de définir la région lésionnelle et le champ des anomalies intercritiques.

Elles doivent aussi permettre de délimiter les contraintes neurologiques et neuropsychologiques de l'intervention en localisant les structures sensorielles, motrices et associatives en rapport direct ou indirect avec la zone de résection chirurgicale. (81)

I. LES BASES THÉORIQUES DU RAISONNEMENT

Si les investigations préchirurgicales visent à comprendre sur le plan dynamique et anatomique l'organisation de la zone épileptogène ainsi que ses rapports avec une éventuelle lésion identifiable par l'imagerie, la « philosophie » de cette approche reste très différente selon les équipes. En particulier, il existe des différences fondamentales entre les équipes francophones et anglosaxonnes le but essentiel actuellement de ces dernières est de rechercher par des moyens non invasifs (métaboliques, morphologiques) l'existence d'une lésion associée à l'épilepsie. Le raisonnement des équipes françaises reste fidèle à l'approche électro-clinique.

D'une façon générale il est guidé par 3 types de données physiopathologiques : Les rapports Zone épileptogène, Zone lésionnelle et Zone irritative. (Figure 1). (82)

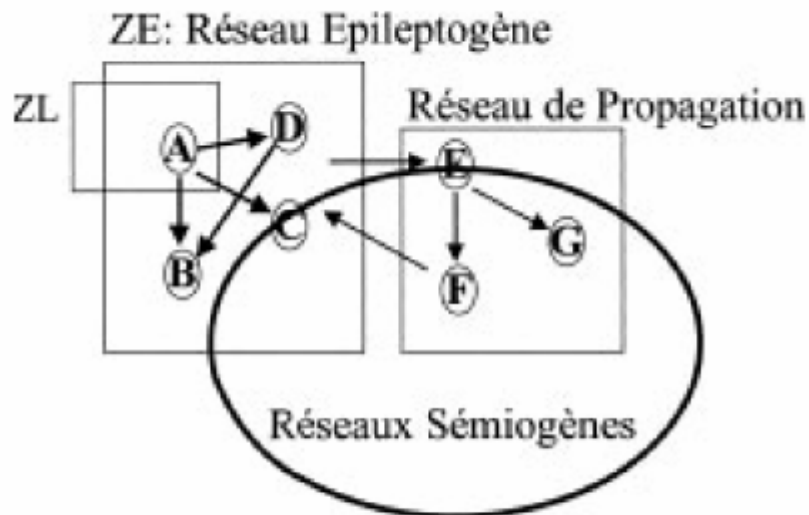


Fig. 1. – Organisation en réseaux d'une crise épileptique partielle. Celle-ci naît d'un ensemble de structures neurales (A, B, C, D) formant la zone épileptogène (ZE) et représentant le réseau épileptogène initial. Une lésion peut faire partie de ce réseau (ZL). La crise se propage secondairement à d'autres structures selon une organisation en réseau (« réseau de propagation », structures E, F, G). La sémiologie clinique est due à la mise en jeu de ces différentes structures (« réseau sémiogène »).

L'organisation des régions cérébrales pathologiques dans une épilepsie partielle pharmacorésistante peut être divisée en trois catégories : une zone lésionnelle, une zone irritative et une zone épileptogène proprement dite qui vont respectivement répondre à l'éventuelle lésion, à l'état intercritique, ou aux crises. Toutes les situations peuvent se rencontrer en pratique, depuis le recouvrement parfait entre zone lésionnelle et zone épileptogène, leur chevauchement partiel, voire leur distinction complète. Le concept de zone lésionnelle est le plus clair : il s'applique à une altération morphologique du tissu nerveux mise en évidence par l'Imagerie de Résonance Magnétique (IRM). D'un point de vue électrophysiologique, la zone lésionnelle, dans la terminologie de la SEEG, est la zone définie par une activité d'ondes lentes inter-critiques, à distance des crises.

La définition de la zone épileptogène est plus controversée. Elle correspond à la zone d'organisation primaire de la décharge critique. La méthode SEEG permit à Bancaud et ses collaborateurs d'enregistrer pour la première fois des crises chez un patient éveillé avec des électrodes à plots étagés dans le cerveau. Ils furent confrontés au fait que contrairement aux idées reçues de l'époque (en provenance directe de l'électrocorticographie, la distribution topographique des activités électriques critiques et inter-critiques ne se recouvrait que rarement. Ils utilisèrent après Jasper le terme de zone irritative pour différencier le territoire des pointes inter-critiques de celui du point de départ des crises, auquel était réservé celui de zone épileptogène.

Plus récemment, l'étude de la dynamique spatio-temporelle des pointes inter-critiques, avec des bases de temps appropriées, a montré que ces accidents, recueillis en surface, étaient la somme de plusieurs « événements », reflétant l'activation de générateurs anatomiquement distincts en profondeur. Certaines structures appartiennent à la zone épileptogène et peuvent être appelées « zone irritative primaire », d'autres sont en générale des structures impliquées dans la propagation des crises et sont appelées « zone irritative secondaire ».

L'enregistrement chronique avec un grand nombre de voies d'amplification simultanée a permis de mieux comprendre l'organisation de la zone épileptogène. Celle ci ne peut plus être envisagée de manière « statique » (foyer épileptique circonscrit) mais correspond mieux à un « modèle dynamique », plus complexe, impliquant des ensembles neuraux, reliés par des connexions anormalement facilitées. Ainsi à la notion de zone épileptogène tend à se substituer celle de « réseau épileptogène ». Une organisation «en réseau» de la zone épileptogène suppose :

- la mise en jeu d'ensembles neuronaux distribués dans différentes structures cérébrales,
- l'existence de connexions (possédant des propriétés neurobiologiques particulières) reliant certains de ces ensembles,

- une capacité du réseau ainsi formé à engendrer et à propager des activités électriques anormales dites « paroxystiques », intercritiques (entre les crises) et critiques (durant les crises).

(83,84)

Récemment les outils de traitement du signal ont permis de quantifier la reproductibilité

de ces réseaux épileptogènes chez un même patient d'une crise à l'autre ainsi que d'amener la preuve que des structures neurales distinctes peuvent entrer en synchronie au moment des crises. Dans cette conception, la crise est liée à la mise en jeu d'un réseau épileptogène initial dans lequel une région lésionnelle peut être intégrée. Certaines régions peuvent par ailleurs jouer un rôle « leader » par rapport à d'autres. La propagation de l'activité critique met en jeu de façon stéréotypée d'autres structures cérébrales, aux propriétés fonctionnelles normales, selon là encore une organisation en réseau que l'on peut appeler « réseau de propagation ».

Finalement, le réseau épileptogène initialement mis enjeu doit être défini dans le bilan préchirurgical pour être enlevé (si possible complètement) chirurgicalement à l'inverse du réseau de propagation. L'origine des symptômes des crises Chez un patient donné la sémiologie clinique est très reproductible d'une crise à l'autre. Les signes cliniques critiques sont induits par la propagation de la décharge à travers des structures souvent éloignées de son origine. Des phénomènes inhibiteurs ou excitateurs peuvent être induits par la décharge épileptique, de même que des effets indirects à distance. Certains phénomènes sont liés à la mise en jeu de structures sous corticales (noyaux gris, tronc cérébral), d'autres plus complexes dans leur élaboration, sont probablement liés directement à l'implication de certaines régions cérébrales. L'existence d'un « réseau sémiogène » peut aussi être suggérée, celui ci mettant en jeu des structures normalement constitutives de réseaux cognitifs physiologiques. (81)

II. L'ORGANISATION ET LES DIFFÉRENTES INVESTIGATIONS PRE-CHIRURGICALES

Les investigations chirurgicales nécessitent des conditions particulières:

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

La démarche générale de ces investigations et leurs objectifs est schématisée dans la figure 2. (83)

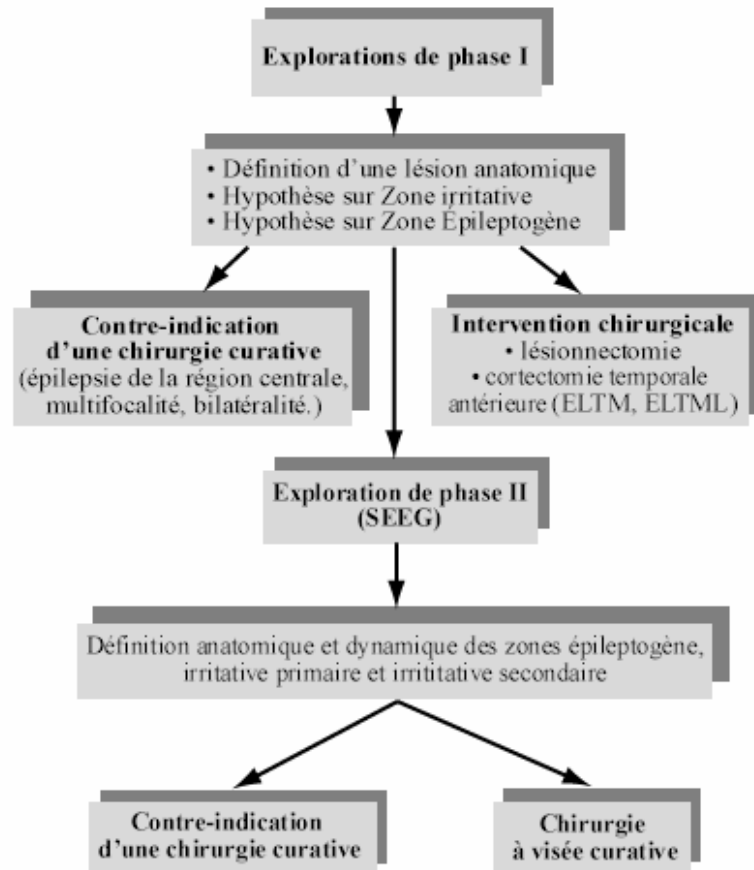


Fig. 2. – Déroulement schématique du bilan préchirurgical d'une épilepsie partielle.

La sélection des patients nécessite plusieurs phases résumées ci-dessous :

1. Investigations non invasives (phase I)

1.1 Approche clinique et neuropsychologique

La première étape est un recueil précis et le plus complet possible de l'histoire clinique du patient, de la sévérité de sa maladie ainsi que de la sémiologie des crises telle qu'elle peut être rapportée à l'interrogatoire du patient et de son entourage.

Un examen neuropsychologique est toujours nécessaire évaluant globalement les capacités du patient et recherchant des déficits spécifiques pouvant orienter vers une localisation

cérébrale. Les fonctions mnésiques (un déficit de la mémoire verbale dans les épilepsies temporales gauches et de la mémoire visuelle dans les épilepsies temporales droites sont classiquement mis en évidence en préopératoire) et les fonctions exécutives sont systématiquement étudiées. La dominance hémisphérique pour le langage sera évaluée et si nécessaire on aura recours à un test de Wada ou à une IRM fonctionnelle dans certains centres.

(85)

1.2 Explorations électrophysiologiques

Enregistrements vidéo-EEG de « surface » Ces enregistrements permettent l'observation clinique des crises et l'étude de l'EEG critique. Actuellement ces enregistrements se font au moyen de systèmes numérisés permettant la synchronisation de l'EEG et de la vidéo. Il est indispensable que le personnel soit formé à la description des crises et à la réalisation d'exams per et post-critiques.

Les crises sont obtenues soit sans modifications thérapeutiques soit après un sevrage médicamenteux. L'analyse des signes cliniques per et post-critiques et de leur dynamique au cours des crises, corrélée aux modifications de l'EEG, est l'étape essentielle pour poser une hypothèse fiable sur l'origine anatomique des crises et leur propagation intracérébrale.

L'EEG intercritique et localisation des sources des événements intercritiques, l'objectif ici est de faire une hypothèse sur la localisation cérébrale des événements paroxystiques inter-critiques (zone irritative). L'EEG numérisé peut apporter des informations supplémentaires par rapport à la simple analyse visuelle d'un EEG conventionnel. Des modèles biophysiques peuvent en effet être appliqués pour déterminer la localisation dans l'espace anatomique cérébral des sources de l'électrogenèse. Ces méthodes furent initialement développées avec la magnétoencéphalographie (MEG) mais peuvent aussi être appliquées dans certaines conditions au signal EEG. Ces méthodes de localisation des pointes sont basées principalement sur la résolution du problème inverse : comment décrire à partir de champs de potentiel recueillis à la surface du scalp (ou de champs magnétiques pour la MEG), leur source anatomique dans le volume cérébral?

Pour résoudre ce problème, la démarche générale est d'utiliser des solutions itératives qui doivent se rapprocher statistiquement le plus possible de la situation enregistrée.

Ces solutions sont données par des algorithmes de résolution du problème direct (c'est-à-dire donnant la représentation en terme de champs de potentiel de surface d'une source située en profondeur dans le volume cérébral). Ces algorithmes utilisent une double modélisation, de la source des activités électriques et magnétiques, qui est le modèle dipolaire, bien connu en électrophysiologie et celle des milieux de propagation, modélisant le tissu cérébral, le LCR, le scalp... Cette modélisation est simplifiée en MEG puisque les champs magnétiques ne sont pas sensibles aux différents milieux traversés. En EEG, on peut faire appel à une modélisation par sphères concentriques ou utiliser des modèles réalistes, obtenus à partir de la segmentation de l'IRM 3D du patient. Ces derniers permettent une délimitation précise et adaptée à l'anatomie du patient de chacun des volumes conducteurs. Leur réalisation repose sur un maillage des frontières entre milieux de conductivités différentes et est élaborée par la méthode des éléments frontières.

Divers algorithmes de résolution du problème inverse existent utilisant des méthodes linéaires ou non linéaires. La figure 3 montre l'exemple d'une localisation dipolaire de pointes intercritiques dans l'IRM (algorithme moving dipole, modèle réaliste) chez une patiente ayant une épilepsie frontale gauche et dont l'origine anatomique dans le lobe frontal a pu être validée par la SEEG. Toutefois, ces méthodes restent longues, difficiles à utiliser et ne sont accessibles qu'à peu de centres. Leur place exacte dans l'évaluation pré-chirurgicale reste encore à évaluer et leur validation par des enregistrements intracérébraux est encore à faire. (85)

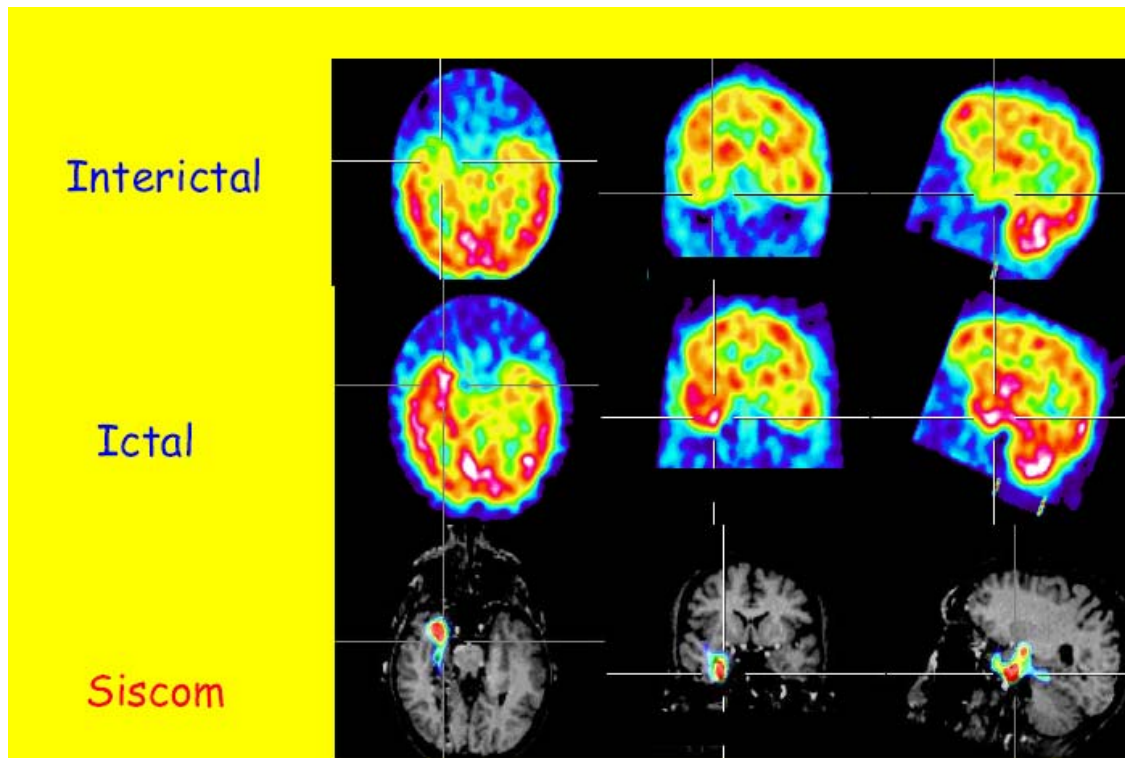


Fig. 3. - Représentation dipolaire des pointes intercritiques dans l'anatomie du sujet (moving dipole, modèle réaliste). (89)

1.3 Explorations morphologiques d'imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale morphologique est actuellement un outil indispensable dans le bilan pré-chirurgical des épilepsies partielles, basée essentiellement sur l'IRM. Toutefois le bilan d'imagerie ne peut donc que s'intégrer dans un bilan électro-clinique exhaustif et ne peut déterminer à lui seul la faisabilité et la stratégie éventuelle du geste chirurgical.

L'IRM permet d'une part la détection d'anomalies structurales potentiellement épileptogènes, et d'autre part une étude anatomique précise indispensable pour l'implantation d'électrodes profondes et/ou l'acte chirurgical. Sa sensibilité dans la mise en évidence d'anomalies morphologiques est élevée, en particulier dans les épilepsies temporales (jusqu'à plus de 90 p. 100). La spécificité est variable en fonction du type de lésion observée ; elle peut être augmentée en fonction des séquences utilisées (par exemple l'utilisation de la susceptibilité magnétique de l'écho de gradient pondéré T2 dans la caractérisation des cavernomes). (86)

Les caractéristiques techniques minimales recommandées par la ligue internationale contre l'épilepsie (Commission on Neuroimaging of the ILAE 98) sont : la réalisation d'images en pondération T1 et T2 ; une acquisition dans les trois axes (au minimum axiales et coronales) ; et des épaisseurs de coupe les plus fines possibles ; éventuellement complétées de séquences FLAIR, de séquences avec injection de gadolinium, et de méthodes quantitatives (volumétrie et relaxométrie).

De nombreux protocoles sont décrits dans la littérature concernant les adultes. Le protocole réalisé doit répondre aux exigences imposées par la pathologie aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, et ceci en un temps tout à fait compatible avec la pratique clinique courante dans ce domaine (<20minutes). Celui-ci comprend des images pondérées T2, plan transverse, coupes jointives (5 mm) ; images pondérées T1, plan coronal, coupes jointives (5 mm) ; images en FLAIR (T2), plan coronal, coupes jointives (5 mm) ; images T1 en acquisition 3D (MPRAGE), coupes jointives (de 1 à 1,3 mm) ; +/- Gadolinium +/- Echo de gradient T2 (T2*) ou autres en fonction de la lésion. Les plans de coupes sont définis suivant le plan du grand axe des hippocampes (bihippocampique) pour l'exploration des épilepsies temporales, et suivant le plan CA-CP pour l'exploration des autres types d'épilepsies partielles. (87)

1.4 Explorations métaboliques

Différentes méthodes peuvent être utilisées selon les centres. Nous ne détaillerons pas la tomographie d'émission de positons (PET) qui fait l'objet d'un autre chapitre et nous nous limiterons à deux techniques les plus utilisées: Spectrométrie de résonance magnétique (SRM) La spectrométrie du Proton (SRM 1 H) est la plus utilisée. Elle permet de mettre en évidence différents métabolites cérébraux en fonction du type de séquences (echos courts ou echos longs) suivant deux techniques : la spectrométrie localisée ou monovoxel permettant d'étudier un volume cérébral unique ou l'imagerie de déplacement chimique permettant l'étude du métabolisme sur un plan de coupe au prix d'une plus grande sensibilité aux inhomogénéités du champ magnétique. (88)

La diminution dans certaines régions cérébrales du N-Acétyl-Aspartate (NAA) ou du rapport NAA/Choline (Cho) + Créatine (Cr) ou NAA/Cr en intercritique et l'augmentation du lactate en percritique (EMP) ou post-critique précoce (<6 h) sont les principales anomalies rapportées.

Les études ont porté essentiellement sur les épilepsies temporales mésales et la baisse du NAA a été longtemps considérée comme un marqueur de perte neuronale dans la sclérose de l'hippocampe. Ces anomalies seraient plus liées à des modifications fonctionnelles comme le montre l'existence d'anomalies bilatérales dans 20-54 p. 100 la réversibilité du coté controlatéral après la chirurgie et le fait que la baisse du NAA soit non corrélée avec le degré d'atrophie hippocampique.

1.5 Tomographie d'émission monophotonique (TEMP)

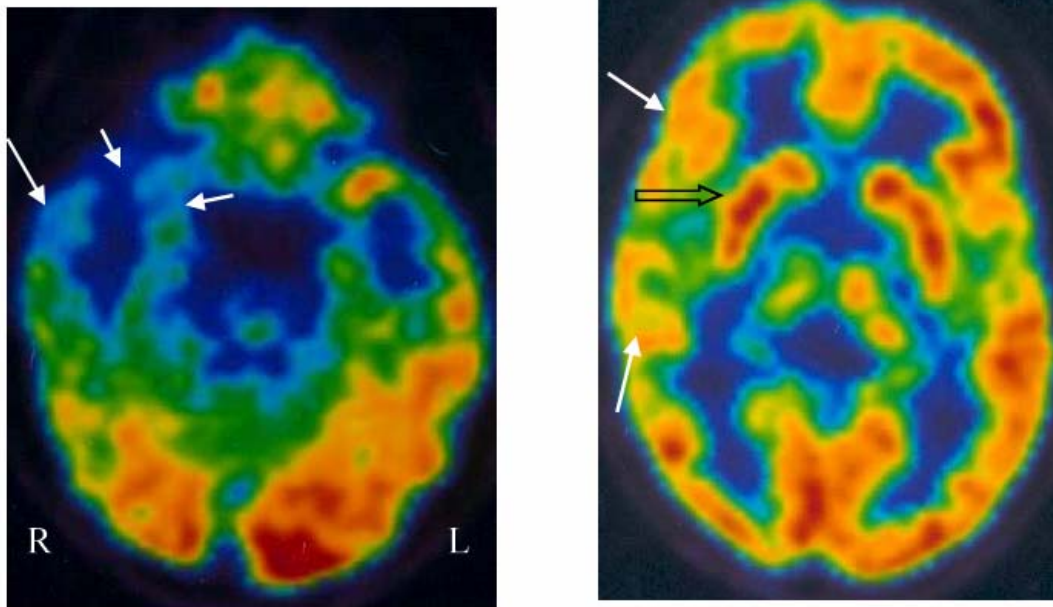
La TEMP permet l'évaluation relative du débit sanguin cérébral dont les variations au cours des crises sont connues depuis les travaux anciens de Penfield. Elle utilise des molécules lipophiles marquées au ^{99m}Tc (HMPAO ou ECD) qui se fixent de façon proportionnelle au débit sanguin cérébral. Ces molécules sont piégées ensuite dans les neurones. Actuellement la TEMP se pratique dans 2 situations complémentaires :

- TEMP intercritique : elle permet dans certains cas de mettre en évidence un hypodébit localisé mais reste peu sensible (50 p. 100 environ dans les épilepsies temporales, beaucoup moins dans les épilepsies extra-temporales) et manque également de spécificité. Elle permet surtout d'établir des comparaisons avec la période critique.

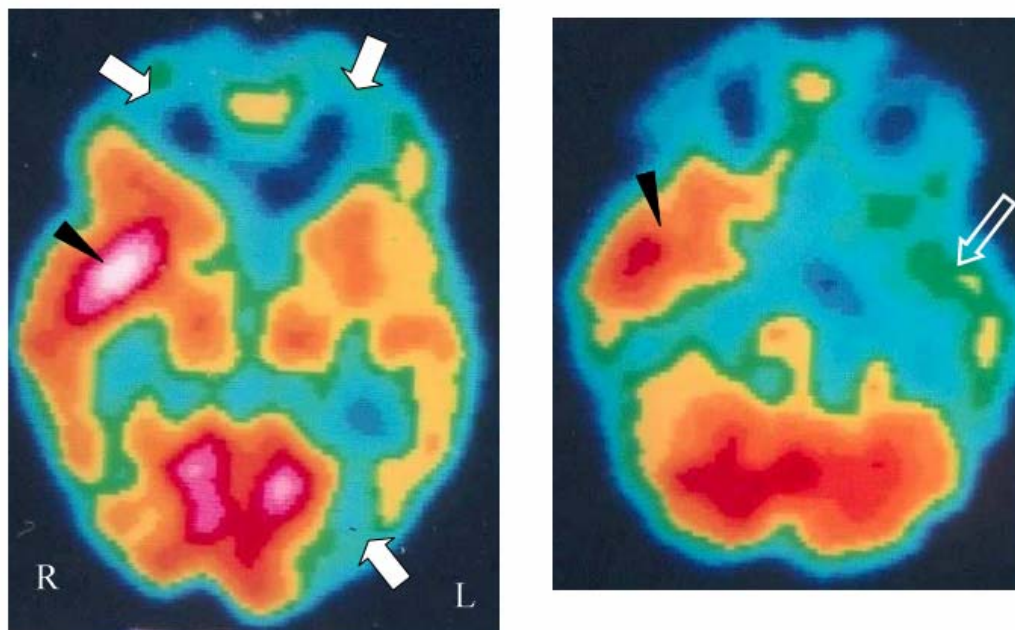
- TEMP critique : c'est le seul examen actuel d'imagerie percritique. L'injection du marqueur se fait pendant l'enregistrement vidéo-EEG dans l'unité d'épileptologie et permet de mettre en évidence un hyperdébit percritique. Les images obtenues sont comparées à celles obtenues en phase intercritique. La TEMP critique a une grande sensibilité dans les épilepsies temporales (jusqu'à 90 p. 100). Elle été largement étudiée dans les épilepsies temporo-mésales où l'injection percritique montre en général une hyperperfusion de l'ensemble du lobe temporal. Si l'injection se fait dans la période post-critique immédiate le cortex latéral est rapidement hypoperfusé de même que le lobe frontal ipsilatéral. Dans 20 p. 100 des cas environ, il existe des

modifications bilatérales qui ne permettent pas de conclure sur la latéralité de la crise ou même dans certains cas induisent une fausse latéralité. La TEMP peut mettre en évidence des patterns différents dans des épilepsies temporales plus complexes, notamment dans les épilepsies de la jonction temporo-pariéto-occipitale. Dans les épilepsies frontales l'injection ictale est beaucoup plus difficile du fait de la brièveté habituelle de ces crises.

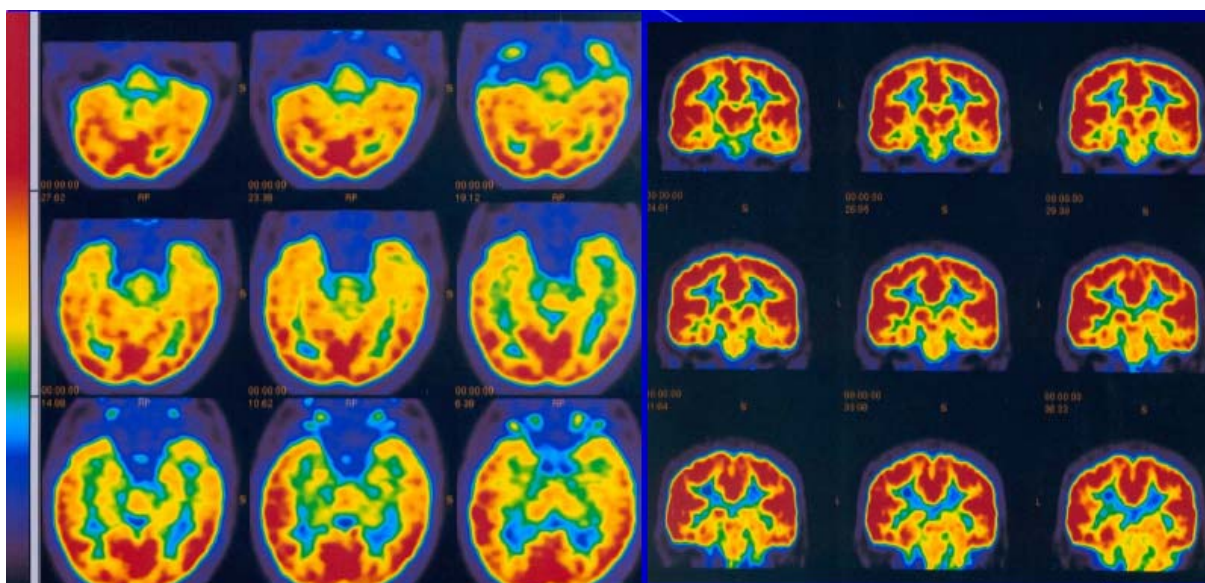
La TEMP critique, si elle dispose d'une bonne résolution spatiale est limitée par sa résolution temporelle. La TEMP est de ce fait probablement un marqueur à la fois du réseau épileptogène et du réseau de propagation. La mise en évidence d'un hyperdébit localisé ne saurait donc par lui même être assimilable à la zone épileptogène. (Figures 4, 5, et 6) (84)



(figure4), Epilepsie temporale droite intercritique Hypometabolisme du cortex du lobe temporelle droit (flèche). Métabolisme du striatum n'est pas modifié. (Flèche ouverte) (89)



(figure5), L'hyperfixation au lobe temporele droit est supérieure à l'hyperpefusion (tête de flèche) Le SPECT critique montre une hyperperfusion du cortex pariétal, occipital et frontal droit antérieur (flèche) et un hypo métabolisme du gauche (flèche ouverte).(89)



(figure6), Homme 31 ans IRM normale TEP intercritique. HYPOMETABOLISME (89)

2. Investigations invasives

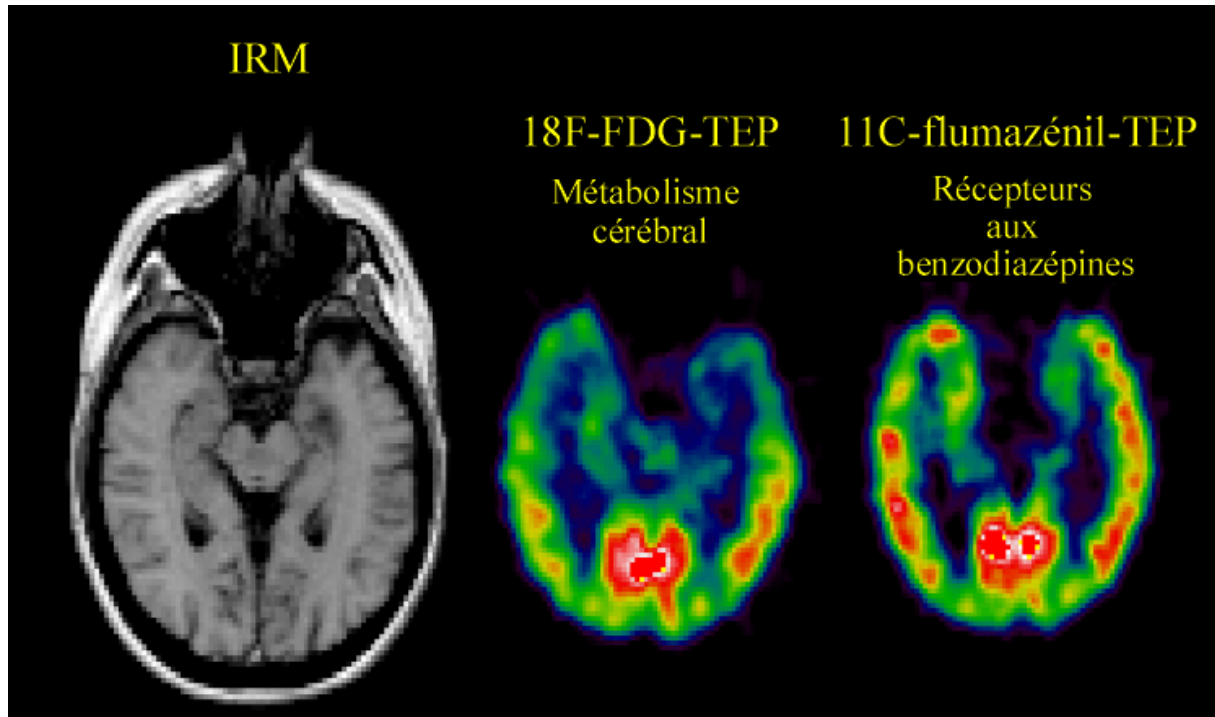
2.1 Stéréo-électro-encéphalographie (SEEG) (Phase II)

Pour aboutir à une définition précise des régions anatomiques à l'origine des crises et de leurs voies de propagation, la méthode de référence reste l'enregistrement électrophysiologique de longue durée au moyen d'électrodes intracérébrales implantées par méthode stéréotaxique ou SEEG. Cette étape n'est pas toujours indispensable. Dans les épilepsies temporales antérieures (médiales ou médio-latérales) elle n'est indiquée que lorsque la sémiologie électroanatomoclinique est atypique ou qu'il existe un doute sur l'existence d'une épilepsie bitemporale. Elle peut aussi être utilisée dans ces cas pour définir précisément la cible d'interventions très sélectives comme la radio-chirurgie. Dans les autres formes d'épilepsies temporales et dans toutes les formes d'épilepsies extra-temporales, elle reste généralement indispensable.

Cette méthode est basée sur la mise en place d'électrodes cylindriques (0,8 mm de diamètre), pourvues de 5 à 15 plots contigus séparés par des bagues isolantes. Environ 6 à 12 électrodes de ce type sont implantées, ce qui représente au moins une centaine de points de mesure. Ils permettent l'enregistrement en période critique et intercritique des activités électriques anormales. Ces plots contigus enregistrent l'activité électrique de proche en proche au sein même des structures les plus profondes jusqu'aux plus externes. La SEEG permet ainsi de l'atténuation et de la déformation topographique potentiellement considérable du signal EEG, rencontrés lors de l'enregistrement en surface.

Ces mêmes électrodes sont utilisées pour la stimulation électrique directe, dans un double but : le repérage fonctionnel des structures et le déclenchement des crises. La délimitation de la zone épileptogène utilise non seulement les données de l'enregistrement des crises spontanées, mais aussi celles de la stimulation électrique intracérébrale. Par le déclenchement des crises, elle recherche une confirmation de la localisation de leur point de départ ; de plus, elle permet de démembrer l'organisation de la zone épileptogène, en identifiant les structures relais essentielles à l'élaboration des signes cliniques élémentaires et à leur assemblage dans la structure sémiologique de la crise. Les données obtenues par la stimulation participent à la cartographie

fonctionnelle des régions explorées, même si d'autres techniques sont probablement plus efficaces dans ce domaine (électrocorticographie, IRM fonctionnelle..).(Figure 7)



(figure7), Image du métabolisme cérébrale en IRM (89)

L'enregistrement électrophysiologique se fait de façon concomitante avec l'enregistrement vidéo en continu permettant une corrélation exacte entre les signes cliniques et les activités électriques. La SEEG ne se résume donc pas à la simple implantation d'électrodes intracérébrales dans des régions cibles à la recherche d'éventuels signes électriques d'épileptogénicité. Elle se conçoit plutôt comme une méthode anatomo-électro-clinique, qui tient sa rigueur de l'anatomie stéréotaxique (dont la résolution est à présent très augmentée par l'incorporation de l'IRM), qui joue le rôle de référence commune à des recalages multimodalités. Les anomalies morphologiques (IRM) métaboliques (PET, SpectroIRM) ou de débit (SPECT) seront ainsi plus aisément comparées. La possibilité de mettre en jeu ces interactions garantit le contrôle d'un type de données par les autres : par exemple, la coïncidence temporelle du début clinique et électrique d'une crise, ou la précession du début électrique sur le début clinique, sont

deux situations qui valident la position correcte d'une ou de plusieurs électrodes par rapport au problème posé.

Le nombre d'électrodes implantées étant nécessairement limité, la question de l'échantillonnage spatial se pose. Il impose de définir une stratégie d'implantation basée sur l'ensemble des éléments de phase I et surtout sur l'enregistrement vidéo-EEG de surface en période critique et intercritique. Ces éléments permettent parfois une décision chirurgicale sans utilisation de la SEEG dans certains sous-types d'épilepsies temporales notamment (épilepsies temporales médiales). La stratégie d'implantation doit tenir compte de l'équilibre « volumique » de la répartition des électrodes ainsi que des systèmes fonctionnels et de la connectivité normale des différentes structures explorées.

Le choix des régions cérébrales explorées tient compte également des contraintes de la chirurgie, certaines électrodes étant placées pour définir les limites de la cortectomie.

Les progrès technologiques permettent actuellement une plus grande précision dans la démarche stéréotaxique. La reconnaissance de l'organisation anatomique individuelle en particulier corticale est le pivot de celle-ci. La variabilité interindividuelle de la gyration du cortex peut être à ce point variable d'un individu à l'autre que la connaissance à priori «moyenne» de l'anatomie corticale même normalisée par proportionnalisation peut être insuffisante. Il faut repérer individuellement la morphologie et la topographie des aires anatomiques. Initialement ce repérage se faisait par la ventriculographie et par l'artériographie en condition stéréotaxiques en téléométrie (en grandeur réelle). La première permet le repérage de la commissure antérieure et postérieure (repérage interindividuel) mais aussi de la topographie de la corne temporale c'est-à-dire indirectement mais individuellement des structures temporo-mésiales. La seconde permet d'une part d'éviter la lésion d'une artère ou d'une veine lors de la descente de l'électrode et, d'autre part, par l'analyse des boucles que font les artères dans les sillons, de reconnaître avec une grande précision la topographie des grands sillons du cortex qui restent les principaux repères d'identification individuelle des aires corticales. A partir de l'IRM du patient et de l'application de méthodes de traitement de ces images, il est possible de reconnaître directement ces structures sulcales, de les extraire et de les reconnaître automatiquement. (Figure 8)

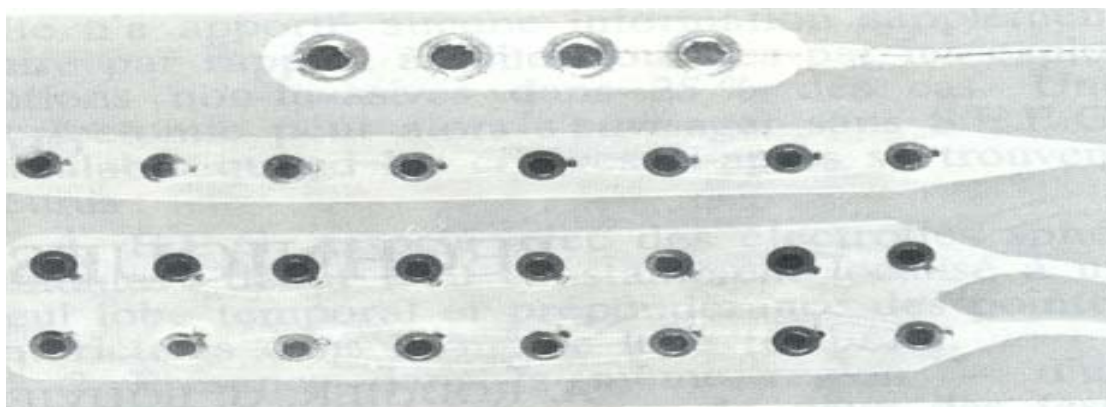
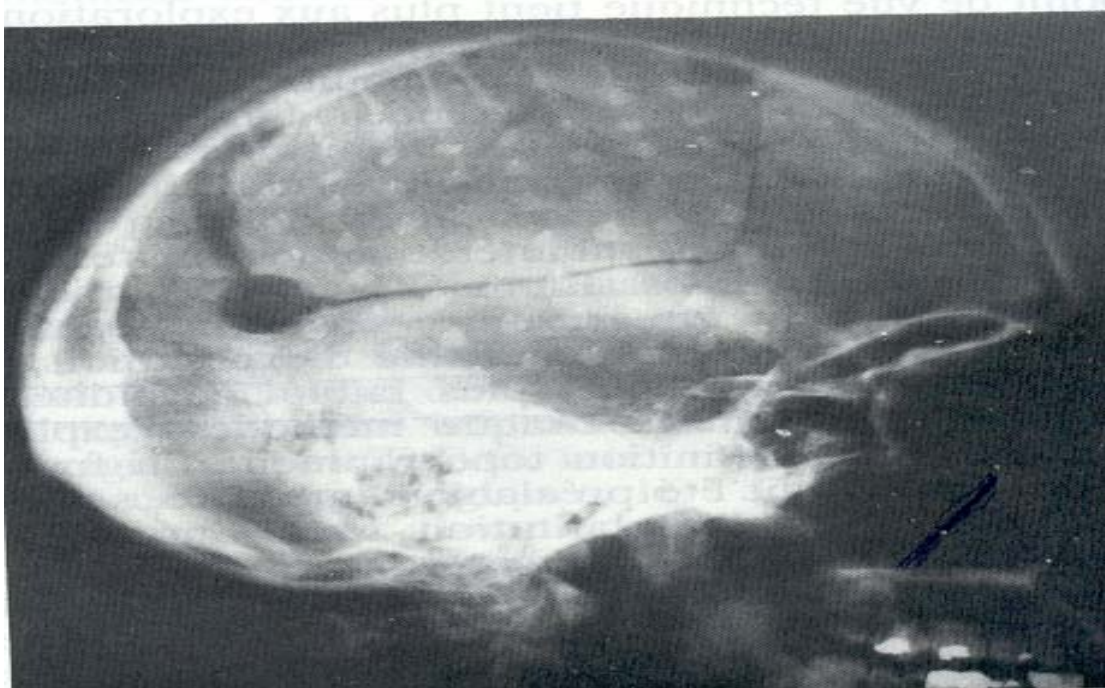


FIG. 1. — Types d'électrodes sous-durales en bande.
Various subdural strip electrodes.



(Figure8), Type d'électrodes sous durales en bande

III. PLACE DE TEST DE WADA DANS LE BILAN PRECHIRURGICALE DE

L'EPPR

Le test mis au point par le Dr Juhn Wada a été développé initialement pour déterminer la latéralisation hémisphérique du langage, chez les patients évalués en préchirurgical. Plus tard, le test a été adapté pour examiner la contribution de chaque hémisphère au fonctionnement de la mémoire à long terme, et identifier les patients qui risqueraient de souffrir d'une amnésie globale postchirurgicale, telle qu'elle a été observée chez certains patients. Cependant, cette complication est devenue exceptionnelle. L'objet de cette revue est de déterminer quelle est la place actuelle du test de Wada, dans l'évaluation préchirurgicale des patients souffrant d'une épilepsie pharmacorésistante. (90)

Le test de Wada (ou « intracarotid amobarbital test ») consiste historiquement en l'injection intracarotidienne d'un barbiturique d'action rapide, l'amobarbital sodique pour, en inhibant le fonctionnement d'un hémisphère, démasquer les capacités résiduelles de l'autre hémisphère cérébral. Habituellement, il est précédé par la réalisation d'une angiographie cérébrale pour évaluer le territoire de distribution du produit, en fonction des caractéristiques individuelles du polygone de Willis. Dans la plupart des procédures, le patient maintient les bras surélevés et compte à voix haute. L'amobarbital est injecté en quelques secondes dans l'artère carotide interne, au moyen d'un cathéter introduit par voie fémorale. L'effet du produit est manifesté par l'apparition d'une parésie du bras et le retentissement sur l'activité verbale qui donne d'emblée une indication sur la dominance pour le langage. Le langage est évalué, et les items pour mémorisation sont présentés, pendant que le patient est hémiparétique. L'évaluation de la mémoire est effectuée après retour à l'état basal, environ 10 minutes après l'injection. Le second hémisphère est testé de la même manière, soit le même jour après un délai d'environ 30 minutes, soit un autre jour.

Malgré un usage largement répandu, il n'existe pas de protocole standardisé universel ; nous observons une grande variabilité entre les centres en ce qui concerne la sélection des

patients testés, les méthodes utilisées dans la procédure et les critères reconnus pour déterminer quand un patient a échoué au test. Par ailleurs, la procédure varie quant à la composition de la liste d'items (mots, dessins concrets, figures abstraites, objets concrets, nombres, couleurs, phrases) présentée au patient pendant la période d'inhibition hémisphérique, à leur nombre, et à la méthode pour tester le rappel. Pour certains, les items cibles sont mélangés à des items distracteurs, puis les items de cette liste sont présentés individuellement en demandant aux patients d'indiquer à chaque fois si l'item présenté appartient oui ou non, à la liste des items cibles. Pour d'autres, il s'agit de reconnaître au sein de listes successives de plusieurs items de la même catégorie, celui de chaque liste qui correspond à un item cible. Le score de rétention après inhibition d'un hémisphère correspond aux capacités de rappel de l'hémisphère controlatéral. On peut établir un score mnésique total (portant sur tous les items), un score mnésique verbal et un score mnésique non verbal. La façon de calculer le score varie également en fonction des centres. Il peut s'agir de scores bruts (nombre d'items corrects rappelés) qui posent le problème des bonnes réponses obtenues par chance, ou de scores calculés (tenant compte du nombre de cibles identifiées, de cibles présentées, de distracteurs pris pour des cibles, de distracteurs présentés, ou encore en observant la proportion d'items rappelés parmi les cibles présentées (supérieure à 67 p. 100, ou à 50 p. 100). Enfin, les scores obtenus après inhibition de chaque hémisphère sont comparés l'un à l'autre, et nous pouvons alors établir un Wada memory asymmetry score (WMA score), dont les modalités de calcul dépendent de tous les éléments précédents. Enfin, l'amobarbital sodique venant à manquer, il a pu être remplacé par d'autres anesthésiques dont la demi-vie est différente, ce qui a pu nécessiter de revalider le test dans ces nouvelles conditions. (91)

1. Latéralisation du langage (92,93)

Les zones cérébrales fonctionnelles pour le langage sont préférentiellement réparties sur l'hémisphère gauche, en particulier chez les droitiers. Cela est néanmoins moins habituel chez les individus gauchers ou ambidextres, et encore moins chez ceux qui ont souffert d'une pathologie responsable d'un dysfonctionnement de l'hémisphère cérébral gauche d'autant plus que

l'agression cérébrale initiale est survenue précocement dans l'enfance. Chez de tels patients, il peut être nécessaire de préciser la dominance hémisphérique pour le langage, avant de réaliser une résection de régions cérébrales potentiellement concernées par le langage. Le Wada permet d'observer la survenue de troubles du langage lors de l'inhibition des aires cérébrales concernées. La validité du Wada pour déterminer la latéralisation du langage a été comparée à celle de la stimulation électrique corticale, avec une bonne concordance. Cependant, la détermination des zones fonctionnelles pour le langage par stimulation corticale concerne exceptionnellement les deux hémisphères, ce qui limite la qualité de la comparaison entre les deux méthodes. Parmi les 66 patients avec une latéralisation gauche du langage selon le Wada, les stimulations corticales (réalisées de façon unilatérale) donnaient une concordance pour la latéralisation du langage chez 49 des 51 patients stimulés à gauche, et chez les 15 patients stimulés à droite. Chez les 7 patients avec une dominance hémisphérique droite pour le langage selon le Wada, les stimulations corticales à gauche retrouvaient du langage à gauche chez 2 patients. L'IRM fonctionnelle apparaît maintenant comme une alternative intéressante.

2. Wada mémoire (95)

Prédire le risque d'amnésie globale postopératoire Évaluer la validité du Wada mémoire pour prédire le risque qu'une lobectomie temporale antérieure soit responsable de la survenue d'une amnésie antérograde globale n'est pas facile. Nous ne disposons pas d'autre « gold standard » que les constatations faites après lobectomie temporale.

En général, nous ne connaissons pas le nombre de patients qui auraient présenté une amnésie globale parmi ceux chez qui les résultats du Wada ont fait contre-indiquer la chirurgie. Cependant, quelques études apportent des éléments de réponse. Ainsi, sur une série de 218 patients explorés à Los Angeles, les résultats du Wada n'ont jamais été contredits : aucune amnésie globale postopératoire n'est survenue chez les 214 patients qui ne présentaient pas d'amnésie pendant le Wada (vrais négatifs). Par ailleurs, parmi les 4 patients réfutés pour la chirurgie du fait des résultats du Wada, un a été opéré dans un autre centre et a souffert d'une amnésie globale postopératoire (un vrai positif). Mais, dans la littérature, nous retrouvons des cas

bien documentés de faux positifs (patients qui, bien qu'ayant échoué au Wada, ont bénéficié d'une lobectomie temporale antérieure (LTA) sans souffrir d'une amnésie globale postopératoire, et d'exceptionnels faux négatifs (patients qui ayant réussi le Wada, sont devenus amnésiques en postopératoire). Chez les 10 patients qui ont été opérés, bien qu'ayant échoué au Wada lors de l'inhibition homolatérale, le risque d'amnésie globale postopératoire avait été jugé sur la base des résultats du refroidissement per-opératoire de l'hippocampe.

3. Déterminer la latéralisation de la zone épileptogène (ZE) (91)

Une revue récente rappelle que de nombreuses études indépendantes ont montré une bonne concordance entre les résultats du Wada et la latéralisation de la ZE chez les patients candidats à une chirurgie de l'épilepsie. Les résultats attendus, c'est-à-dire l'observation de capacités mnésiques meilleures lors de l'inhibition de l'hémisphère homolatéral (fonctionnement de l'hippocampe controlatéral à la ZE), que lors de l'inhibition controlatérale, sont les plus fréquents. Cependant, un résultat inversé n'est pas si rare, contrairement à ce qu'ont rapporté plusieurs auteurs. Un Wada inversé a été observé chez 9 parmi 21 patients consécutifs ayant bénéficié d'une LTA gauche, ou chez 26 parmi 108 patients. Cette éventualité paraissant significativement plus fréquente en cas de ZE gauche 23/66 versus 3/42 patients.

Dans l'ensemble, le Wada est plus performant pour la latéralisation des épilepsies temporales droites. Ainsi, il a permis de latéraliser correctement la ZE chez 45 à 75 p. 100 des patients avec une épilepsie temporale gauche, et 67 à 79 p. 100 des patients avec une épilepsie temporale droite. Par ailleurs, le risque de classification incorrecte est de 6 à 11 p. 100 en cas d'épilepsie temporale gauche et de 4 à 9 p.100 en cas d'épilepsie temporale droite. Par ailleurs, nous avons remarqué dans un groupe de patients explorés pour une épilepsie temporale pharmaco-résistante (n = 32), que le score d'asymétrie au Wada mémoire était significativement plus faible en cas d'épilepsie temporale latérale (n = 10) qu'en cas d'épilepsie mésiale (n = 22). L'altération du résultat au Wada mémoire lors du fonctionnement de l'hippocampe controlatéral à la ZE supposée (inhibition homolatérale), a par ailleurs été corrélée à la sévérité de l'épilepsie (durée d'évolution avant Wada, nombre de crises).

4. Prédire le risque de déficits mnésiques sélectifs postopératoires (95,96)

Les quelques études publiées sont concordantes pour reconnaître la valeur du Wada mémoire pour évaluer le risque d'aggravation de la mémoire épisodique après LTA. Ainsi, dans une population de 32 patients explorés pour une épilepsie temporale gauche, ceux dont le Wada a montré un rappel déficitaire lors de l'injection droite, mais pas lors de l'injection gauche, ont gardé une mémoire épisodique verbale postopératoire globalement préservée. En revanche, en cas de rappel déficitaire au Wada mémoire lors de l'injection gauche, et encore plus en cas de rappel déficitaire après l'injection de chacun des deux côtés, le risque de déficit de la mémoire épisodique verbale après LTA gauche était significativement plus important. Ceci, indépendamment d'autres variables significatives telles que les scores au test neuropsychologiques préopératoires.

D'autres études ont retrouvé que les résultats du Wada pouvaient être corrélés au risque de déficit de la mémoire épisodique auditivo-verbale, après LTA gauche. Lors desquelles nous avons observé une altération de la mémoire épisodique verbale après LTA, d'autant plus importante que les résultats du Wada étaient moins asymétriques .nous avons également observé un déficit de la mémoire épisodique verbale après LTA gauche qui était plus sévère chez les patients n'ayant pas présenté d'altération du rappel après inhibition de l'hémisphère droit (fonctionnement de l'hémisphère à opérer) .nous avons montré chez 70 patients avec un hémisphère dominant gauche pour le langage, qui avaient bénéficié d'une LTA (gauche, n = 28 ; droite, n = 42), que les résultats du Wada permettaient de prédire l'évolution des performances mnésiques verbales postopératoire, indépendamment du niveau d'éducation, de l'âge de survenue de l'agression cérébrale initiale, ou du niveau du QI (WAIS-RFSQI). Ce résultat a été obtenu avec le score comparatif total (total memory hemispheric asymmetry score), et avec le score comparatif verbal, mais pas avec le score comparatif visuel. En revanche, les résultats du Wada n'ont pas permis de prédire l'évolution de la mémoire visuelle en postopératoire .certains auteurs ont également retrouvé qu'il valait mieux obtenir un score mémoire comparatif au Wada (WMA) montrant un meilleur fonctionnement mnésique du coté controlatéral à la chirurgie prévue

(WMA espéré) que le contraire (WMA inversé). Plus précisément, chez 21 patients avec un hémisphère dominant gauche pour le langage, qui ont bénéficié d'une LTA gauche, les 9 patients avec un WMA inversé ont souffert d'une altération plus importante de la mémoire épisodique verbale (perte de 22 points versus 6 points au test de Buschke, 6 mois après la LTA).

Les résultats du Wada permettaient également d'évaluer la contribution relative des 2 hippocampes au fonctionnement mnésiques postopératoires. Faire la part de ce qui revient au fonctionnement de l'hippocampe à opérer (plus l'hippocampe à opérer a conservé des capacités fonctionnelles, plus le déficit mnésique postopératoire est important : functional adequacy), et de ce qui revient aux capacités de l'hippocampe controlatéral à prendre le relais (functional reserve). Malgré tout, les résultats sont encore controversés, certains ayant trouvé des arguments qui privilégient l'importance de la réserve fonctionnelle de l'hippocampe controlatéral contre celles de l'hippocampe homolatéral à la résection. D'autres suggèrent que le niveau d'altération de la mémoire épisodique verbale après LTA dépend de l'état d'intégrité fonctionnelle des deux hippocampes.

5. Valeur prédictive sur le résultat épileptologique (97)

La comparaison des résultats au Wada mémoire obtenus après injection ipsilatérale et controlatérale à la ZE supposée, a été corrélée au résultat épileptologique post-LTA. Ainsi, le résultat épileptologique était meilleur en cas d'asymétrie espérée aux scores du Wada mémoire (meilleur fonctionnement mnésique du côté controlatéral à la chirurgie prévue) que le contraire (asymétrie inversée). Quatre des 9 patients avec une asymétrie inversée, versus 12 des 12 patients avec une asymétrie espérée, étaient en classe 1 de Engel, 6 mois après LTA gauche. Pour certains auteurs (population de 108 patients) la présence d'une asymétrie d'au moins 30 p. 100 au score de rappel du Wada mémoire, a permis de prédire efficacement l'évolution épileptologique 1 an après LTA. Pour une évolution favorable (classe 1 et 2 de Engel), la spécificité était de 100 p. 100, la sensibilité de 51 p. 100, la valeur prédictive positive de 100 p. 100, la valeur prédictive négative de 34 p. 100. Pour prédire une évolution très favorable (classe

1 de Engel), la spécificité était de 88 p. 100, la sensibilité de 37 p. 100, la VPP de 87 p. 100, la VPN de 38 p. 100.

Pour certains auteurs le score d'asymétrie était significativement plus important chez les patients qui avaient été totalement libérés des crises. De plus, les patients avec un score d'asymétrie d'au moins 3 (maximum 8), avaient significativement plus de chance d'être libérés des crises (32/36 versus 12/19, $p < 0,01$). (97)

6. Alternatives (98,99)

L'intérêt du Wada est actuellement controversé par certains qui rappellent que l'examen n'est pas anodin (risque d'une artériographie), mais surtout qu'il comporte des limites en particulier pour évaluer le risque d'amnésie globale postopératoire. Certains, contestent non seulement l'utilité, mais également la validité du test, rappelant que les structures inhibées lors du Wada dépassent largement les structures temporomésiales, et concernent en particulier les structures frontales qui sont également impliquées dans les processus mnésiques. Ils estiment que le risque d'amnésie postopératoire sévère est mieux évalué par l'IRM (lésions controlatérales ou bilatérales), et le bilan neuropsychologique préopératoire (mémoires verbales et visuospatiales très altérées), et d'après eux, les patients pour lesquels un Wada reste nécessaire, sont devenus l'exception. Enfin, ils soulignent que le Wada pourrait être remplacé par des techniques d'imagerie fonctionnelle telles que la tomographie d'émission de positons (TEP) et surtout l'IRM fonctionnelle.

Quelques études ont permis de montrer que les profils d'activation cérébrale obtenus lors d'activités cognitives mettant en jeu la mémoire épisodique étaient différents chez des patients souffrant d'une épilepsie mésiotemporale et chez des sujets normaux. Cette constatation a été faite en TEP et en IRMf, lors de tâches d'apprentissage et de rappel en mémoire verbale chez des patients atteints d'une épilepsie mésiotemporale gauche ou comparant les résultats obtenus en fonction du côté droit ou gauche de la ZE. D'autres études en imagerie fonctionnelle confirment que des tâches de navigation mentale, d'encodage verbal/non verbal, ou de dénomination, activent les structures mésiales bilatérales, avec une implication compensatoire des structures

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

controlatérales à la ZE. Ces études concernent principalement des patients avec une ZE à gauche et les données sont plus parcellaires en cas de ZE controlatérale. Les tâches cognitives concernent principalement la mémoire épisodique verbale et peu le traitement des informations non verbales. Il s'agit principalement d'études en IRMf et peu en TEP. Quelques résultats préliminaires montrent que nous observons une concordance concernant la latéralisation de la dominance hémisphérique pour la mémoire entre le Wada et les études en imagerie fonctionnelle, par exemple chez 8 des 9 patients explorés en IRMf, dans des tâches d'encodage de patterns, de visages, de scènes, de mots .

L'utilisation de l'IRMf pour latéraliser la mémoire épisodique fonctionnelle a permis de prédire une évolution post-LTA favorable (classe 1 de Engel à an), aussi efficacement que le Wada, dans une population de 8 patients. Cependant, la combinaison des résultats de l'IRMf et du Wada avait une valeur prédictive supérieure.





ANESTHESIE
DE LA CHIRURGIE
DE L'ÉPILEPSIE

Vu sa prévalence tout anesthésiste est obligatoirement confronté à la prise en charge régulière de patients épileptiques ou de patients à risque d'épilepsie. L'anesthésiste doit être capable de répondre à trois questions :

- Quelle est l'interaction entre les médicaments antiépileptiques et l'anesthésie ?
- Comment conduire l'anesthésie pour éviter l'apparition des crises ?
- Que faire devant l'apparition de crises d'épilepsie en péri opératoire ?

La crise tonico-clonique généralisée est la forme clinique la plus connue de l'épilepsie. Son diagnostic pose peu de problème lorsque le praticien assiste à la crise. Les autres formes cliniques, nombreuses, peuvent s'avérer de diagnostic plus difficile si l'on n'a pas pris la peine de faire préciser au patient, lors de la consultation d'anesthésie, la symptomatologie de son épilepsie. Lors du réveil de l'anesthésie, période propice à l'apparition de crises, il peut être difficile de distinguer un retard de réveil d'une crise avec troubles de la conscience ou des problèmes cardiovasculaires liés à l'anesthésie de troubles végétatifs.

Facteurs déclenchant des crises Nombre de facteurs émotionnels, hormonaux, métaboliques ou médicamenteux sont susceptibles de déclencher des convulsions en abaissant le seuil épileptogène. Dans le cadre de l'anesthésie-réanimation, on retiendra surtout les facteurs suivants :(100)

- les modifications du niveau de conscience, surtout le manque de sommeil mais aussi le réveil brutal et la période d'endormissement ;
 - les perturbations de l'équilibre émotionnel (anxiété, situation de conflit) ;
 - les modifications hormonales (règles, grossesse) ;
 - la fièvre et l'infection ;
 - les déséquilibres hydroélectrolytiques : hypoglycémie, hyperglycémie et hyperosmolarité, hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, alcalose ;
 - l'hypoxie ;
 - l'insuffisance rénale ou hépatique en modifiant la pharmacocinétique des médicaments de l'épilepsie ;
-

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

- l'hypertension sévère (encéphalopathie hypertensive) ;
- les médicaments et toxiques.

Parmi ces facteurs, il faut rechercher avant tout la fièvre, les déséquilibres hydroélectrolytiques et les facteurs médicamenteux.

De très nombreux médicaments favorisent la survenue de convulsions. Elles peuvent aussi être dues à un sevrage médicamenteux (analgésiques morphiniques, benzodiazépines ou barbituriques) qui est un facteur déclenchant fréquent en réanimation. C'est plus souvent l'introduction d'un nouveau médicament ou la modification de sa pharmacocinétique qui favorise le déclenchement d'une crise (Tableau I).

Tableau I Médicaments et toxiques pouvant favoriser l'apparition de convulsions en abaissant le seuil épiléptogène (liste non exhaustive). (101)

Substances		
Psychotropes	Théophylline	Toxiques
- phénothiazines	Corticoïdes	- alcool (intoxication ou sevrage)
- clozapine	Sympathomimétiques	- cocaïne
- tricycliques	Anticonvulsivants	- amphétamines
Antibiotiques	(dose toxique)	- ecstasy
- isoniazide	Méfloquine	- intoxication au CO, au plomb, au mercure, par le méthanol, par les organophosphorés...
- bêtalactamines		
- imipénème		
- métronidazole		
Chimiothérapie		
- ciclosporine		
- cisplatine		

L'antibioprophylaxie par les bêtalactamines a ainsi été accusée d'augmenter le risque épileptogène dans une étude rétrospective. Médicaments antiépileptiques De nombreux nouveaux médicaments de l'épilepsie sont apparus ces dernières années (Tableau II). (102)

Tableau II Caractéristiques des agents antiépileptiques et effets secondaires principaux

Agents antiépileptiques	Posologie (adulte)	Forme IV	1/2 vie (h)	Induction enzymatique	Effets secondaires principaux
Classiques					
Phénobarbital (Gardéнал®, Alepsal®)	100-200 mg/j	OUI	20-40	OUI +++	Sédation, algodystrophie, allergie
Phénytoïne (Dihydan®)	200-300 mg/j	OUI	13-95	OUI ++	Syndrome cérébelleux, toxicité cutanée, anémie
Carbamazépine (Tégréтол®)	400-800 mg/j	NON	5-16	OUI ++	Hyponatrémie, leucopénie, toxicité cutanée, sédation
Valproate (Dépakine®)	1 000-1 500 mg/j	OUI	8-16	NON	Prise de poids, cytolysе hépatique, asthénie
Clobazam (Urbanyl®)	10-20 mg/j	NON	20	NON	Ceux des benzodiazépines
Éthosuximide (Zarontin®)	750-1 500 mg/j	NON	60	NON	Aplasia médullaire
Nouveaux					
Gabapentine (Neurontin®)	1 200-3 600 mg/j	NON	5-7	NON	Troubles digestifs
Oxcarbazépine (Trileptal®)	600-2 400 mg/j	NON	9	NON	Hyponatrémie, leucopénie, asthénie
Vigabatrin (Sabril®)	1,5 à 4 g/j	NON	5-7	NON	Psychose
Lamotrigine (Lamictal®)	200-500 mg/j	NON	30	NON	Toxicité cutanée : Lyell
Felbamate (Taloxa®)	600-3 000 mg/j	NON	13-20	NON	Aplasia médullaire, cytolysе hépatique
Topiramate (Epilex®)	200-600 mg/j	NON	20	NON	Anorexie, lithiasе urinaire, troubles psychiatriques

L'anesthésiste est souvent mal à l'aise face à ces traitements qu'il connaît mal, pour lesquels il n'existe souvent pas de dosage sanguin et dont les effets adverses en périopératoire sont mal connus. En fait, ces nouveaux antiépileptiques sont pour la plupart mieux tolérés que les anciens médicaments. Le phénobarbital est de moins en moins prescrit du fait de ses nombreux effets indésirables. Parmi les nouveaux médicaments, la gabapentine (Neurontin®) est très utilisée car elle peut être utilisée en monothérapie et ses effets secondaires sont rares. L'oxcarbazépine (Trileptal®) est également fréquemment prescrit. Il s'agit d'une pro-drogue, convertie dans l'organisme en monohydroxy carbamazépine. Il s'agit donc d'un médicament apparenté au Tégrétol® , dont les indications et les effets secondaires sont très proches. La fosphénytoïne (Prodilantin®) est également d'introduction récente. Cet agent remplace le Dilantin®. Il s'agit d'une pro-drogue injectable, transformée dans l'organisme en quelques minutes en phénytoïne. C'est donc un des médicaments de référence de l'état de mal épileptique. Un flacon de 750 mg de Prodilantin® correspond à 500 mg de phénytoïne. La posologie est de 20 mg/kg de Prodilantin®. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 100 à 150 mg/min, en raison du risque de bloc auriculo-ventriculaire (la perfusion doit donc durer de 10 à 15 minutes). En utilisation de courte durée, ce médicament est très efficace et grevé de peu d'effets secondaires. C'est la raison pour laquelle on l'utilise fréquemment dans la prévention des crises d'épilepsie postopératoires en neurochirurgie. Sa marge thérapeutique est toutefois étroite, nécessitant un contrôle des concentrations sanguines de phénytoïne pour des utilisations de plusieurs jours. La toxicité est surtout neurologique (syndrome cérébelleux et coma), puis cardiovasculaire. (103)

I. PRÉPARATION À L'INTERVENTION

La survenue de crises convulsives chez un patient épileptique traité n'est pas un événement exceptionnel. L'anesthésie et la chirurgie favorisent l'apparition des crises en raison de l'anxiété, du manque de sommeil, et des nombreuses causes de déséquilibre métabolique ou hormonal dans la période périopératoire. Il est donc important de faire préciser au patient lors de la consultation la fréquence et la symptomatologie des crises. Il faut noter le traitement

habituellement suivi par le malade, mais aussi ses effets secondaires et les éventuels médicaments antérieurement prescrits, ainsi que leur tolérance.

À l'exception de la chirurgie superficielle ou des explorations, on recommande un bilan sanguin comprenant une numération sanguine et un bilan hépatique en raison des effets secondaires fréquents des antiépileptiques.

En revanche, le dosage sanguin des antiépileptiques n'apporte pas d'information supplémentaire. L'objectif le plus important est d'éviter tout sevrage du traitement en périopératoire. Les médicaments antiépileptiques étant le plus souvent administrés en 1 ou 2 prises par jour, on y parvient facilement lorsqu'il n'y a pas d'interruption de la voie entérale. Le traitement est donné le matin de l'intervention avec la prémédication et le soir lors de la reprise de l'alimentation. Si on prévoit une interruption de l'alimentation de plusieurs jours (chirurgie digestive par exemple), il faut anticiper un relais par un agent injectable en fonction des antécédents du patient (figure 1). Dans ce cas, l'avis du neurologue qui suit le patient est précieux, surtout en cas de polymédication.

Une prémédication anxiolytique est souhaitable. Les benzodiazépines sont particulièrement indiquées du fait de leur activité anticonvulsivante. Le lorazépam (Témesta®), qui est un anticonvulsivant puissant, est probablement la molécule de choix. (104,105)

II. ANESTHÉSIE

1. Effets des agents antiépileptiques sur les besoins en anesthésiques (106,107)

La prise prolongée d'agents antiépileptiques induit une résistance aux morphiniques et aux curares. Il existe une relation linéaire entre le nombre d'antiépileptiques et les doses d'opiacé ou de curare. La prise d'un seul antiépileptique augmente les besoins en fentanyl de 70 % et la prise de deux agents double les besoins en fentanyl et multiplie par 4 la vitesse de décurarisation. Ces données ont été obtenues avec les agents « classiques » et on ne sait pas si elles restent valides pour les nouveaux agents, moins inducteurs enzymatiques.

2. Effets épiléptogènes des anesthésiques (108)

La littérature sur le sujet est difficile à interpréter et des controverses persistent. Tous les anesthésiques ont à la fois des effets pro- et anti-épileptiques en fonction de la population de patients étudiée, des circonstances d'utilisation et des posologies utilisées. On peut distinguer des agents à fort risque épiléptogène, ceux qui possèdent des effets pro- ou antiépileptiques équivalents dépendant des conditions d'utilisation, ceux qui sont neutres et les agents antiépileptiques (Tableau III). (109)

**Tableau III Classification des agents anesthésiques
selon leur potentiel épiléptogène**

Agents antiépileptiques	Agents épiléptogènes	Agents pro et anti-épileptiques	Agents neutres	Données insuffisantes
Thiopental	Méthohexital	Propofol	Curares	Desflurane
Midazolam	Étomidate	Fentanyl	Protoxyde d'azote	Rémifentanyl
Isoflurane	Kétamine	Anesthésiques locaux	Sufentanyl	
	Alfentanyl	Sévoflurane		

Les agents qui peuvent à l'évidence provoquer des crises d'épilepsie chez le patient épileptique sont le méthohexital, l'étomidate, la kétamine et l'alfentanyl. Pour ce dernier, les données sont assez récentes mais l'alfentanyl a été utilisé pour déclencher des crises chez des patients porteurs d'électrodes profondes pour l'exploration d'une épilepsie temporale invalidante. Une injection lente de 50 à 75 μ g/kg augmentait la fréquence des pointes temporales chez 96,5 % des patients et provoquait une crise d'épilepsie dans 38 % des cas. Le fentanyl peut déclencher des crises à des doses comprises entre 17 et 50 μ g/kg. Le propofol peut également déclencher des crises chez le patient épileptique mais il permet à l'inverse de traiter certains états de mal épileptique. Il semble que cet effet soit dose dépendant et qu'à faible

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

dose, le propofol puisse être épiléptogène. Néanmoins, l'anesthésie par le propofol reste possible chez l'épileptique. Récemment, des cas sporadiques de convulsions induites par le sévoflurane, ont été rapportés. Ces convulsions surviennent lors de l'administration de fortes concentrations lors de l'induction au masque. Cette technique est donc certainement à éviter chez l'épileptique. L'apparition de mouvements anormaux chez un patient épileptique sous anesthésie doit faire envisager l'administration d'agents ayant un fort potentiel antiépileptique (thiopental, midazolam, isoflurane). (110, 111, 112)

Dans tous les cas, il faut éviter l'hypocapnie qui potentialise le risque épiléptogène. Le monitoring par le BIS est utile car sa valeur augmente lors des crises, ce qui permet un monitoring simple sous anesthésie ; il ne permet toutefois de détecter que les crises généralisées (Tableau IV).

Tableau IV : monitorages chez le patient épileptique

ECG	Train de quatre
SpO2	EEG
FETCO2 (35-40mmHg)	BIS
Concentration halogénés	Température

III. RÉVEIL ET PÉRIODE POSTOPÉRATOIRE (113, 114,115)

La survenue d'une crise d'épilepsie lors du réveil n'est pas un événement d'une extrême gravité mais la répétition des crises fait courir le risque de passage à un état de mal épileptique. De multiples causes peuvent être à l'origine d'une crise d'épilepsie en postopératoire. Les modifications de la concentration plasmatique en antiépileptique ou de leur fraction libre sont fréquentes (hémorragie, remplissage vasculaire, interaction avec d'autres médicaments). La surveillance des concentrations plasmatiques peut donc être utile après une chirurgie lourde, et devient pratiquement incontournable en cas de complication postopératoire. Les benzodiazépines, traitement de première intention de la crise d'épilepsie, peuvent bien sûr être utilisées, mais leur effet sédatif est limitant lors du réveil. Il faut autant que possible préférer des agents moins sédatifs. La voie injectable est toujours plus fiable (phénytoïne, valproate). On peut, en alternative, administrer de la carbamazépine en solution par une sonde gastrique. Des concentrations efficaces sont obtenues en environ 30 minutes après une dose de charge de 15 mg/kg. Si, malgré le traitement, les crises persistent en postopératoire immédiat, il est prudent de reprendre une anesthésie profonde sous ventilation artificielle. Le réveil est différé sous contrôle de l'EEG, monitoring de la concentration des antiépileptiques et correction d'éventuels troubles métaboliques.

Après le réveil, il faut bien veiller à prévenir les troubles métaboliques. Lorsque l'absorption des antiépileptiques est incertaine, l'adjonction de benzodiazépines (Urbanyl®) permet de minimiser le risque de crise par sevrage médicamenteux. Il existe de très nombreuses interactions médicamenteuses avec les agents antiépileptiques et il faut donc autant que possible éviter l'adjonction de nouveaux médicaments. Une interaction à connaître est celle du dextropropoxyphène (Di-antalvic®) avec la carbamazépine. Le dextropropoxyphène inhibe le métabolisme de la carbamazépine, ce qui augmente sa concentration plasmatique avec un risque de toxicité qui se manifeste par un syndrome vestibulaire ou cérébelleux.

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

Pour conclure, Il n'y a pas de technique anesthésique de référence mais l'accumulation de plusieurs facteurs ou médicaments pro-épileptogènes permet d'expliquer certains états de mal épileptiques révélés au réveil de l'anesthésie. La ligne directrice pendant toute la période périopératoire doit être le maintien d'un traitement efficace en évitant tout sevrage médicamenteux brutal.

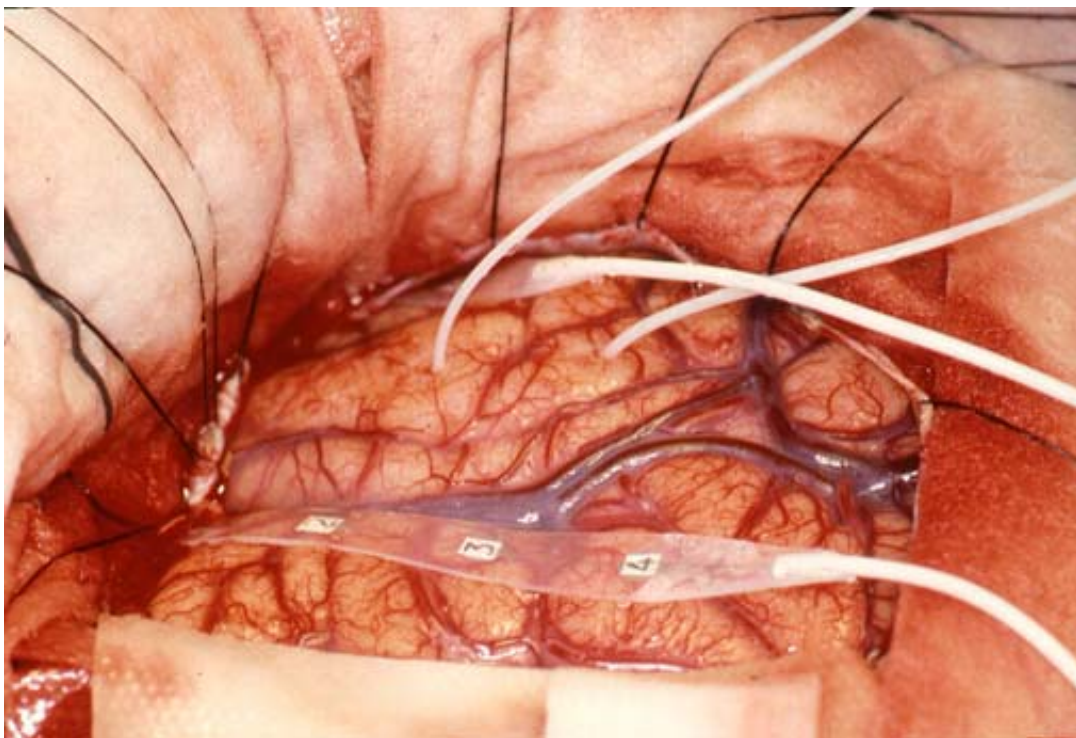




INDICATIONS
ET RISQUES
CHIRURGICAUX

Le terme d' « indication », utilisé dans ce chapitre, se veut différent du terme « d'éligibilité », utilisé dans d'autres chapitres qui traiteront préférentiellement des données du bilan pré-chirurgical, tant sur le plan de l'électrophysiologie que de l'imagerie, morphologique ou fonctionnelle. De ce bilan, souvent complexe, dépendra l'opérabilité du patient, il permettra en outre d'estimer les chances de succès de la chirurgie pour un patient donné. Nous nous attacherons plutôt, dans ce chapitre, à détailler les indications chirurgicales, technique par technique, en fonction des différentes étiologies d'épilepsies pharmaco-résistantes. Les résultats obtenus ne seront cités ici qu'à titre indicatif, dans la mesure où ils seront exposés en détail dans un autre chapitre. Les risques inhérents à chacune de ces techniques seront ensuite exposés.

I. INDICATIONS DE LA CHIRURGIE DE L'ÉPILEPSIE



De façon générale, les principes présidant à toute indication de chirurgie de l'épilepsie que l'on souhaite être curatrice sont les suivants:

1. Les crises doivent provenir d'une région précise et localisée du cerveau

Cela revient à dire que la chirurgie curatrice ne s'adresse qu'à l'épilepsie partielle, et ce d'autant plus qu'elle sera d'origine unifocale. La présence du foyer épileptogène au sein de territoires cérébraux éloquents constitue en principe une contre-indication à la chirurgie d'exérèse, mais cette contre-indication est à poser au cas par cas, certains patients préférant risquer un certain déficit post-opératoire, et ne plus présenter de crises. (116)

2. La pharmaco-résistance doit être avérée

3. Les crises doivent être suffisamment fréquentes et sévères pour justifier le risque inhérent à un geste chirurgical

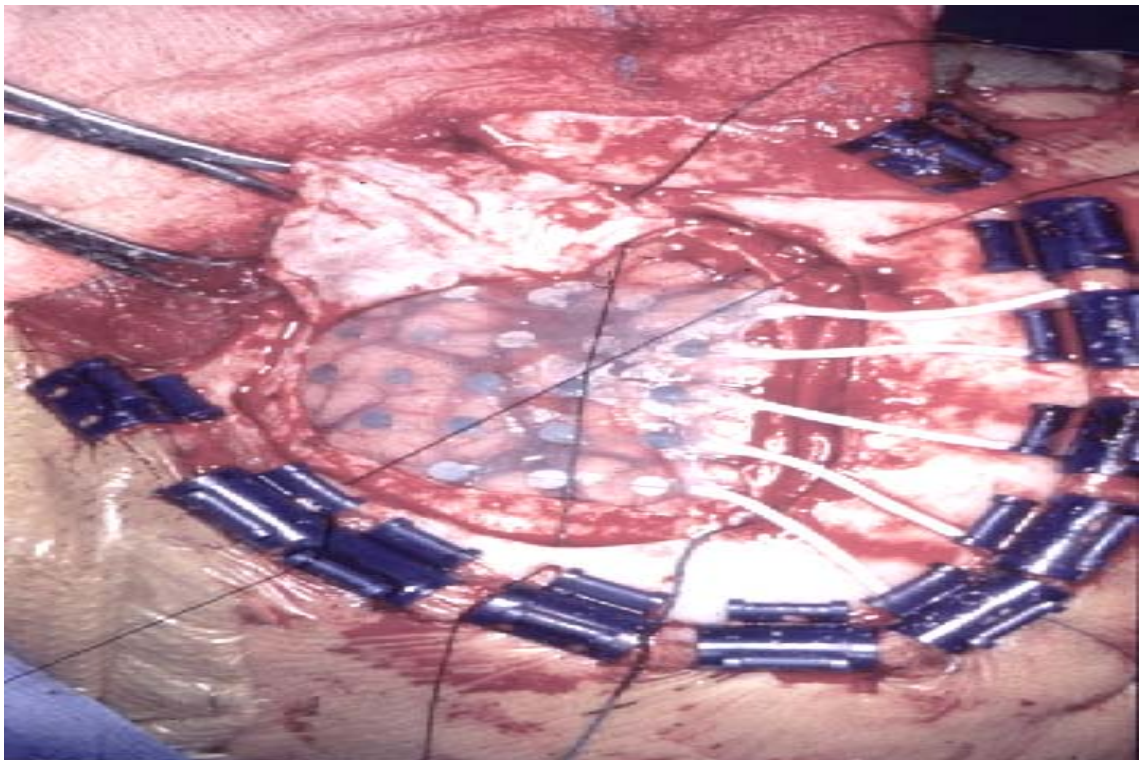
4. Le patient doit faire preuve d'une motivation suffisante

Le patient doit accepter de s'astreindre à un bilan préchirurgical volontiers lourd et long. Il ne doit pas s'engager dans la voie chirurgicale sous la seule pression de son entourage. Ce critère pose évidemment la question du bienfondé de la chirurgie en cas d'affection psychopathologique préalable. Là encore, une éventuelle contre-indication est à poser au cas par cas. Parallèlement à cette chirurgie curatrice d'exérèse de foyer épileptogène, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi de techniques neurochirurgicales qualifiées de «palliatives ». Il s'agit-là d'interventions dont le but est de limiter la fréquence et l'importance de l'expression clinique des crises, sans pour autant espérer les faire disparaître, même si cela est parfois possible. Ces techniques sont à envisager dès qu'une chirurgie curatrice apparaît exclue. La chirurgie palliative a vu depuis peu son paysage radicalement modifié par l'avènement de la stimulation chronique du nerf vague, technique moins invasive.

Ces bases sont celles sur lesquelles les indications chirurgicales peuvent être posées ; Les paragraphes suivants ont pour but de recenser des indications technique par technique, en fonction des différentes pathologies sous tendant la maladie épileptique. (116,117)

II. CHIRURGIE CURATRICE

1. Résections corticales temporales et temporo-mésiales

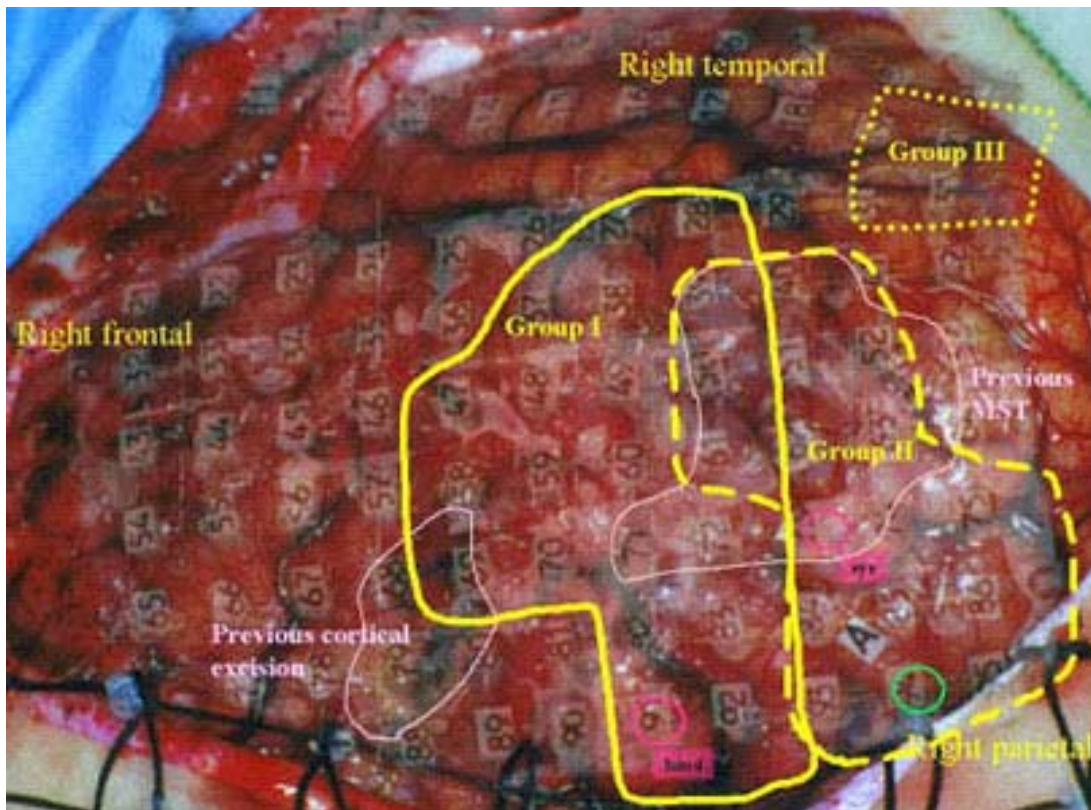


C'est de loin du type de chirurgie de l'épilepsie le plus fréquemment effectué chez l'adulte. L'ensemble des principes d'indication de la chirurgie curatrice énoncés plus haut est éminemment valable. La question qui se pose est celle de l'étendue minimale de résection, tant temporo-mésiale que néocorticale nécessaire à l'obtention d'un bon résultat. Historiquement, les indications de grande lobectomie temporale ont d'abord prévalu dans le passé, pour aboutir finalement au concept moderne de lobectomie temporale totale, et de sa variante plus limitée, la

lobectomie temporale antérieure. En outre, l'affinement des bilans pré-chirurgicaux a pu mener à la réalisation de lobectomies sur mesure, intermédiaires entre l'amygdalo-hippocampectomie sélective, option la plus limitée, et la lobectomie temporale totale. Les techniques chirurgicales et voies d'abord utilisées, varient selon les équipes, pour aboutir finalement à un taux de guérison situé aux alentours de 70 p. 100, sans qu'une technique ait fait la preuve de sa supériorité par rapport aux autres. (116)

Toutes ces références sont en effet issues d'études rétrospectives à faible niveau de preuve, et, de la même façon, l'étude de la littérature ne retrouve qu'une seule étude randomisée démontrant que le résultat post-opératoire, en termes de contrôle des crises, est corrélé à l'étendue de la résection temporo-mésiale. Les résultats de cette étude sont en contradiction avec ceux de nombreuses autres études, de niveau de preuve toutefois moindre. Pour le néocortex temporal, le résultat ne semble pas être corrélé à l'étendue de la résection latérale, sous réserve que l'exérèse de la lésion épileptogène elle-même (DNET, hamartome, dysplasie...) soit complète. Sur le plan du principe même et du bien-fondé de l'indication chirurgicale en cas d'épilepsie temporale, une seule étude (essai comparatif randomisé de forte puissance) établit avec un haut niveau de preuve scientifique, la supériorité de la chirurgie sur le traitement médical. Cette étude rend en effet compte d'un taux de guérison complète (classe Ia de Engel) de 58 p. 100 dans le groupe traité chirurgicalement, comparé à un taux de guérison de 8 p. 100 dans le groupe traité médicalement, elle valide ainsi définitivement la chirurgie comme étant le traitement de choix de l'épilepsie temporale pharmaco-résistante. (118)

2. Résections extra-temporales



Il s'agit en très grande majorité de résections frontales, les indications de chirurgie curatrice concernant les régions extra-temporales extra-frontales étant très rares. Là encore, les principes généraux des indications de chirurgie curatrice développés plus haut sont valables. Les résultats plus aléatoires (le taux de bons résultats se situe un peu au-dessous de 60 p. 100) de la chirurgie du lobe frontal, comparés à ceux de la chirurgie du lobe temporal (plus de 70 p. 100 de bons résultats), font que les indications de chirurgie du lobe frontale sont quantitativement moindres que celles du lobe temporal. Ce sont les étiologies et la configuration anatomique du lobe frontal qui rendent compte de la difficulté à délimiter précisément le foyer épileptogène, et de cette différence en termes d'indication et de résultats. (117)

Un cas particulier est celui des indications de réintervention après échec d'une première résection corticale, qu'elle ait été temporale ou extra-temporale. Il semble qu'une réopération soit à envisager dès lors qu'elle concernera le même site opératoire, ou dès lors qu'une

insuffisance de résection lors de la première chirurgie aura été démontrée ; cette réintervention offrant alors des chances de succès non négligeables (plus de 50 p. 100). (4)

3. Hémisphérotomie

L'hémisphérotomie, geste de déconnexion d'un hémisphère du reste du système nerveux central, a progressivement remplacé l'hémisphérectomie, qui consistait en l'ablation effective de l'hémisphère, et qui était un geste souvent grevé de lourdes complications. Il s'agit d'une chirurgie s'adressant presque exclusivement à la population pédiatrique, mais dont les adultes peuvent parfois bénéficier. Cette chirurgie, bien que ne réalisant pas à proprement parler l'exérèse du foyer épileptogène, peut être considérée comme curatrice plutôt que palliative, puisqu'elle déconnecte totalement l'hémisphère épileptique du reste du système nerveux. Ses principes reposent sur le fait qu'il paraît souhaitable de déconnecter un hémisphère porteur de lésions qui le rendent épileptogène dans sa globalité, alors même que la plus grande partie des fonctions cérébrales portées par cet hémisphère ont été prises en charge par l'hémisphère controlatéral. Les indications de cette technique sont finalement groupées en trois catégories : les anomalies hémisphériques développementales (Hémimégalencéphalie, polymicrogyries, dysplasies corticales, microdysgénésies), les anomalies hémisphériques acquises (infectieuses, vasculaires, ou traumatiques), et certaines pathologies progressives (encéphalite de Rasmussen, syndrome de Sturge-Weber). Ces étiologies rendent compte de la grande rareté de l'indication d'hémisphérotomie chez l'adulte. Toute atteinte cérébrale diffuse doit faire discuter une contre-indication. (120,121)

4. Radiochirurgie stéréotaxique

La radiochirurgie stéréotaxique mérite d'être intégrée au chapitre de la chirurgie curatrice de l'épilepsie pharmacorésistante puisqu'il s'agit d'une chirurgie de résection qui en partage tous les principes d'indication. La revue de la littérature indique que l'outil utilisé se trouve être, dans la quasi-totalité des séries, le Gamma-Knife, le LINAC (accélérateur linéaire non dédié) n'étant

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

utilisé que dans une référence, rapportant une série de 176 patients. L'indication la plus établie de la radiochirurgie par Gamma-Knife en chirurgie de l'épilepsie est l'épilepsie temporo-mésiale. Les 4 premiers cas ont été rapportés, Les séries les plus récentes concernent 25 patients. (122)

La cible choisie est le complexe amygdale-hippocampe antérieure entorhinale. Le bilan pré-opératoire doit comprendre une vidéo-EEG, une IRM, un Pet-scan, et des tests neuropsychologiques. La nécessité de réaliser des enregistrements EEG invasifs n'est plus absolue. La radiochirurgie est effectuée en lieu et place d'une amygdalo-hippocampectomie; elle en partage exactement les indications, et les résultats semblent en être comparables, même si aucune série importante ou avec un long recul, n'est encore disponible.

Le choix final semble se faire en fonction de l'acceptation ou non d'un délai dans l'obtention du résultat (10 à 11 mois en moyenne s'écoulent entre le traitement et la cessation des crises, les auras peuvent persister 15 à 16 mois).

Une autre indication établie du Gamma-Knife en chirurgie de l'épilepsie est l'hamartome hypothalamique. Les hamartomes de type sessile semblent être les meilleures indications, mais le niveau de preuve de ces références est faible. Enfin, la radiochirurgie peut être indiquée pour la cure d'épilepsie associée à une lésion cérébrale focale (cavernome, hamartome, gangliogliome, gliome de bas grade). Il s'agit là encore de données issues d'études à faible niveau de preuve, assimilables à des cas cliniques. (123)

III. CHIRURGIE PALLIATIVE

1. Callosotomie

Cette technique palliative a vu le jour voilà plus de 60 ans. Elle fut en effet introduite par Van Wagenen et Herren en 1940, après qu'ils aient constaté la diminution du nombre de crises comitiales chez des patients porteurs de lésions du corps calleux. Il fallut cependant attendre la fin des années soixante pour que cette technique connaisse un regain d'intérêt et que ces indications soient plus clairement identifiées. Les indications sont plus rares chez l'adulte que chez l'enfant. Elles découlent, sur le plan physiologique, du fait que la diffusion et la

synchronisation des décharges épileptiques sont assurées au moins en partie par le corps calleux, de sorte qu'une callosotomie paraît être à même d'empêcher la bilatéralisation des crises. Pour autant, les indications précises de callosotomie ne sont pas toutes clairement établies. En outre, la littérature à cet égard est majoritairement assez ancienne (peu d'articles dans les années 90). Il paraît cependant possible de considérer que la principale indication de callosotomie chez l'adulte est représentée par les crises généralisées atoniques (drop attacks), dans la mesure où la callosotomie, bloquant la bilatéralisation des crises, empêche au moins les chutes atoniques, toujours très invalidantes pour le patient. D'autres indications ont pu être retenues par certains auteurs, telles que les crises généralisées tonico-cloniques, les crises généralisées toniques, les états de mal rebelles, ou l'épilepsie multifocale par dysplasies corticales bilatérales. Ces indications, élaborées sur les mêmes bases que celles retenues pour les crises généralisées avec chutes atoniques, reposent cependant sur des études de faible niveau de preuve. Les résultats obtenus reflètent cet état de fait, puisqu'il paraît possible d'obtenir un bon résultat (80 à 90 p. 100 de réduction de la fréquence des crises) chez 70 p. 100 des patients présentant des crises avec chutes atoniques, alors que cette proportion se situe entre 50 et 70 p. 100 dans les autres indications. La plupart des auteurs s'accordent à dire qu'une callosotomie des 2/3 antérieurs est suffisante pour obtenir le meilleur résultat, en revanche, les indications de complétion secondaire de la callosotomie en cas d'insuffisance de résultat ne sont pas clairement établies. La présence d'une lésion ou d'un foyer épileptogène extirpable chirurgicalement constitue normalement une contre-indication, puisqu'étant redevable d'une chirurgie curatrice. Néanmoins, des indications de callosotomie pour crises partielles ont parfois pu être retenues. Enfin, la présence d'une détérioration mentale pré-opératoire trop importante constitue plutôt une contre-indication. (124,125)

2. Multiples transections sous-piales

Il s'agit d'une technique qui s'appuie sur le principe de l'organisation colonnaire du cortex cérébral. Cette organisation rend possible l'interruption des fibres horizontales, tout en maintenant la fonction dès lors que les fibres verticales restent intactes. En conséquence,

l'indication principale de la transection sous-piale multiple est représentée par la situation du foyer épileptogène en zone éloquente, en particulier motrice ou phasique. Ainsi, les aires corticales sujettes à la transection sous-piale peuvent être: Le gyrus pré-central, ou postcentral, les aires de Broca ou de Wernicke, le cortex visuel, l'aire motrice supplémentaire, ou le gyrus cingulaire. La transection sous-piale multiple peut être effectuée isolément ou associée à une résection corticale, ce qui peut gêner considérablement l'évaluation exacte de ses résultats, qui affichent globalement un taux de résultats satisfaisant aux alentours de 70 p. 100. D'autres indications sont rapportées dans la littérature : elle peut être utilisée en cas de foyers multifocaux, par réalisation de transections sous-piales multiples multilobaires; elle a également été utilisée en cas d'état de mal rebelle. (126)

L'encéphalite de Rasmussen ne constitue pas une indication chez l'adulte.

3. Procédures diverses

Certaines procédures, utilisées de façon exceptionnelle, sont relatées dans la littérature. La stimulation cérébrale profonde apparaît prometteuse. Ses indications ne sont pas encore délimitées clairement. La radiothérapie fractionnée a été utilisée pour quelques cas d'épilepsie temporale à haut risque chirurgical. Certains hamartomes hypothalamiques peuvent se prêter à une dysconnexion sous endoscopie.

Les thermocoagulations stéréotaxiques de foyers épileptogènes ne sont que très rarement rapportées dans la littérature récente. Quelques cas de patients traités pour épilepsie partielle idiopathique par radiochirurgie ont été rapportés avant l'avènement du Gamma-Knife. (127)

IV. RISQUES INHERENTS A LA CHIRURGIE DE L'EPILEPSIE

1. Résections corticales

Les complications post-opératoires des résections corticales, temporales et extra-temporales, sont résumées dans les tableaux I et II.

Tableau I. – Principales complications de la chirurgie de l'épilepsie temporale
(cellule vide : données non indiquée, pts : patients)

	Behrens et al. (1997) 279 pts	Zentner et al. (1995) 8 pts	Ceson Silander (1997) 94 pts	Wieser (2003) 453 pts
Complications Chirurgicales (p. 100)				
Phlébite	1.5 p. 100	1 p. 100		0,4 p. 100
Embolie Pulmonaire	0.7 p. 100	0		
Méningite	1 p. 100	1 p. 100	6 p. 100	0,2 p. 100
Infection Cutanée	2.8 p. 100	3 p. 100		0,4 p. 100
Hématome	0	0		1 p. 100
Hydrocéphalie	0.4 p. 100	0		0
TOTAL	6.3 p. 100	5 p. 100	6 p. 100	2 p. 10
Complications Neurologiques (p. 100)				
Paralysie du III	1,4 p. 100	0.5 p. 100		1 p. 100
Dysphasie	0,7 p. 100	0.5 p. 100	6 p. 100	0.2 p. 100
Hémi-parésie	6,3 p. 100	2 p. 100	4 p. 100	0.6 p. 100
Décès	0		0	1 p. 100
TOTAL	8,4 p. 100	3 p. 100	11 p. 100	1.8 p. 100
TOTAL GÉNÉRAL	14,7 p. 100	8 p. 100	17 p. 100	3.8 p. 100

Tableau II. – Principales complications de la chirurgie de l'épilepsie frontale
(cellules vides : données non indiquées, pts : patients)

	Behrens et al. (1997) 81 pts	Ceson Silander (1997) 31 pts	Schramm et al. (2002) 68 pts
Complications Chirurgicales			
Embolie Pulmonaire	0		1,5 p. 100
Méningite	0	8 p. 100	0
Infection Cutanée	4,9 p. 100		3 p. 100
Hématome	0	0	
Hydrocéphalie	0	3 p. 100	
TOTAL	4,9 p. 100	11 p. 100	4,5 p. 100
Complications Neurologiques			
Dysphasie	2,4 p. 100	5 p. 100	4,5 p. 100
Hémi-parésie	3,7 p. 100	5 p. 100	3 p. 100
TOTAL	6,1 p. 100	10 p. 100	7,5 p. 100
TOTAL GÉNÉRAL	11 p. 100	21 p. 100	12 p. 100

La revue de la littérature fait apparaître une série portant sur 429 patients opérés, comme étant la plus complète sur le plan de l'exposé des complications et des risques de la chirurgie de l'épilepsie. Elle incite à classer les risques en deux catégories : les complications chirurgicales (infection, hématome, décès...), et les complications neurologiques. On peut admettre un taux global de 3 p. 100 de complications majeures (c'est-à-dire durant plus de 3 mois), et 9 p. 100 de

complications mineures. La mortalité est très faible, puisque rapportée comme nulle dans la plupart des séries. Pour la chirurgie temporale, la complication sévère la plus à craindre est probablement le déficit moteur controlatéral (complet dans 1 à 2 p. 100 des cas) par atteinte de l'artère choroïdienne antérieure, même de l'artère cérébrale moyenne, Pour la chirurgie frontale, le déficit moteur post-opératoire est lié le cas échéant à l'atteinte du cortex moteur. Le taux de complications majeures est très similaire (3,2 p. 100) à celui retrouvé après chirurgie temporale. Certaines complications revêtent un caractère inévitable. C'est le cas de l'atteinte du champ visuel controlatéral après chirurgie du lobe temporal, qui est proportionnelle à l'étendue de résection néocorticale, et qui est le plus souvent bien tolérée. C'est également le cas du déficit moteur après résection de l'aire motrice supplémentaire, qui disparaît entre 3 et 42 jours après la chirurgie. D'autres complications sont rapportées de façon très exceptionnelle dans la littérature, telles la survenue d'un hématome sous-dural spinal, ou encore cérébelleux post-opératoire. Les complications cognitives ou neuropsychologiques sont les plus difficiles à quantifier précisément, c'est la raison pour laquelle elles ne sont pas mentionnées dans les tableaux I et II. De l'étude de la littérature, il ressort que le risque de diminution des performances mnésiques verbales après chirurgie du lobe temporal dominant est tout à fait significatif. Cette diminution est évaluée à 32 p. 100 après amygdalohippocampectomie du côté non dominant, et à 51 p. 100 si la chirurgie est effectuée du côté dominant. La détérioration postopératoire est d'autant plus marquée que les performances pré-opératoires sont élevées, ou que l'étendue de l'exérèse néocorticale du côté dominant est importante. (128)

Les complications revêtant un caractère psychiatrique apparaissent assez fréquentes. Ainsi, les épisodes d'agitation ou de dépression post-opératoires sont évalués à une fréquence de 68 p. 100. Ces chiffres sont à pondérer en fonction de la fréquence habituellement importante (40 à 60 p. 100) de troubles psychiatriques pré-opératoires. D'autres publications confirment la fréquence de cas de troubles psychiatriques post-opératoires, quoique de façon plus modérée (moins de 40 p. 100 des patients). À noter, dans un cadre similaire, l'apparition possible, quoique rare (3 cas sur 166), quelques mois après la chirurgie, de crises non épileptiques qui n'existaient pas en période pré-opératoire.

2. Hémisphérotomie

Les modifications techniques de l'ancienne hémisphérectomie, désormais transformée en hémisphérotomie, qui est une chirurgie de déconnexion plutôt que d'ablation, ont considérablement fait chuter le taux de complications chirurgicales, autrefois rédhitoires. Il s'agissait de coagulopathie, hyperthermie, hydrocéphalie, et hémosidérose cérébrale. Ces complications menaient à la mort en quelques années pour près de 25 p. 100 des patients. Cette époque étant révolue, les séries actuelles font apparaître peu de complications. Les complications neurologiques sont le plus souvent de faible importance (aggravation du déficit moteur controlatéral dans environ 3 p. 100 des cas), les complications chirurgicales, plus nombreuses, sont surtout représentées par des problèmes d'infection (5 à 10 p. 100 des cas) et d'hydrocéphalie (plus de 5 p. 100 des cas) post-opératoire. (129)

3. Callosotomie

Le risque spécifique à cette intervention, dont le taux de mortalité n'est pas nul, est l'éventuelle survenue d'un syndrome de dysconnexion plus ou moins important, en principe transitoire, dans 25 à 57 p. 100 des cas. Ce syndrome peut revêtir un aspect aigu, avec diminution de la fluence verbale, apraxie du côté non dominant, grasping et incontinence urinaire. Il dure quelques semaines. Au maximum, il peut s'agir du « split-brain syndrome », qui associe troubles du langage, dissociation interhémisphérique, et troubles de la mémoire et de l'attention, il risque d'être d'autant plus prononcé que la section intéresse aussi le splenium. Les complications chirurgicales sont classiques dans leur expression, dominées par l'infection (3 à 6 p. 100 des cas), l'hydrocéphalie (3 p. 100 des cas), l'hématome, ou encore la contusion frontale iatrogène.(130)

4. Multiples transections sous-piales

Le risque de déficit moteur n'est pas nul, puisqu'il est estimé à 15 p. 100 des cas, quoique étant en principe transitoire, un déficit cognitif est rapporté dans 19 à 23 p. 100 des cas, un

déficit phasique dans 15 p. 100 des cas. Au total, les risques de complications neurologiques sont estimés entre 17 et 30 p. 100 des cas, elles sont définitives dans 7 p. 100. Il s'agit, outre les troubles phasiques et moteurs, de troubles somesthésiques, ou du champ visuel. Les complications chirurgicales, représentées par l'infection (5 p. 100), et surtout par la survenue d'hématomes intra-parenchymateux de volume variable, parfois accompagnés d'œdème, et pouvant nécessiter une craniotomie décompressive, varient en fréquence entre 4 et 42 p. 100 des cas selon la façon dont leur caractère majeur ou non est considéré. (126)

5. Autres procédures

Il n'est pas rapporté de complication après procédure par Gamma-Knife, à l'exception d'atteintes modérées du champ visuel. En revanche, des épisodes transitoires de céphalées et vomissements, ainsi que d'augmentation de la fréquence et de l'intensité des auras, sont observés dans quelques cas durant la phase d'apparition de la sémiologie IRM. Les séries d'épilepsie chirurgicale traitée par stimulation cérébrale profonde sont trop préliminaires encore pour qu'un taux de complications puisse être clairement établi. (130)

V. LA STIMULATION DU NERF VAGUE

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

La SNV a été approuvée par la FDA en 1997, comme thérapie d'adjonction pour réduire la fréquence de crises d'épilepsie chez les adultes et adolescents épileptiques âgés de plus de 12 ans. Elle a été aussi approuvée en Europe. Après la chirurgie d'exérèse, c'est le plus utilisé des traitements non pharmacologiques dans cette maladie : plus de 17 000 patients ont déjà été

implantés dans le monde. La procédure implique la stimulation électrique du nerf vague gauche au cou par un générateur de trains programmable implanté dans la région infra claviculaire (comme un pacemaker cardiaque) (Fig. 1).

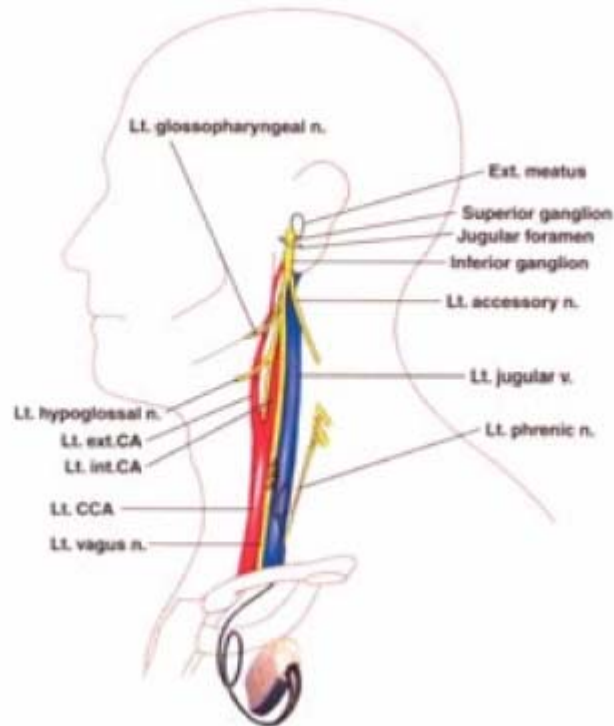


Fig. 1 : Nerf vague et dispositif de stimulation en place.

1 Bases physiologiques (131,132, 133,134)

1.2 Anatomie

Le nerf vague (la dixième paire crânienne) 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 p. 100 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 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.

1.2 Mécanismes d'action de la SNV

La possibilité d'utiliser la SNV dans le traitement de crises d'épilepsie a été introduite par Zabara en 1985, sur la base d'études expérimentales réalisées il y a plus de soixante ans.

Chez l'animal, la SNV provoque une désynchronisation de l'activité corticale et empêche l'apparition d'une hypersynchronisation nécessaire à l'élaboration d'une crise d'épilepsie. Cet effet antiépileptique est confirmé sur un modèle de crises généralisées tonico-cloniques induites par le pentilentétrazol (PTZ) chez le chien. Un même résultat a été ensuite retrouvé dans deux autres études expérimentales menées chez le rat (électrochoc maximal et PTZ) et chez le singe (modèle d'épilepsie focale induite par du gel d'alumine). Enfin, d'autres études ont montré que la SNV pouvait diminuer ou abolir l'activité épileptiforme inter-critique induite par application focale de strychnine ou pénicilline.

Trois types d'action antiépileptique ont été démontrés. Tout d'abord, un effet aigu : une crise peut être atténuée ou bloquée par application d'une stimulation vagale après le début de la crise. Ensuite, un effet prophylactique aigu : les méthodes utilisées pour déclencher les crises sont moins efficaces pendant les minutes qui suivent un train de stimulation vagale. Enfin, un

effet prophylactique progressif chronique : la réduction de la fréquence de crises est plus importante après une stimulation chronique qu'en aigu.

L'ablation chimique du locus coeruleus bloque l'effet antiépileptique de la SNV, suggérant que la norépinéphrine jouerait un rôle important dans son mécanisme d'action. La norépinéphrine possède une action modulatrice sur le système nerveux central ainsi qu'une action antiépileptique qui a été démontrée dans plusieurs modèles expérimentaux. Une augmentation de l'activité du locus coeruleus ainsi que des autres régions du tronc cérébral et du cerveau antérieur a été mise en évidence chez des rats lors de la SNV.

Les premiers essais chez l'homme ont été réalisés en 1988 par Penry, avec des résultats encourageants. Par la suite, des études multicentriques aux États-Unis et en Europe ont confirmé l'efficacité de la SNV chez des patients épileptiques partiels réfractaires. L'effet de la SNV chez l'homme sur l'EEG de surface reste l'objet de débats : certains auteurs ne retrouvent pas d'effet, alors que d'autres montrent une diminution de l'activité inter-critique épileptiforme pendant la SNV chronique, mais non corrélée avec une diminution des crises. Ces résultats suggèrent que la désynchronisation corticale n'est pas nécessairement le mécanisme d'action principal permettant d'obtenir l'effet antiépileptique. Des études de flux sanguin cérébral par PET ont montré que, tant en aigu qu'en chronique, la SNV induit une augmentation du flux dans le gyrus post-central droit, les deux thalamus, l'hypothalamus, la partie inférieure des hémisphères cérébelleux et la partie inférieure des lobes pariétaux. En aigu, il existe une diminution du flux dans les hippocampes, les amygdales et les gyrus cingulaires postérieurs, ainsi qu'une augmentation du flux dans l'insula de façon bilatérale. Ces régions n'ont pas de changements significatifs de flux pendant la stimulation chronique, ce qui pourrait être dû à une adaptation du cerveau à la SNV chronique. La signification de ces changements de flux n'est pas encore claire. Toutefois, l'augmentation bilatérale du flux thalamique a été fortement corrélée à la diminution des crises, suggérant que la SNV influencerait l'activité thalamique de manière à empêcher l'initiation de la crise ou à limiter sa propagation. Cette idée du rôle du thalamus a été renforcée par une autre étude en IRMf qui montre une activation thalamique et du cortex insulaire bilatéral après la SNV. Enfin, la SNV provoque dans le LCR une réduction de la concentration de neurotransmetteurs

excitateurs et une augmentation de la concentration de neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA). Ces modifications du GABA sont paradoxalement plus marquées chez les patients qui ne répondent pas à la SNV, et évoluent au cours du temps. La relation entre ces modifications et le mécanisme d'action de la SNV reste incertaine. Cette action sur le métabolisme GABA semble toutefois bien se confirmer chez l'homme.

2. Efficacité antiépileptique de la SNV chez l'homme (135,136)

Les premières études ont été faites en simple aveugle. Par la suite, deux études randomisées, en double aveugle, multicentriques ont été réalisées : l'Etude 1, portant respectivement sur 114 et 199 patients ayant une épilepsie partielle réfractaire. Les patients ont été randomisés en deux groupes, selon qu'une fréquence de stimulation élevée (SE) ou basse (SB) était utilisée. Dans les deux études, le pourcentage de réduction de crises a été significativement plus important chez les patients appartenant au groupe SE (24,5 p. 100 versus 6,1 p. 100 dans l'E 1, 28 p. 100 versus 15 p. 100 dans l'E 2). Trente et un pour cent des patients appartenant au groupe SE ont eu une réduction d'au moins 50 p. 100 de la fréquence des crises, comparé à 13 p. 100 des patients dans le groupe SB. Les patients ont ensuite été suivis durant 12 mois dans le cadre d'une étude prospective, qui a montré l'absence d'accoutumance et, au contraire, un effet cumulatif de la SNV, avec une réduction moyenne de crise à 3 et à 12 mois de 34 et 45 p. 100 respectivement. Vingt pour cent des patients ont eu une réduction supérieure à 75 p. 100 à 12 mois (contre 11 p. 100 à trois mois dans E 2). Chez 24 patients présentant une épilepsie généralisée pharmaco-résistante, une diminution moyenne de 46 p. 100 de la fréquence des crises à 3 mois du début de la SNV a été rapportée.

Les meilleures réponses ont été observées chez les patients ayant de base une fréquence de crises élevée, ainsi qu'un âge de début de l'épilepsie tardif. Les études ouvertes, conduites ensuite, confirment ces bons résultats, avec une efficacité dans les épilepsies partielles réfractaires aux traitements médicaux ainsi que dans de nombreux autres types de crises. Chez les enfants (60 cas), le taux de répondeurs est le même que chez l'adulte, mais le pourcentage de

très bons répondeurs (réduction de la fréquence de crises supérieure à 90 p. 100) est plus élevé sans que l'on retrouve un type d'épilepsie ou une étiologie particulière.

Ce résultat tient peut-être à la précocité du diagnostic de pharmaco-résistance et donc à la précocité de l'implantation du dispositif de SNV. Ces résultats ont aussi été obtenus chez des patients ayant un syndrome de Lennox Gastaut et une sclérose tubéreuse de Bourneville.

3. Description de l'implantation (137)

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale. Le générateur d'impulsions est implanté dans une poche sous-cutanée infra-claviculaire et connecté, après tunnelisation, à l'électrode bipolaire de SNV. Celle-ci est mise en place par une autre incision, antérieure au muscle sterno-cléido-mastoïdien. La durée de l'intervention est d'environ une heure. Seul le nerf vague gauche est stimulé (le X droit innerve l'oreillette avec un risque plus important d'arythmies cardiaques).

Le générateur d'impulsion délivre des trains intermittents dont les paramètres peuvent être modifiés ; un programmeur externe permet son interrogation et son pilotage externe. Chaque patient dispose d'un aimant lui permettant d'activer ou de désactiver manuellement le système, sans modifier le programme de stimulation établi. Cet outil permet de tenter de bloquer la crise par une stimulation supplémentaire quand le patient ressent les manifestations subjectives inaugurales de la crise. Les complications liées à l'implantation sont rares. L'infection des sites opératoires est la plus fréquente, touchant entre 1,5 et 3 p. 100 des patients. Il ne semble pas y avoir de complications différentes chez l'enfant. D'autres complications plus rares peuvent survenir : un hématome autour du stimulateur, une lésion du nerf entraînant une paralysie de la corde vocale, une bradycardie voire une asystolie (< 0,1 p. 100 des cas).

En cas d'efficacité, il faut prévoir le renouvellement du dispositif de stimulation au bout de 8 à 12 ans environ. Enfin, le patient dispose d'un livret le prévenant de certaines précautions : il doit éviter de passer sous les détecteurs de métaux et, si une IRM est nécessaire, le radiologue doit être prévenu afin que le dispositif soit arrêté avant l'examen, et l'antenne adaptée.

4. Tolérance (136)

Les paramètres de stimulation utilisés en clinique ne causent pas de lésion du nerf vague. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'altération de la voix (37 p. 100) et des sensations parfois douloureuses pharyngées (14 p. 100) lors des trains de stimulation, des céphalées, une toux, des nausées et une dyspnée. Le patient peut éteindre le système en posant l'aimant sur le stimulateur et en l'y fixant, si la stimulation devient inconfortable ou pour éviter les modifications de la voix lors de certaines situations.

D'autres effets indésirables exceptionnels ont été décrits tels que des diarrhées chroniques, une stimulation du nerf phrénique dépendant de la posture, une aggravation d'une apnée obstructive préexistante, une exacerbation de troubles psychotiques préexistants lors de la réduction de la fréquence de crises d'épilepsie (normalisation forcée). En règle générale, la tolérance est donc globalement bonne, et plusieurs études insistent sur les bénéfices de la SNV en terme de qualité de vie .La rentabilité en terme d'économie de santé semble aussi bonne,

5. Indications en pratique (138,139)

Il n'est donc actuellement pas possible de sélectionner de façon objective les bons candidats à la SNV. Il faut réserver l'indication aux centres spécialisés en épileptologie afin que chaque patient sélectionné bénéficie d'un bilan suffisant contre-indiquant tout autre traitement chirurgical ou médical. Plusieurs études multicentriques sont en cours, en particulier en France, pour créer des groupes homogènes de patients et tenter d'affiner les indications. Il n'est pas encore possible d'affirmer qu'une implantation précoce du dispositif permettrait d'améliorer le pronostic des épilepsies, mais certains travaux préliminaires semblent le montrer. Il ne fait pas de doute que la confirmation de la pharmaco-résistance d'une épilepsie nécessite un bilan spécialisé, et doit rapidement faire envisager un bilan pré-chirurgical et si une chirurgie curatrice n'est pas possible envisager un recours à la SNV.



RESULTATS

Nous avons déjà parlé brièvement des résultats au sein de chaque technique chirurgicale, dans ce chapitre nous les détaillerons davantage. La classification la plus utilisée pour évaluer les résultats de la chirurgie curative est la classification de Engel. (Tableau 1)

Tableau 1 Classification des résultats sur les crises d'après Engel.

Classe I Patients libres de crises
IA Aucune crise ou aura depuis l'intervention IB Uniquement des auras depuis l'intervention IC Quelques crises après l'intervention, mais plus rien depuis au moins 2 ans ID Crises généralisées atypiques lors d'une diminution de traitement
Classe II Crises rares (patients presque sans crise)
IIA Initialement patient libre de crise, mais quelques crises rares ensuite IIB Rares crises depuis l'intervention IIC Crises non rares après l'intervention, mais rare depuis au moins 2 ans IID Crises uniquement nocturnes, non invalidantes
Classe III Amélioration importante
Classe IV Pas d'amélioration significative

L'appréciation des résultats peut cependant différer un peu d'une série à l'autre dans la mesure où un résultat peut être considéré comme bon, soit si la classe la est atteinte, soit si la classe I seulement est atteinte. Cette classification en quatre classes de Engel n'est pas vraiment utilisable dans le cadre de la chirurgie palliative qui ne cherche pas forcément à supprimer l'ensemble des crises que présente le patient. L'appréciation exacte du résultat, et du bénéfice pour le patient, est donc un peu plus délicate. Un autre facteur de difficulté dans l'exploitation de la littérature est représenté par le fait que de nombreuses séries traitent simultanément de résection temporale et extratemporale, de population adulte et pédiatrique, voire de chirurgie

curative et palliative. Ceci rend compte de la rareté des grandes séries homogènes et explique que la présentation analytique détaillée des résultats soit parfois rendue compliquée. De la même façon, la revue de la littérature met en évidence plusieurs facteurs susceptibles de rendre plus difficile d'exposer de façon claire et synthétique les résultats de la chirurgie de l'épilepsie. Ainsi, sur plusieurs dizaines d'études colligées, seules deux études consacrées aux facteurs pronostiques sont randomisées, alors qu'une troisième étude, consacrée aux résultats mêmes de la chirurgie, est prospective et randomisée. Ces trois études concernent la chirurgie du lobe temporal et il n'existe aucune étude prospective randomisée consacrée à la chirurgie extratemporale ou palliative. Le nombre des patients inclus dans l'ensemble des études est en général peu élevé (moins de 100), avec cependant quelques études incluant quelques centaines de patients. Enfin, l'avènement de techniques relativement récentes, telles que l'IRM, la tomographie par émission de positons (PET-Scan), ou encore le SPECT ictal (Single Photon Emission Computerized Tomography), fait que seules les études postérieures au début des années 90 peuvent être réellement contributives. Outre les résultats en termes d'efficacité sur les crises, ce chapitre exposera les bénéfices secondaires dont peut parfois tirer partie le patient, ainsi que les principaux facteurs pronostiques de cette chirurgie.

VI. RÉSULTATS CHEZ L'ADULTE

1. Résections corticales temporales et temporo-mésiales

Le taux de bons résultats (classe I de Engel) après chirurgie temporale oscille, dans l'ensemble de la littérature, aux alentours de 70 p. 100 (68 p. 100 de patients en classe la parmi les 3 579), avec des extrêmes allant de 50 à 93 p. 100. Deux études sont contrôlées, qui bien que non randomisées, mettent en avant une franche supériorité des résultats après chirurgie, comparés au traitement médical seul (62 p. 100 de classe la postopératoire, contre seulement 7 p. 100 dans le groupe traité médicalement). Une seule de ces études est prospective et randomisée, qui confirme largement la supériorité des résultats après chirurgie (58 p. 100 de patients en classe la après chirurgie, contre seulement 8 p. 100 dans le groupe traité

médicalement). Cette dernière étude valide définitivement la supériorité du traitement chirurgical sur le traitement médical en cas d'épilepsie partielle pharmaco-résistante d'origine temporale. (140)

Un cas particulier de chirurgie de l'épilepsie temporale est l'épilepsie temporale néocorticale exclusive. Les taux de succès apparaissent similaires (79 p. 100 de patients en classe I, 11 p. 100 en classe II), bien que les auteurs insistent sur le fait qu'il s'agisse d'une entité bien distincte de l'épilepsie temporo-mésiale habituelle.

Les bénéfices secondaires apportés par la chirurgie de l'épilepsie temporale se conjuguent essentiellement en termes d'espérance de vie et d'amélioration sur le plan neuropsychologique. Ainsi, certaines séries notent-elles de meilleures chances d'évolution psychosociale après chirurgie l'emploi, de la conduite automobile et de l'indépendance financière. Ce bon résultat peut être acquis, même si l'épilepsie n'est pas totalement guérie par la chirurgie. Une augmentation de l'activité sexuelle est également rapportée dès le troisième mois postopératoire chez 64 p. 100 des patients ayant bénéficié d'une résection temporale. De la même façon, une diminution de la mortalité est notée dans les séries comparant un groupe opéré avec un groupe traité médicalement. Cette diminution de la mortalité n'est cependant pas une normalisation, elle reflète surtout la diminution de la surmortalité liée aux crises. Ainsi, la mortalité à très long terme (15 ans) postopératoire fait état de 2 p. 100 de mortalité chez les patients devenus libres de crises, alors que ce taux s'élève à 11,9 p. 100 chez les patients présentant toujours des crises en dépit de la chirurgie.(141)

Les facteurs pronostiques sont plus difficiles à cerner. L'existence d'une anomalie homolatérale visible à l'IRM, et plus particulièrement d'une sclérose hippocampique, est le facteur prédictif d'un bon résultat le plus cité. Selon une étude rétrospective groupant 74 patients, on retrouve à un an postopératoire 93,6 p. 100 de patients en classe I-II de Engel en cas d'atrophie hippocampique unilatérale, alors que 61,7 p. 100 des patients sont en classe I-II en cas d'atrophie bilatérale, et seulement 50 p. 100 en cas d'absence d'atrophie. Les autres facteurs pronostiques positifs peuvent varier, et même être contradictoires d'une étude à l'autre; il s'agit de la survenue précoce de l'épilepsie, l'absence d'état de mal, de crises partielles complexes, le

caractère très focal du foyer ictal , la faible fréquence des crises, ou encore d'antécédents de convulsions fébriles .L'absence de récurrence des crises est un facteur prédictif d'un bon résultat définitif à deux mois postopératoire selon une étude, à un an postopératoire selon deux études, et à deux ans selon trois études conclut à une diminution de 10 à 15 p. 100 du taux de patients guéris dans les deux premières années postopératoires. Les lésions à type de Tumeur dysembryoplasique neuroépithéliale (DNET) et de gangliogliome ont un meilleur pronostic que les dysplasies corticales. Enfin, l'existence d'un foyer interictal concordant avec le site lésionnel est considérée comme étant de bon pronostic dans quelques séries. A contrario, les causes d'échec les plus identifiées sont : l'épilepsie bitemporale, l'épilepsie temporale « plus », la persistance d'anomalies postopératoires épileptiformes à l'EEG de scalp, l'absence de lésions hippocampiques visibles à l'IRM, et l'insuffisance de résection parenchymateuse. Ce dernier paramètre est cependant sujet à controverse, dans la mesure où cette étendue de résection mésiale s'adresse pour les uns surtout au cortex entorhinal, pour les autres à la partie postérieure du corps de l'hippocampe. Il n'y a en revanche aucune différence nette chez l'adulte en termes de résultats entre amygdalohippocampectomie sélective et lobectomie temporale antérieure ou totale. (142)

2. Résections extratemporales

Les résultats des résections extratemporales apparaissent moins favorables que ceux de la chirurgie temporale .Après une chirurgie frontale, la revue de la littérature laisse apparaître un taux de bons résultats oscillant aux alentours de 60 p. 100, avec des extrêmes allant de 29 à 73 p. 100. Les références les plus homogènes et représentatives, faisant état d'une série de 68 patients chacune, font respectivement état de 63 p. 100 et 54 p. 100 de patients en classe I de Engel (pour 18 p. 100 en classe II). Là encore, les méthodes d'appréciation de la qualité du résultat peuvent différer d'une série à l'autre, mais on peut assimiler un bon résultat à une classe I de Engel. Les résultats sont influencés par plusieurs facteurs pronostiques. Ainsi, la présence d'une lésion, et en particulier d'une dysplasie corticale semble corrélée, si l'exérèse en est totale, à de meilleurs résultats. L'absence de récurrence des crises durant la première année postopératoire

est un facteur de bon pronostic. À l'inverse, les facteurs pronostiques péjoratifs sont représentés par : des antécédents de crises hyperthermiques de l'enfance, le caractère incomplet de l'exérèse lésionnelle, et l'existence de foyers bilatéraux .Les études consacrées spécifiquement aux résultats de la chirurgie de l'épilepsie du lobe pariétal, ou du lobe occipital, sont rares, et sont de très faible niveau de preuve. Elles font état de bons résultats (65 p. 100 à 90 p. 100 de classe I de Engel pour le lobe pariétal, de 85 à 100 p. 100 pour le lobe occipital si une lésion figurée est retrouvée, 45 p. 100 dans le cas contraire). (143,144)

3. Hémisphérotomie

Les résultats de l'hémisphérotomie spécifiquement chez l'adulte ne font pas l'objet de séries suffisamment étoffées pour qu'ils puissent être distingués des résultats chez l'enfant, exposés ci-après. Cela s'explique aisément par la très grande prépondérance des indications pédiatriques de cette technique.

4. Radiochirurgie stéréotaxique

La radiochirurgie stéréotaxique appliquée à l'épilepsie du lobe temporal fait état de 81 p. 100 (13 patients sur 16) de guérison. La latence moyenne avant l'arrêt des crises est de 10 à 11 mois, les auras disparaissent entre 15 et 16 mois après le geste. En cas d'hamartome hypothalamique, sur 10 patients, 6 sont libres de crises ou ne font que de très rares crises. (145)

VII. RÉSULTATS CHEZ L'ENFANT

1. Résections corticales temporales et temporo-mésiales

Les résultats de la chirurgie de l'épilepsie temporale semblent similaires chez l'enfant à ce qu'ils sont chez l'adulte .Le taux de succès (classe I de Engel) oscille entre 70 et 80 p. 100, avec des extrêmes allant de 47 p. 100 dans une série à 84 p. 100. Ces données sont présentées dans le tableau II. Le taux de succès tend, selon une étude, à décroître un peu au fil des années.

Les bénéfices secondaires apportés par la chirurgie de l'épilepsie temporale se traduisent essentiellement en termes d'amélioration sur le plan neuropsychologique. On rapporte ainsi des possibilités d'amélioration postopératoire des fonctions mnésiques (reconnaissance des visages, mémoire verbale), du comportement, et de l'attention. L'obtention de ces bénéfices secondaires semble surtout liée à la disparition des crises. Les fonctions cognitives ne semblent pas influencées par la chirurgie.

En termes de facteur pronostique, la présence d'une lésion temporale unilatérale, en particulier à type de sclérose hippocampique, est unanimement identifiée comme étant un facteur favorable.

Il s'agit d'un argument qui fait souligner par ces auteurs l'importance d'une chirurgie précoce, vu le caractère évolutif et progressif de la sclérose hippocampique. Le jeune âge au moment de la chirurgie est d'ailleurs un facteur reconnu comme de bon pronostic dans une étude. (146)

2. Résections extratemporales

Chez l'enfant comme chez l'adulte, les résultats après résection corticale extratemporale apparaissent moins favorables que ceux liés aux résections temporales. Le taux de succès est d'environ 60 p. 100, avec des extrêmes s'étendant de 20 à 80 p. 100, .Les méthodes d'appréciation de la qualité du résultat peuvent différer d'une série à l'autre, mais on peut assimiler un bon résultat à une classe I de Engel. (144)

3. Les résultats sont influencés par plusieurs facteurs pronostiques.

La présence d'une lésion, en particulier d'une dysplasie focale ,semble corrélée, si l'exérèse en est totale, à de bien meilleurs résultats.En cas de lésion focale, le pronostic sera d'autant meilleur (80 p. 100 de classe I de Engel) qu'il existe une bonne corrélation entre les données cliniques, électrophysiologiques, et de l'imagerie ; il sera également meilleur si le délai d'évolution préopératoire des crises est court , et si la résection est unilobaire et non pas

multilobaire .La survenue de crises en période postopératoire immédiate est un facteur de mauvais pronostic . Deux études récentes vont dans le sens d'une amélioration des fonctions cognitives de l'enfant après chirurgie du lobe frontal; une autre étude aboutit à la conclusion inverse. En cas de sclérose tubéreuse de Bourneville, la résection du tube épileptogène, lorsque ce dernier peut être identifié, permet d'obtenir un bon résultat (plus de 75 p. 100 de réduction du nombre de crises) dans les deux tiers des cas. (147)

4. Hémisphérotomie

L'hémisphérotomie chez l'enfant procure de bons résultats dans une proportion allant de 60 à 88 p. 100 des cas Les meilleurs résultats sont obtenus en cas de syndrome de Sturge-Weber et d'encéphalite de Rasmussen, où une diminution de plus de 75 p. 100 de la fréquence des crises peut être espérée dans 100 p. 100 des cas. Les résultats sont un peu inférieurs en cas de pathologie acquise (réduction de la fréquence des crises de 75 p. 100 dans 91 p.100 des cas), et en cas de pathologie développementale. L'hémimégalencéphalie est rapportée dans une série comme étant la pathologie hémisphérique sur laquelle l'hémisphérotomie est la moins efficace (83 p. 100 de persistance des crises).

En termes de bénéfices secondaires, l'hémisphérotomie procure une amélioration comportementale chez la quasi totalité des patients qui présentent des troubles comportementaux préopératoires. Une amélioration des fonctions cognitives peut parfois survenir, surtout si le contrôle des crises est satisfaisant.

5. Radiochirurgie stéréotaxique

En cas d'hamartome hypothalamique, sur 4 patients, 2 sont en classe IIa de Engel et 1 est en classe III a après radiochirurgie stéréotaxique. Un résultat comparable est obtenu sur une autre série de 4 enfants. (147)

VIII. CHIRURGIE PALLIATIVE

1. Chez l'adulte

1.1 Callosotomie

Les résultats de la callosotomie sont particulièrement difficiles à synthétiser en raison des grandes différences, d'une série à l'autre, en termes de critères d'appréciation des résultats. Néanmoins, il paraît possible de résumer les données en affirmant que la callosotomie apporte un bénéfice au patient dans 50 à 70 p. 100 des cas. Ces données peuvent être détaillées de la façon suivante : une réduction de 90 p. 100 de la fréquence des crises est obtenue chez 65 p. 100 à 85 p. 100 des patients présentant des crises avec chutes atoniques, des absences, ou bien des crises myocloniques .Cette proportion est moindre (30 à 50 p. 100 des patients) en cas de crises généralisées tonico-cloniques ou de crises partielles .De même, le taux de bons résultats atteint à peine 50 p. 100 lorsque l'on a affaire à des foyers épileptogènes bisynchrones postérieurs .La complétion d'une callosotomie antérieure en callosotomie totale peut améliorer secondairement les résultats, en particulier sur les crises toniques; en outre, la callosotomie antérieure semble donner de meilleurs résultats si elle concerne les deux tiers, plutôt que la moitié antérieure du corps calleux . Une seule étude rapporte de meilleurs résultats si la callosotomie est totale d'emblée.

Le meilleur facteur pronostique s'avère être une IRM préopératoire normale. D'autres facteurs pronostiques positifs rapportés sont : une fréquence des crises préopératoires inférieure à 90 par mois, et une activité épileptique bilatérale .Les patients présentant un retard mental préopératoire ont de moins bons résultats.

Enfin, deux bénéfices secondaires ont pu être rapportés ; il s'agit d'une augmentation de la pharmaco-sensibilité et d'une amélioration modérée des troubles neuropsychologiques préexistant. (148)

1.2 Multiples transections sous-piales

Les résultats de la transection sous-piale multiple varient selon que ce geste est effectué isolément ou en association avec une résection corticale. Les critères d'appréciation peuvent varier d'une série à l'autre, mesurés tantôt en pourcentage de réduction des crises, tantôt en classification de Engel. La plupart des séries rapportées dans la littérature sont rétrospectives et concernent peu de cas. Elles font état, lorsqu'une résection corticale est associée à la transection sous-piale, d'un taux de bons résultats proche de 80 p. 100, alors qu'il oscille plutôt entre 50 et 70 p. 100 si la transection sous-piale est faite isolément. La référence la plus importante paraît être la méta-analyse multicentrique (149). Elle ne fait état d'aucune différence en termes de résultats entre une transection sous-piale multiple effectuée seule et en association avec une résection corticale. Le taux de résultats jugés satisfaisants est évalué à environ 65 p. 100 dans les deux cas. Cette méta-analyse, qui groupe 211 patients, fait apparaître une tendance à une meilleure efficacité sur les crises généralisées, comparativement aux crises partielles, lorsqu'une résection corticale est associée à la transection. L'absence d'anomalies visibles à l'IRM est un facteur de bon pronostic. Le pronostic est moins bon si la nécessité se fait jour de pratiquer la transection sur une surface corticale trop vaste. Enfin, la persistance à long terme des bons résultats est sujette à caution. (149)

1.3 Procédures diverses

Le nombre de patients intéressés par ces procédures (stimulations intracérébrales, coagulations stéréotaxiques, radiothérapie fractionnée...) est trop faible pour que les résultats puissent être clairement établis. La stimulation thalamique antérieure a permis d'obtenir une réduction de plus de 75 p. 100 de la fréquence des crises chez 2 patients sur 5. La stimulation chronique du noyau subthalamique a permis d'obtenir une réduction de 67 à 80 p. 100 de la fréquence des crises chez 3 patients sur 5. L'amygdalohippocampotomie stéréotaxique n'a été que peu usitée étant donnés les résultats très inférieurs en qualité à ceux que permet d'obtenir la chirurgie temporale conventionnelle. (150)

IX. CHEZ L'ENFANT

1. Callosotomie


La callosotomie donne chez l'enfant des résultats qui semblent un peu supérieurs à ceux obtenus chez l'adulte. Il semble en effet que le taux de résultats considérés comme satisfaisant varie de 63 à 88 p. 100 .Les meilleurs résultats sont obtenus en cas de crises avec chutes atoniques, puis de crises toniques, les résultats sont moins bons, quoique acceptables en cas de crises généralisées tonico-cloniques ou d'absences atypiques .Les chutes atoniques survenant dans le cadre d'un syndrome de West répondent particulièrement bien à la callosotomie (90 p. 100 des cas), surtout si cette dernière est totale .Les bénéfices secondaires que l'on peut attendre de la callosotomie portent essentiellement sur les troubles comportementaux (agressivité, hyperactivité, déficit attentionnel) ,ainsi que sur l'adaptation sociale .Les résultats ne sont pas corrélés à l'âge du patient, mais sont meilleurs si le quotient intellectuel préopératoire est bon .(151)

2. Multiples transections sous-piales

La littérature développe peu les résultats spécifiquement pédiatriques de la transection sous-piale multiple, dans la mesure où ceux-ci diffèrent peu de ceux obtenus chez l'adulte. La seule indication spécifiquement pédiatrique est celle du syndrome de Landau-Kleffner. Les résultats sont jugés bons ou très bons dans 80 p. 100 des cas, en termes de diminution du nombre de crises, et aussi en termes comportementaux. L'amélioration sur le plan du langage peut cependant être lente à survenir. (152)

3. Procédures diverses

L'ablation ou la simple déconnexion, à ciel ouvert ou sous endoscopie, d'hamartomes hypothalamiques, permet d'obtenir un arrêt des crises dans 53 p. 100 des cas. (153)



ETAT DES LIEUX
AU MAROC

L'épilepsie est une maladie de santé publique, l'OMS l'a placée parmi ses priorités et on estime que chaque année sur 100.000 habitants, 50 à 100 habitants vont devenir épileptiques. On estime que la fréquence de l'épilepsie est similaire à celle du diabète ou des rhumatismes chroniques.

Près de 374.000 personnes seraient épileptiques au Maroc d'après une étude faite à Casablanca. La prévalence dans les pays en développement, elle varie entre 1 et 5%. Au Maroc, elle est de 1,1%. Malgré le nombre élevé de malades, l'épilepsie est toujours aussi méconnue et la prise en charge fait défaut.

La cherté des médicaments est également à signaler ainsi que le manque de formation des médecins généralistes. Ajouter à cela, le ministère de la Santé ne reconnaît pas l'organicité de cette maladie neurologique. L'épilepsie a été affectée à la direction des maladies mentales, alors qu'il ne s'agit pas d'une maladie psychiatrique. La prise en charge de l'épilepsie au Maroc a donc encore bien du chemin à faire.

Tout en sachant que la découverte précoce de cette affection et ainsi la prise en charge adéquate (éventuellement chirurgicale) est le seul garant d'une qualité de vie meilleure. Actuellement il n'y a que le CHU Avicenne de rabat qui a pu réussir quelques interventions de ce genre, avec une grande perspective au CHU Mohammed VI de Marrakech.



RECOMMANDATIONS

X. RECOMMANDATIONS GENERALES POUR L'EVALUATION PRECHIRURGICALE DES PATIENTS

- ❖ Âge du patient lors de la chirurgie. Les patients doivent avoir de préférence entre 1 et 60 ans sauf exception.
- ❖ Durée de la maladie. Chez l'adulte une durée d'évolution de l'épilepsie d'au moins deux années est recommandée. Dans des cas aigus de mise en jeu du pronostic vital, une durée suffisante pour établir la résistance aux autres traitements est acceptable. En pédiatrie une période plus courte peut être suffisante. Il doit être tenu compte des effets à long terme de l'épilepsie chronique sur l'activité cérébrale en particulier à certains âges cruciaux du développement cérébral de l'enfant.
- ❖ Pharmacorésistance prouvée. Définie comme la persistance de crises malgré des essais adaptés de médicaments anti-épileptiques (MAE). Ces essais doivent comprendre au moins deux médicaments de première ligne, soit en monothérapie, soit en association appropriés au syndrome épileptique considéré. Chaque drogue doit avoir été donnée jusqu'à la limite de tolérance, et les taux plasmatiques contrôlés afin de connaître la compliance du patient.
- ❖ Sélection des candidats à une évaluation préchirurgicale : seront retenus les patients dont l'épilepsie est mal contrôlée, et dont la maladie est source de handicap social, familial, restreignant l'accès à l'enseignement, ou à un emploi.

Nous sous-entendons évidemment que ces patients ne sont pas atteints d'une lésion cérébrale rapidement évolutive qui doit nécessiter un traitement rapide. Il s'agit alors d'un traitement à visée oncologique et non pas à proprement parler d'un traitement de l'épilepsie.

XI. PRESELECTION

Le premier objectif du bilan préchirurgical est d'identifier les candidats à une chirurgie de résection. Pour cela les recommandations sont :

- ❖ Recueil de l'histoire médicale, des symptômes inter-critiques et critiques qui vont influencer la suite du bilan et se clarifier à mesure que l'on avance.
 - ❖ Préciser l'existence, la localisation anatomique, l'extension et aussi bien que possible le type d'une éventuelle lésion cérébrale. Une imagerie cérébrale de haute qualité est indispensable, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est de loin la technique à privilégier. Si seul un scanner est disponible, les cas évaluables seront plus limités.
 - ❖ Documenter au mieux tout déficit préexistant et toute possibilité de déficit fonctionnel postopératoire en utilisant une ou plusieurs des techniques suivantes : tests neuropsychologiques spécialisés, Tomographie d'émission mono-photonique (TEMP ou SPECT des Anglo-Saxons) critique, tomographie par émission de positons (TEP), IRM fonctionnelle (IRM). Des examens d'inactivation régionale cérébrale par des procédures pharmacologiques (test à l'amobarbital ou test dit de Wada) peuvent être utiles chez certains patients.
 - ❖ Localisation électrophysiologique de la « zone épileptogène » (ZE) par enregistrement de crises typiques et si nécessaire recours à des techniques d'enregistrement intracérébrales.
 - ❖ Dans la plupart des cas, la localisation de cette région de début des crises aura recours à la vidéo-électro-encéphalographie (vidéo-EEG). Un nombre suffisant d'électrodes de scalp sera utilisé ; et un nombre suffisant de crises reconnues comme celles habituellement présentées par le patient doit être enregistré. Parfois la vidéo-EEG permettra de confirmer l'organicité des crises. Après ce bilan d'autres enregistrements de crises pourront être réalisés utilisant des techniques plus ou moins invasives suivant les cas. Dans quelques cas, si la nature épileptique du trouble ne fait aucun doute, des enregistrements de crises peuvent ne pas être nécessaires si il existe une parfaite concordance entre l'EEG intercritique, la clinique, l'imagerie cérébrale, les données neuropsychologiques.
-

- ❖ Des données neurophysiologiques accessoires peuvent être utilisées en pré- ou en per-opératoire telles que potentiels évoqués, cartographie fonctionnelle, stimulations magnétiques ou électro-corticographie.
- ❖ Un bilan de l'état psychiatrique minutieux est nécessaire utilisant des échelles d'évaluation reconnues si nécessaire.

XII. APPROCHES CHIRURGICALES SPECIFIQUES

Chaque patient devra bénéficier d'un bilan dans une unité de chirurgie de l'épilepsie comprenant toute les procédures adaptées à son cas avant qu'une décision ne soit prise quant à sa prise en charge chirurgicale.

La procédure chirurgicale devra être menée dans un environnement permettant les enregistrements et stimulations électrophysiologiques ; les interventions sous anesthésie locale ; et l'analyse anatomo-pathologique des tissus d'exérèse.

- Résection chirurgicale du tissu épileptogène. Les limites de l'exérèse sont déterminées à partir des données cliniques, neurophysiologiques, neuropsychologiques et de l'imagerie cérébrale.

- Les techniques chirurgicales de résection ou de déconnexions d'un hémisphère malade (hémisphérectomie-hémisphérotomie). Le choix de la technique exérèse, déconnexion ou une combinaison des deux dépendra de la technique chirurgicale employée habituellement par l'opérateur. Ces patients candidats doivent être atteints d'une pathologie unilatérale vaste associée à un déficit neurologique sévère en rapport ; enfin tout doit concorder pour penser que leurs crises sont issues uniquement de cet hémisphère malade.

- Transections sub-piales multiples. Cette technique peut être utilisée en complément d'une résection, ou parfois isolément pour traiter une épilepsie dont la ZE est située dans des aires dont la résection entraînerait un déficit inacceptable. Le bilan préchirurgical requiert les mêmes examens et précautions que pour une chirurgie de résection.

- Callosotomie. Elle consiste en une section partielle ou totale du corps calleux par des techniques de chirurgie « à ciel ouvert ». Les indications incluent les crises toniques, les crises tonico-cloniques (symptomatiques ou cryptogéniques) comportant des chutes traumatisantes.

Quand l'évaluation préchirurgicale exhaustive conclut qu'aucune de ces techniques n'est adaptée, d'autres procédures chirurgicales peuvent être envisagées. Lésions stéréotaxiques, en incluant la radiochirurgie, les stimulations électriques de cibles sous-corticales variées. De tels traitements ne peuvent de toute façon être proposés à des patients que si ils ne sont pas de bons candidats à une chirurgie de type résection.

Concernant la chirurgie stéréotaxique et la radiochirurgie, ces techniques représentent plutôt une alternative au traitement chirurgical de résection classique et les indications sont les mêmes. Elles ne sont pas à l'heure actuelle réservées aux patients non opérables par moyens habituels.

XIII. SUIVI ET QUALITE DU CONTROLE DES CRISES

Le suivi devrait être assuré au moins 5 ans, de préférence par des contacts directs entre le patient et un observateur averti.

Ce suivi devrait comprendre tous les paramètres cliniques usuels après une intervention neurochirurgicale. De plus l'évolution de l'épilepsie évaluée annuellement à l'aide d'échelles acceptées. Une telle évaluation postopératoire doit faire ressortir les patients totalement libres de crises après intervention, les patients ayant un emploi, l'évaluation de la QDV (qualité de vie), ainsi que les MAE encore employés, et inclure les patients ayant pu arrêter toute médication. Une évaluation psychiatrique peut être nécessaire en fonction des données du bilan fait avant l'intervention. Quand cela est possible, une évaluation économique devrait être collectée et disponible. Les échelles d'évaluation à utiliser de préférence sont celles recommandées par la commission des résultats de la ILAE (la ligue internationale anti l'épilepsie) afin de permettre une comparaison internationale.

XIV. CENTRE DE CHIRURGIE DE L'EPILEPSIE

Les recommandations suivantes en termes de besoin doivent permettre d'assurer une prise en charge technique optimale des patients.

Les paragraphes suivants donnent les ressources nécessaires dans deux configurations possibles : (a) minimum nécessaire à un centre se destinant à la prise en charge de patients locaux sélectionnés ou à un centre de chirurgie de l'épilepsie débutant et destiné à un développement ultérieur ; (b) centre de référence disposant de toutes les ressources nécessaires à un programme comprenant l'ensemble des possibilités de chirurgie de l'épilepsie. L'existence de deux types de centres n'implique pas qu'un système à deux vitesses soit recommandé. Là où les ressources sont limitées, seul un centre de base peut exister. Autrement les centres de chirurgie de l'épilepsie devraient être implantés dans des centres de référence, un centre de base peut n'être qu'une phase de transition dans le développement d'un centre de référence.

C'est ainsi que différentes techniques d'évaluation préopératoire et différentes techniques chirurgicales peuvent être adaptées à la prise en charge de différents patients. Il est tout à fait acceptable qu'un centre de chirurgie de l'épilepsie nouveau débute avec des moyens limités, pourvu qu'il se limite au traitement de patients dont les moyens nécessaires au bilan et à l'intervention sont en accord avec les moyens disponibles.

En règle, le recueil des données cliniques, neuropsychologiques, une imagerie cérébrale « basique », l'EEG en condition éveillée et durant le sommeil, la disposition de l'électro-cortico-graphie aiguë per-opératoire sont des instruments suffisants pour identifier un nombre conséquent de candidats à une chirurgie de résection, une hémisphérectomie ou une callosotomie. Alors que de telles conditions matérielles limitées sont réunies, il est nécessaire que l'équipe médicale ait une expérience suffisante pour distinguer les patients qu'elle pourra prendre en charge localement de ceux qu'il faudra envoyer au centre de référence.

XV. CRITERES NECESSAIRES AUX CENTRES DE CHIRURGIE DE L'EPILEPSIE

La définition d'un tel centre repose sur une organisation, une productivité, une réputation clinique et des travaux scientifiques. Les besoins estimés ci-dessous supposent que l'ensemble des investigations est pris en charge dans le centre.

Centre de chirurgie de l'épilepsie de type basique :

1. Contexte. Il doit être implanté dans un centre de neurologie et de neurosciences capable de réaliser le bilan préchirurgical et de réaliser l'intervention lui-même, de préférence rattaché à une université.

2. Le cœur de l'équipe doit être constitué de spécialistes : neurophysiologiste, neurologue et neurochirurgien.

3. Un accès aisé aux autres spécialistes tels que neuroanesthésiste, neuropsychologue, psychiatre et neuroradiologue doit être possible.

4. Entre 20 et 40 patients doivent être opérés chaque année.

5. Population de recrutement : environ 2 millions.

6. Sur le plan équipement, le centre doit disposer d'une neuro-imagerie minimale incluant IRM, d'un plateau de neuro-physiologie disposant de la vidéo-EEG, du matériel et des techniciens pour les tests à l'amytal (Wada), la possibilité d'enregistrements per-opératoires.

7. Capacité d'accueil d'au moins 700 patients/jour pour envisager d'opérer 25 patients par an. La durée d'hospitalisation pour l'étape de vidéo-EEG dépend des caractéristiques de la maladie de chaque patient, de la fréquence des crises, et surtout de la nécessité ou non d'enregistrer des crises par des explorations intracrâniennes. La durée de séjour en unité de télémétrie devrait être d'environ 3-5 jours si aucune exploration invasive n'est nécessaire, de 10-12 jours dans le cas inverse (dans certains cas spéciaux, cette durée peut aller jusqu'à 30 jours).

XVI. CENTRES DE CHIRURGIE DE REFERENCE

En plus des conditions déjà vues pour un centre de base :

- ↪ Contexte. Le centre doit être situé au sein d'une structure neuroscientifique ayant à disposition l'ensemble des techniques préchirurgicales utiles au bilan préchirurgical. Cette institution doit être affiliée à une université comprenant une équipe médicale, universitaire et de recherche experte en épileptologie. Il doit y avoir un programme d'enseignement, de formation post-universitaire et de recherche. Avec l'augmentation du nombre de patients opérés, l'expertise augmentera, mais la manière de prendre en charge les patients dépendra des arrangements locaux entre spécialités différentes impliquées.
 - ↪ Le cœur de l'équipe doit être constitué de spécialistes : neurophysiologiste, neurologue et neurochirurgien.
 - ↪ Un accès aisé aux autres spécialistes tels que neuroanesthésiste, neuropsychologue, psychiatre neuropathologie, neuro-pédiatre, neurorééducateur et neuroradiologue doit être possible.
 - ↪ Prise en charge des enfants. Étant donné les caractéristiques particulières des épilepsies de l'enfant, étant donné qu'ils représentent 20 à 30 % de la population de patients candidats à la chirurgie, étant donné que leurs maladies sont plus variées que celles de l'adulte, il paraît préférable qu'ils soient pris en charge par des centres de référence. Le fait de concentrer l'expérience pédiatrique dans le centre de référence permet l'évaluation du développement neurologique et une bonne expérience des conséquences d'une opération faite très tôt dans la vie. Il est utile de diviser les enfants en trois sous groupes : < 3 ans; 3-12 ans (enfants) et 13-16 ans (adolescents). Les enfants de moins de 12 ans devraient bénéficier d'un environnement pédiatrique comprenant un personnel adapté et entraîné, pour leur bilan puis leur traitement chirurgical. Les neurophysiologistes eux aussi doivent avoir connaissance des caractéristiques de
-

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie refractaire

l'épileptologie pédiatrique. Enfin les enfants devraient être suivis au moins jusqu'à la puberté ; il est toutefois important de tenter un arrêt du traitement médical tôt dans cette population.

- ↪ Évaluation des nouvelles techniques : de telles recherches doivent se dérouler au sein de ces centres qui disposent à la fois des experts nécessaires et d'une population de patients suffisante.
 - ↪ De 25 à 50 patients devraient être opérés chaque année.
 - ↪ Secteur de recrutement : environ 4 millions d'habitants.
 - ↪ Équipement requis : neuro-imagerie anatomique et fonctionnelle récente, neurophysiologie de qualité actualisée, avec un personnel qualifié possédant des connaissances particulières en épileptologie. Possibilités de réaliser des tests à l'amytal sodique ; de réaliser des enregistrements per-opérateurs. Trois postes d'enregistrement vidéo-EEG sont nécessaires. Capacité de réaliser des implantations d'électrodes et des enregistrements intracrâniens.
 - ↪ Capacité d'accueil : chaque patient est susceptible d'occuper un lit de 30 à plus de 70 jours ; le nombre de lits requis dépend donc des difficultés rencontrées au fil des cas pris en charge.
 - ↪ Les techniques accessoires utilisées dans le bilan préopératoire ou peropératoire doivent être à disposition : électro-corticographie, cartographie des fonctions cérébrales, potentiels évoqués. Le rôle de la magnéto-encéphalographie dans le bilan pré chirurgical n'est pas encore défini.
-



L'épilepsie représente un véritable problème de santé publique. Vu ses lourdes répercussions médicale, sociales et économiques sur les pays notamment ceux en voie de développement. Nous avons démontré à travers ce travail la place prioritaire de la chirurgie en matière des épilepsies pharmaco résistantes et surtout la faisabilité de cette option dans des contextes similaires au notre. Compte tenu des avantages (économiques, médicaux, sociaux...) de la dite prise en charge, il faut réfléchir sérieusement a prendre les mesures nécessaires a fin de pouvoir proposer cette alternative a nos malades.



RESUME

Ce travail est une revue de littérature du traitement neurochirurgical de l'épilepsie partielle résistante au traitement médical.

L'intérêt de ce sujet vient du fait que l'épilepsie est une affection très fréquente et universelle et dont le traitement est médical en première intention. Nous pourrions cependant lire dans tous les travaux se rapportant à ce sujet, que 20 p. 100 des épilepsies seraient « résistantes » au traitement médical. Le pourcentage des épilepsies partielles peut être estimé entre 52 et 60 p. 100 tout âge confondu, soit une prévalence de 4/1 000. Ces épilepsies sont les meilleurs candidats à une prise en charge chirurgicale. Toutefois avant de le proposer à cette option, le patient doit répondre à un certain nombre de critères rigoureux, les crises doivent provenir d'une région précise et localisée du cerveau, La pharmacorésistance doit être avérée, Les crises doivent être suffisamment fréquentes et sévères pour justifier le risque inhérent à un geste chirurgical, Le patient doit faire preuve d'une motivation suffisante. Le bilan préopératoire se base sur les données cliniques, sur la VIDEO EEG de scalp, sur l'imagerie (IRM, IRMF, PETSCAN OU SPECT). Si l'ensemble de ces données sont concordantes, une décision opératoire peut être prise. En cas de discordance, il est nécessaire de réaliser des explorations invasives (en particulier SEEG) qui permettront de réaliser une cartographie spatio-temporelle du réseau épileptogène. Deux approches chirurgicales sont proposées en fonction du type d'épilepsie : la chirurgie dite curative ou d'exérèse dont l'objectif est de guérir l'épilepsie en supprimant le ou les foyers épileptogènes ; elle est indiquée dans les épilepsies partielles. La chirurgie palliative qui a pour objectif de diminuer la fréquence ou la gravité de certaines crises en interrompant des connections calleuses ou corticales : elle est proposée dans certaines épilepsies secondairement généralisées ou localisées aux régions fonctionnelles.

Les résultats de la chirurgie de l'épilepsie sont très encourageants dans plus de 80p100 des cas, alors que le taux des complications est très bas. La chirurgie de l'épilepsie partielle réfractaire au traitement médical est une perspective bien codifiée avec de très bons résultats. Il faut savoir la proposer au moment opportun.

ABSTRACT

This job is a view of literature of the surgical treatment of the partial refractory epilepsy in medical treatment.

The interest of this subject comes from the fact that the epilepsy is a universal and very frequent disease and its treatment of which is medical in first intention.. We shall however be able to read in all jobs relating this subject that 20 % of epilepsy cases would be resistant in medical treatment. the percentage of the partial épilepsie can be estimated between 52 % and 60 % any merged age.before offering it for this option, the patient must have strict criteria, crises have to come from a definded region and located in the cerebrum, the resistant pharmaco must be proved, crises must be frequent enough and strict to give proof inherent risk has a surgical gesture, the patient must show a enough motivation. The preoperative balance is based on clinical data, on video EEG of scalp imagerie all these data are concordant, a surgical decision can be made. In case of any conflict, it is necessary to accomplish invasives explorations (particularly SEEG). who will allow to accomplish a mapping spatiotemporelle network epileptogene. Two surgical approaches are offered according to the kind of épilepsie .the surgery or the abolishng objective of which is to cure the épilepsie by this way or epileptogenes. It is pointed out in palliative épilepsie partielles the surgery has objective to diminish frequency certain crises interompant of link callous or cortical. It is offered in some épilepsies secondarily made general or located in fonctional regions.

The results of the surgery of the épilepsie are very encouraging in more than 80 % of cases, while the rate of complications is very low. the surgery of the refractory partial épilepsia in medical treatment is a perspective codified with very good results. It is necessary to know how to give it on time

ملخص

تعتمد هذه الدراسة مراجعة تحليلية للمقالات الطبية ذات موضوع: العلاج الجراحي للصرع الجزئي المقاوم للأدوية.

و تأتي أهمية هذه المقاربة من كون الصرع اصابة عالمية، جد منتشرة. و رغم كون العلاج المبدئي لهذا المرض طبييا، إلا أن مجمل الدراسات أثبتت حوالي 20% من حالات الصرع هي مقاومة للدواء. و ما بين 52% و 60% هي حالات صرع جزئي. هذه الفئة هي المرشحة المثلى للاستفادة من العلاج الجراحي. لكن قبل تبني هذه المقاربة و جب أخذ مجموعة من العوامل الأساسية بعين الاعتبار: يجب أن تكون الأزمت مرتبطة ببؤرة صرعية دماغية جد محددة. المقاومة للأدوية يجب أن تكون مثبتة. يجب أن تكون الأزمت متواترة و خطيرة بالشكل الذي يبرر تبني العلاج الجراحي. و أخيرا يجب أن يبدي المريض استعدادا و تحفزا بالغين لهذه المقاربة. انتقاء المرضى يكتسي أهمية قصوى، و يعتمد على المعطيات السريرية، الاستقصاءات المتمثلة في التصوير البنيوي الوظيفي و الاستقلابي للمخ بشكل تآزري. إذا حصل تلاؤم بين مختلف هذه المعطيات فان القرار بالجراحة يمكن أن يعتمد. و إلا و جب اللجوء إلى استقصاءات أخرى أكثر خطورة بغية رسم خارطة زمكانية مدققة للشبكة الصرعية. يمكن اعتماد مقاربتين جراحيتين بحسب نوعية الصرع. الجراحة الشفائية التي تتغى استئصال البؤرة أو البؤر الصرعية، و هي المقاربة المعتمدة في حالات الصرع الجزئي. الجراحة المطلفة (بضع التفتي، قط متعدد تحت الأم الحنون)، وهي الوسيلة المقترحة في بعض أنواع الصرع الجزئي المععمة لاحقا.

إن نتائج جراحة الصرع الجزئي المقاوم للأدوية لجد مشجعة مع معدل فشل ضئيل. من كل هذا تتضح أهمية هذه المقاربة العلاجية، و جب فقط اعتمادها في الوقت المناسب.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Engel,**
J. Jr.(ed):Surgical treatment of the epilepsies,
ed 2.New-York:Raven Press.1993.786p.
 2. **Jeong SW, Lee SK, Kim KK, Kim H, Kim JY, Chung CK, Kim H.**
Prognostic factors in anterior temporal lobe resections for mesial tempore lobe epilepsy:
Multivariate analysis.
Epilepsia.1999 Dec;40(12):1735-9.
 3. **Lieb JP,Rausch R,Engel J Jr,Brown WJ, Crandall PH.**
Chnges in intelligence following temporal lobectomy: relationship to EEG activity,seizure
relief, and pathology.
epilepsia.1982 Feb;23(1):1-13.
 4. **Rosenow F,Lùders HO.**
Presurgical assessment of the epilepsies with clinical, neurophysiology and functional
imaging. Handbook of clinical neurophysiology Volume 3.amsterdam: Elseiver.2004.582p.
 5. **Smith JR, VanderGriff A, Fountas K.**
Temporal lobotomy in the surgical management of epilepsy:
technical report. Neurosurgery .2004 Jun; 54(6):1531-4; discussion 1534-6.
 6. **Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, Williamson PD, Novelly RA.**
Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of
temporal lobe epilepsy.
Neurosurgery.1984 May;15(5):667-671.
 7. **Spencer DC, szumowski J, Kraemer DF, Wang PY, Burchiel KJ, Spielman DM.**
Temporal lobe magnetic resonance spectroscopic imaging following selective
amygdalohippcampectomy for treatment-resistant epilepsy.
Acta Neurol Scand.2005 Jul; 112(1):6-12.
 8. **Talairach J, Bancaud J, Skila G,Bonis a, Geier S, Vederenne C.**
Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie .Méthodologie stéréotaxique et
résultats thérapeutiques.
Neurochirurgie Vol 20, supplément 1, June 1974 :3-250.
 9. **P. Genton Centre Saint Paul, HGG, Marseille, France.2004.**
Définition de la pharmaco-résistance : le point de vue de l'épileptologue.
-

10. **ELGER CE. (2003).**
Pharmacoresistance : modern concept and basic data derived from human brain tissue.
Epilepsia, 44: 9–15.
 11. **MASSA R, DE SAINT–MARTIN A, CARCANGIU R, et al.**
(2001). EEG criteria predictive of cognitive complications in idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes.
Neurology, 57: 1071–9.
 12. **KWONG KL, SUNG WY, WONG SN, SO KT.**
(2003). Early predictors of medical intractability in childhood epilepsy.
Pediatr Neurol, 29:46–52.
 13. **NASHEF L, FISH DR, SANDER JWAS, SHORVON SD. (1995).**
Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy in a tertiary referral centre.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 995, 58: 462–464.
 14. **CHAWLA S, ANEJA S, KASHYAP R, MALLIKA V.**
(2002). Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy.
Pediatr Neurol , 27:186–91.
 15. **SEMAH F, PICOT MC, ADAM C, BROGLIN D.**
(1998). Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence ?
Neurology,51 :1256–1262.
 16. **SILLANPAA M, JALAVA M, KALEA O, SHINNAR S.**
(1998). Long–term prognosis of seizures with onset in childhood.
N Engl J Med,338:1715–1722.
 17. **BRODIE M, KWAN P.**
(2002). Staged approach to epilepsy management.
Neurology, 58: 2–8.
 18. **R. Bordet EA1046–** Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de Médecine de Lille, France
Épilepsies partielles pharmaco–résistantes :
Les critères du pharmacologue.
Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 : Hors série 1, 5S36–5S42.
-
-

19. **BAULAC M.**
(2003). Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy.
Epileptic Disord, 5: 125–132.
 20. **BERG AT, LANGFITT J, SHINNAR S, et al.**
(2003). How long does it take for partial epilepsy to become intractable?
Neurology, 60: 186–190.
 21. **BLÜMCKE I, BECK H, LIE AA, WIESTLER OD.**
(1999). Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy.
Epilepsy Res, 36: 205–223.
 22. **BRODIE MJ, FRENCH JA.**
(2000). Management of epilepsy in adolescents and adults.
Lancet, 356: 323–9.
 23. **BORDET R.**
(2002). Pharmacologie des antiépileptiques : d'une génération à l'autre.
La Lettre du Pharmacologue, 16: 35–41.
 24. **CHANG BS. (2003)**
Lowenstein DH. Epilepsy. N Engl J Med, 349: 1257–66.
 25. **P. Jallon**
Unité d'EEG et d'Épileptologie, clinique Genève, Suisse. Epidémiologie des épilepsies partielles pharmaco-résistantes.
Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 : Hors série.
 26. **BERG A, VICKREY BG, LANGFITT JT, et al.**
(2003). How long does it take for epilepsy to become intractable?
Neurology, 60: 186–190.
 27. **DIOP AG, SENÉ-DIOUF F, BOISSY L, PREUX PM, NDIAYE IP.**
(2003). Prognosis of epilepsy in Africa.
In Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A. (eds), Prognosis of epilepsies. pp.135–146, John Libbey Montrouge.
 28. **JALLON P. (2004).**
Mortality in patients with epilepsy.
Current Opinion in Neurology. A paraître.
-

29. **LINDSTEN H, STENLUD H., FORSGREN L.**
(2001). Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure.
Epilepsia, 1025-1030.
 30. **FORSNGREN L.**
(2003). Prognosis of epilepsy based on epidemiological studies from Vasterbotten, Northern Sweden.
In Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A. (eds), *Prognosis of epilepsies*. pp.135-146, John Libbey Montrouge.
 31. **LHATOO SD, SOLOMON JK, MC EVOY AW, KITCHEN ND, SHORVON SD, SANDER JWAS.**
(2003). A prospective study of the requirement for and the provision of epilepsy surgery in the United Kingdom.
Epilepsia, 44: 673-676.
 32. **M.-C. Picot1:**
Évaluation médico-économique de la chirurgie des épilepsies partielles pharmaco-résistantes de l'adulte. Étude coût-efficacité - Résultats préliminaires.
Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 : Hors série 1.
 33. **SIANI C, MOATTI J-P.**
(2003). Le traitement de l'incertitude dans les évaluations économiques des stratégies sanitaires. *Rev Epidemiol Santé Publique*, 51: 255-76.
 34. **WIEBE S, BLUME WT, GIRVIN JP, ELIASZIW M,
FOR THE EFFECTIVENESS AND EFFICIENCY OF SURGERY FOR TEMPORAL LOBE EPILEPSY
STUDY GROUP.**
(2001). A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 34:311-318.
 35. **PLATT M, SPERLING MR.**
(2002). A comparison of surgical and medical costs for refractory epilepsy.
Epilepsia, 43: 25-31.
 36. **ENGEL JJ, WIEBE S, FRENCH J, et al.**
(2003). Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Epilepsia*, 44: 741-751.
-

37. **VICKREY BG, BERG AT, SPERLING MR, et al.**
(2000). Relationship between seizure severity and health-related quality of life in refractory localization-related epilepsy.
Epilepsia, 41: 760-764.
 38. **COLLÈGE DES ÉCONOMISTES DE LA SANTÉ.**
(2003). Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé.
Paris, CES.
 39. **KELLET MW, SMITH DF, BAKER GA, CHADWICK DW.**
(1997). Quality of life after epilepsy surgery.
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 63: 52-58.
 40. **GULDVOG B, LOYNING Y, HAUGLIE-HANSEN E et al.**
(1991). Surgical versus medical treatment of epilepsy.
I. Outcome related to survival, seizures and neurologic deficit. *Epilepsia*, 32: 375-388.
 41. **LANGFITT JT.**
(1997). Cost-effectiveness of anterotemporal lobectomy in medically intractable complex partial epilepsy.
Epilepsia, 2: 154-163.
 42. **WIEBE S, GAFNI A, BLUME WT ET GIRVIN JP.**
(1995). An economic evaluation of temporal lobe epilepsy.
Epilepsy, 8: 227-235.
 43. **SEMAH F, PICOT MC, ADAM C et al.**
(1998). Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?
Neurology, 51: 1256-1262.
 44. **COEYTAUX A, JALLON P, GALO BARDES B, MORABIA A.**
(2000). Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR).
Neurology, 55: 693-697.
 45. **LATOUR P, LE BIHAN J, GENESTET S, GOAS JY, JALLON P.**
(2002). Incidence of status epilepticus in Finistère department, France.
Epilepsia, 43: 74.
 46. **LOGROSCINO G, HESDORFFER DC, CASCINO GD, ANNEGERS JF, BAGIELLA E, HAUSER WA.**
(2002). Long-term mortality after a first episode of status epilepticus.
Neurology, 58: 537-541.
-

47. **OUTIN H, THOMAS P.**
(2003). Prognosis of convulsive status epilepticus.
In: Jallon P (ed.). Prognosis of epilepsies. pp 300–310. John Libbey Eurotext: Paris.
 48. **LHATOO SD, JOHNSON AL, GOODRIDGE DM, MACDONALD BK, SANDER JW, SHORVON SD.**
(2001). Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort.
Ann Neurol, 49: 336–344.
 49. **STRAUSS DJ, DAY SM, SHAVELLE RM, WU YW.**
(2003) Remote symptomatic epilepsy. Does seizure severity increase mortality?
Neurology, 60: 395–399.
 50. **NILSSON L, AHLBOM A, FARAHMAND BY, TOMSON T.**
(2003). Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients.
Epilepsia, 44: 575–581.
 51. **GENTON P, GELISSE PH.**
(2001). Premature death in Juvenile Myoclonic Epilepsy.
Acta Neurol Scand, 104: 125–129.
 52. **JALLON P.**
(1999). La mort subite du patient épileptique.
Presse Med, 28: 605–611.
 53. **GELISSE P, SAMUELIAN JP, GENTON P.**
(2003). Les psychoses de l'épilepsie.
Rev Neurol (Paris), 159: 217.
 54. **ADACHI N, MATSUURA M, OKUBO Y, et al.**
(2000). Predictive variables of interictal psychosis in epilepsy.
Neurology, 55: 1310–1314.
 55. **MAILLARD L, SEGONDY M, RAFFO E, DUCROCQ, VESPIGNANI H.**
(2002). Complications traumatiques des crises d'épileptiques.
Epilepsies, 14: 47–51.
 56. **TOURNIAIRE D, HÉLIAS M.**
(2003). Traumatologie en centre spécialisé pour l'épilepsie.
Epilepsies, 15: 83–89.
-

57. **Mauguiere F.**
Epileptogenicity and evaluation of epileptic risk.]
Neurochirurgie. 2007 Jun;53(2-3P2):156-162.
58. **PICOT MC, CREPEL A, EL HASNAOUI A, BALDY-MOULINIER M.**
(2002a). Qualité de vie des patients épileptiques stabilisés : étude en population générale.
Epilepsies, 14: 9-14.
59. **POLKEY CE.**
(2003). Alternative surgical procedures to help drugresistant epilepsy – a review.
Epileptic Disord, 5: 63-75.
60. **ENGEL J JR, WIEBE S, FRENCH J, et al.**
(2003a). Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy.
Epilepsia, 44: 741-751.
61. **CASAUBON L, POHLMANN-EDEN, KHOSRAVANI H, CARLEN PL, WENNBERG R.**
(2003). Video-EEG evidence of lateralized clinical features in primary generalized epilepsy
with tonic-clonic seizures.
Epileptic Disord, 5: 149-156.
62. **BERG AT, VICKREY BG, LANGFITT JT, et al.**
(2003). Multicenter Study of Epilepsy Surgery. The multicenter study of epilepsy surgery:
recruitment and selection for surgery.
Epilepsia, 44: 1425-1433.
63. **SCHACHTER SC, ED.**
(2002). Stigma and epilepsy in the 21st century: time to heal.
Epilepsy Behav, 3 (suppl, part 3): 37 pp.
64. **GLEISSNER U, HELMSTAEDTER C, SCHRAMM J, ELGER CE.**
(2002). Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy : a study in 140
patients with temporal lobe epilepsy.
Epilepsia, 43: 87-95.
65. **MAGANTI R, RUTECKI P, BELL B, WOODARD A, JONES JC, RAMIREZ L, ISKANDAR B.**
(2003). Epilepsy surgery outcome among US veterans.
Epilepsy Behav, 4: 723-728.
-

66. **DEVINSKYO, VAZQUEZ B, eds.**
(2003). Comorbidities of epilepsy: special topics.
Epilepsy Behav, 4 (suppl 2), 48 pp.
67. **ENGEL JJR, WIEBE S, FRENCH J et al.**
(2003a). Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy.
Epilepsia, 44: 741–751.
68. **E. Hirsch , A. Arzimanoglou,**
Les épilepsies partielles pharmaco-résistantes Quels sont les critères d'éligibilité à un traitement chirurgical chez l'enfant ?
Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 : Hors série.
69. **BERG AT, LANGFITT J, SHINNAR S et al.**
(2003). How long does it take for partial epilepsy to become intractable?
Neurology, 60: 186–190.
70. **ARZIMANOGLU A, GUERRINI R, AICARDI J.**
(2004) Aicardi's epilepsy in children.
Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
71. **BITTAR RG, ROSENFELD JV, KLUG GL et al**
(2002): Resective surgery in infants and young children with intractable epilepsy.
J Clin Neurosci, 2: 142–146.
72. **TREVATHAN E, GILLIAM F.**
(2003) Lost years: Delayed referral for surgically treatable epilepsy.
Neurology, 61: 432–433.
73. **NG YT, KIM HL, WHELESS JW.**
(2003). Successful neurosurgical treatment of childhood complex partial status epilepticus with focal resection.
Epilepsia, 44: 468–471.
74. **KOMAKI H, SUGAI K, MAEHARA T, SHIMIZU H. (2001).**
Surgical treatment of early-infantile epileptic encephalopathy with suppressionbursts associated with focal cortical dysplasia.
Brain Dev, 23:727–31.
-

75. **CAPLAN R, SIDDARTH P, MATHERN G et al. (2002).**
Developmental outcome with and without successful intervention.
Int Rev Neurobiol, 49: 269–284
 76. **BIEN CG, WIDMAN G, URBACH H et al**
(2002). The natural history of Rasmussen's encephalitis.
Brain, 125: 1751–1759.
 77. **ARZIMANOGLU A.**
(2002). Treatment options in pediatric epilepsy syndromes.
Epileptic Disord, 4: 217–225.
 78. **SINCLAIR DB, ARONYK KE, SNYDER TJ. et al.**
(2003). Pediatric epilepsy surgery at the University of Alberta: 1988–2000.
Pediatr Neurol, 29: 302–311.
 79. **VIGLIANO P, CANAVESE C, BOBBA B, GENITORI L, PAPALIA F, PADOVAN S, FORNI M**
(2002). Transmantle dysplasia in tuberous sclerosis: clinical features and surgical outcome in four children.
J Child Neurol, 17: 752–758.
 80. **ZHANG W, SIMOS PG, ISHIBASHI H et al.**
(2003). Multimodality neuroimaging evaluation improves the detection of subtle cortical dysplasia in seizure patients.
Neurol Res, 25: 53–57.
 81. **F. Bartolomei, M. Guye, M. Gavaret, J. Régis, F. Wendling, C. Raynaud, P. Chauve:**
Les investigations préchirurgicales des épilepsies.
Rev Neurol (Paris) 2002 ; 158 : 5 pt 2.
 82. **Bookheimer S,**
Pre-surgical language mapping with functional magnetic resonance imaging.
Neuropsychol Rev. 2007 Jun;17(2):145–55.
 83. **B ARTOLOMEI F, W ENDLING F, B ELLANGER J, C HAUVEL P.**
(2001). Generic neural networks involved in temporal lobe seizures : a nonlinear analysis of SEEG signals interdependencies.
Clin Neurophysiol, 112: 1746–1760.
-

- 84. DUNCAN R.**
(2000). Single-photon emission computed tomography in focal epilepsies. In : Oxbury J., Polkey C and Duchowny M, editors. Intractable focal epilepsy. London : Saunders, WB, 323-30.
- 85. GAVARET M, MARQUIS P, BADIER J, BARTOLOMEI F, CHAUVEL P.**
(2000). Dipole Source analysis of interictal spikes with realistic and spherical models in patients with pharmaco-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*, 41 (supp): 185.
- 86. C. Raybaud,**
Les épilepsies partielles pharmaco-résistantes : imagerie morphologique chez l'enfant, *Rev Neurol (Paris)* 2004 ; 160 : Hors série 1.
- 87. ALSOP DC, CONELLY A, DUNCAN JS, HUFNAGEL A, PIERPAOLI C, RUGG-GUNN FJ.**
(2002). Diffusion and Perfusion MRI in Epilepsy. *Epilepsia*, 43: 69-77.
- 88. KUZNIECKY R.**
(1999). Magnetic resonance spectroscopy in focal epilepsy. *Rev Neurol*, 155: 495-998.
- 89.** imagerie fonctionnelle cérébrale dans le bilan des Epilepsies,
Pr M Steinling Faculté de Médecine Université de Lille 2 (2006).
- 90. SIMKINS-BULLOCK J.**
(2000). Beyond speech lateralization: a review of the variability, reliability and validity of the intracarotid amobarbital procedure and its nonlanguage uses in epilepsy surgery candidates. *Neuropsychol Rev*, 10: 41-74.
- 91. DIAZ-ARRASTIA R, FROL A, GARCIA M, et al.**
(2002). Bilateral memory dysfunction in epilepsy surgery candidates detected by the intracarotid amobarbital procedure. *Epilepsy Behav*, 3: 82-91.
- 92. TRENERRY M & LORING D.**
(2001). The intracarotid amobarbital procedure.
In: Wyllie E, (ed.), *The treatment of epilepsy, Principles and practice*. pp. 1043-1052. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
-

93. **SABSEVITZ D, SWANSON S, HAMMEKE T, et al.**
(2003). Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery.
Neurology, 60: 1788–1792.
94. **KUBU C, GIRVIN J, MCLACHLAN R, et al.**
(2000). Does the intracarotid amobarbital procedure predict global amnesia after temporal lobectomy?
Epilepsia, 41: 1321–1329.
95. **WHITE J, MATCHINSKY D, BENIAK T, et al.**
(2002). Predictors of postoperative memory function after left anterior temporal lobectomy.
Epilepsy Behav, 3: 383–389.
96. **CHIARAVALLIOTTI N, GLOSSER G.**
(2001). Material specific memory changes after anterior temporal lobectomy as predicted by the intracarotid amobarbital test.
Epilepsia, 42: 902–911.
97. **SABSEVITZ D, SWANSON S, MORRIS G, et al.**
(2001). Memory outcome after left anterior temporal lobectomy in patients with expected and reversed Wada memory asymmetry scores.
Epilepsia, 42:1408–1415.
98. **HELMSTAEDTER C, KURTHEN M.**
(2002). Validity of the Wada test.
Epilepsy Behav, 3: 562–563.
99. **Valton1, C.-R.**
Mascott Quelle est la place du test de Wada dans le bilan préchirurgical des épilepsies pharmaco-résistantes chez l'adulte ?
Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 : Hors série 1.
100. **Wijdicks EF, Sharbrough FW.**
New-onset seizures in critically ill patients.
Neurology, 1993;43:1042–4.
101. **Michenfelder J, Cucchiara R, Sundt TJ.**
Influence of intraoperative antibiotic choice on the incidence of early postcraniotomy seizures.
J Neurosurg, 1990;72:703–5.
-

- 102. Thomas P.**
Traitement médical des épilepsies.
Encycl Méd Chir. Paris :Elsevier. Neurologie, 1999;17-045-A-50:11 p.
- 103. Presutti M, Pollet L, Stordeur JM, et al.**
Intoxication aiguë par la phénytoïne due à une erreur d'administration de fosphénytoïne (Prodilantin).
Ann Fr Anesth Reanim, 2000;19:688-90.
- 104. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al.**
A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus.
N Engl J Med, 2001;345:631-7.
- 105. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al.**
A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group.
N Engl J Med, 1998;339:792-8.
- 106. Tempelhoff R, Modica PA, Jellish WS, et al.**
Resistance to atracurium-induced neuromuscular blockade in patients with intractable seizure disorders treated with anticonvulsants.
Anesth Analg, 1990;71:665-9.
- 107. Tempelhoff R, Modica P, Spitznagel EJ.**
Anticonvulsant therapy increases fentanyl requirements during anaesthesia for craniotomy.
Can J Anaesth, 1990;37:327-2.
- 108. Kofke WA, Tempelhoff R, Dasheiff RM.** Anesthetic implications of epilepsy, status epilepticus, and epilepsy surgery.
J Neurosurg Anesthesiol, 1997;9:349-72.
- 109. Bruder N, Bonnet M. agents anesthésiques et épilepsie.**
Ann Fr Anesth Reanim, 2001;20:171-9.
- 110. Ragazzo P, Galanopoulou A.**
Alfentanil-induced activation: a promising tool in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy patients.
Brain Res Rev, 2000;32:316-27.
-

111. **Manninen P, Burke S, Wennberg R, et al.**
Intraoperative localization of an epileptogenic focus with alfentanil and fentanyl.
Anesth Analg, 1999;88:1101–6.
112. **Nicolas Brudemmm**
Anesthésie de l'épileptique;
Le praticien en anesthésie-réanimation, 2002, 6, 4.
113. **Allen S.**
Cerebellar dysfunction following dextropropoxyphene-induced carbamazepine toxicity.
Postgrad Med J, 1994;70:764.
114. **Bergendal L, Friberg A, Schaffrath AM, et al.**
The clinical relevance of the interaction between carbamazepine and dextropropoxyphene in elderly patients in Gothenburg, Sweden.
Eur J Clin Pharmacol, 1997;53:203–6.
115. **Bertholon P, Convers P, Lachheb N, et al.**
Predominant central vestibular symptomatology caused by carbamazepine and dextropropoxyphene interaction.
Presse Med, 1997;26:1675.
116. **SHAEFI S, HARKNESS W.**
(2003). Current status of surgery in the management of epilepsy.
Epilepsia, 44: 43–47.
117. **ZENTNER J.**
(2002). Surgical treatment of epilepsies.
Acta Neurochir, 84: 27–35.
118. **WIESER HG, ORTEGA M, FRIEDMAN A, YONEKAWA Y.**
(2003). Long-term seizure outcome following amygdalohippocampectomy.
J Neurosurg, 98: 751–763.
119. **WETJEN NM, COHEN-GADOL AA, MAHER CO, MARSH WR, MEYER FB, CASCINO GD.**
(2002). Frontal lobe epilepsy : diagnosis and surgical treatment.
Neurosurg Rev, 25: 119–138.
-
-

- 120. DEVLIN AM, CROSS JH, HARKNESS W, CHONG WK, HARDING B, VARGHA- KHADEM F, NEVILLE BGR.**
(2003). Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain*, 126: 556-566.
 - 121. KOSSOF EH, BUCK C, FREEMAN JM.**
(2002). Outcomes of 32 hemispherectomies for Sturge-Weber syndrome worldwide. *Neurology*, 59: 1735-1738.
 - 122. YANG KJ, WANG KW, WU HP, QI ST.**
(2002). Radiosurgical treatment of intractable epilepsy with low radiation dose. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 22: 645-647.
 - 123. NGUYEN D, SINGH S, ZAATREH M, NOVOTNY E, LEVY S, TESTA F, SPENCER DD.**
(2003). Hypothalamic hamartomas : seven cases and review of the literature. *Epilepsy Behav*, 4: 246-258.
 - 124. MA X, LIPORACE J, O'CONNOR MJ, SPERLING MR.**
(2001). Neurosurgical treatment of medically intractable status epilepticus. *Epilepsy Res*, 46: 33-38.
 - 125. MAEHARA T, SHIMIZU H.**
(2001). Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia*, 42: 67-71.
 - 126. SPENCER SS, SCHRAMM J, WYLER A, et al.**
(2002). Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy : an international meta-analysis. *Epilepsia*, 43: 141-145.
 - 127. GRABENBAUER GG, REINHOLD C, KERLING F, et al.**
(2002). Fractionated stereotactically guided radiotherapy of pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Acta Neurochir*, 84: 65-70.
 - 128. SALANOVA V, MARKAND O, WORTH R.**
(2002). Temporal lobe epilepsy surgery : outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients. *Epilepsia*, 43: 170-174.
-
-

129. SHIMIZU H.

(2001). Surgical treatment for pediatric intractable epilepsy focusing on modified functional hemispherectomy in infants.

No To Hattatsu, 33: 153-158

130. M. Guénot,

Indications et risques des techniques neuro-chirurgicales chez l'adulte présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante (radio-chirurgie comprise),

Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 : Hors série 1, 5S185-5S194

131. H ENRY TR.

(2003). Vagus nerve stimulation for epilepsy: anatomical, experimental and mechanistic investigations.

In: Vagus nerve stimulation, Schachter SC and Schmidt D Eds. Martin Dunitz, London and New York, p. 1-31.

132. K OO B.

(2001). EEG changes with vagus nerve stimulation.

J Clin Neurophysiol, 18: 434-441.

133. F ILIPPI CG, H ADDAD N, L I P, N ARAYANAN JT, W ATTS R.

(2002). Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study.

Epilepsia, 43: 1509-1514.

134. M ARROSU F, S ERRA A, M ALECI A, P ULIGHEDDU M, B IGGIO G, P IGA M.

(2003). Correlation between GABA(A) receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy.

Epilepsy Res, 55: 59-70.

135. B EN -M ENACHEM E.

(2002). Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy.

Lancet Neurol, 1: 477-482.

136. B EN -M ENACHEM E.

(2001). Vagus nerve stimulation, side effects, and long term safety.

J Clin Neurophysiol, 18: 415-418.

137. SMYTH MD, TUBBS RS, BEBIN EM, GRABB PA, BLOUNT JP.

(2003). Complications of chronic vagus nerve stimulation for epilepsy in children.

J Neurosurg, 99: 500-503.

- 138. H ELMERS SL, G RIESSMER DA, D EAN JC et al .**
(2003). Observations on the use of vagus nerve stimulation earlier in the course of pharmacoresistant epilepsy: patients with seizures for six years or less.
Neurology, 9: 160-164.
- 139. Vagal nerve stimulation as a treatment of epilepsy A. Biraben, C. Stefani,**
Rev Neurol (Paris) 2005; 161: 1 , 128-132
- 140. M. Cucherat,**
Méta-analyse des essais de chirurgie de l'épilepsie réfractaire,
Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 : Hors série 1.
- 141. XU RX, LIU ZL, ZHANG XW, et al.**
(2003). Temporal lobe epilepsy surgery and preoperative factors predictive of postoperative outcome: retrospective analysis of 143 cases.
Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 23: 663-667.
- 142. SALANOVA V, MARKAND O, WORTH R.**
(2002). Temporal lobe epilepsy surgery: outcome, complications, and late mortality rate in 215 patients.
Epilepsia, 43: 170-4.
- 143. WETJEN NM, COHEN-GADOL AA, MAHER CO, MARSH WR, MEYER FB, CASCINO GD.**
(2002). Frontal lobe epilepsy: diagnosis and surgical treatment.
Neurosurg Rev, 25: 119-138.
- 144. PRAYSON RA, FRATER JL.**
(2003). Cortical dysplasia in extratemporal lobe intractable epilepsy: study of 52 cases.
Ann Diagn Pathol, 7: 139-146.
- 145. DEVLIN AM, CROSS JH, HARKNESS W, CHONG WK, HARDING B, VARGHA-KHADEM F, NEVILLE BGR.**
(2003). Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence.
Brain, 126:556-566.
- 146. SINCLAIR DB, ARONYK K, SNYDER T, et al.**
(2003). Pediatric temporal lobectomy for epilepsy.
Pediatr Neurosurg, 38: 195-205.
-

- 147. DUNOYER C, RAGHEB J, RESNICK T, ALVAREZ L, JAYAKAR P, ALTMAN N, DUCHOWNY M.**
(2002). The use of stereotactic radiosurgery to treat intractable childhood partial epilepsy.
Epilepsia, 43: 292–300.
- 148. MAEHARA T, SHIMIZU H, KAWAI K, SHIGETOMO R, TAMAGAWA K, YAMAMOTO T, INOUE M.**
(2002). Postoperative development of children after hemispherotomy.
Brain Dev, 24: 155–160.
- 149. SPENCER SS, SCHRAMM J, WYLER A, et al.**
(2002). Multiple subpial transection for intractable partial epilepsy: an international metaanalysis.
Epilepsia, 43: 141–45.
- 150. HODAIE M, WENNBERG RA, DOSTROVSKY JO, LOZANO AM.**
(2002). Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy.
Epilepsia, 43: 603–608.
- 151. GATES JR.**
(2002). Surgery in Lennox–Gastaut syndrome. Corpus callosum division for children.
Adv Exp Med Biol, 497: 87–98.
- 152. IRWIN K, BIRCH V, LEES J, POLKEY C, et al.**
(2001). Multiple subpial transection in Landau–Kleffner syndrome.
Dev Med Child Neurol, 43: 248–252.
- 153. DELALANDE O, FOHLEN M.**
(2003). Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartomas in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification.
Neurol Med Chir, 43: 61–68.
-