

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



L'EPILEPSIE PHARMACO-RESISTANTE

SUIVI PROSPECTIF DE 30 CAS

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Rachid BELFKIH
né le 26 Août 1980 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : NEUROLOGIE

Sous la direction de :
Professeur OUAFABE MESSOUAK

Juin 2013

PLAN

Résumé	3
Introduction	5
Matériels et méthodes.....	7
Résultats.....	9
Discussion	15
I - Physiopathologie de l'épilepsie pharmacorésistance	18
I – 1 Gènes de susceptibilité aux crises et promoteurs épileptogène	18
I – 2 Le polymorphisme du gène du récepteur GABA B.....	18
II - Pharmacologie et rôle en épileptologie	19
II – 1 -. Les transporteurs multidrogues	19
II – 2 - Altération de la sensibilité des récepteurs	20
III – Sémiologie des crises épileptiques.	21
III – 1 - Épilepsie de la face médiale du lobe temporal	21
III – 2 - Épilepsies temporales externe et juxtatemporales.....	23
III – 3 - Les épilepsies insulaires	23
III – 4 - Épilepsies frontales	24
III – 5 - Épilepsies pariétale occipitales.....	25
IV - Étiologies des épilepsies partielles symptomatiques	27
IV - 1—Tumeurs.....	27
IV – 2 - Sclérose hippocampique	29
IV – 3 - Anomalies du développement cortical.....	31
IV -4- Malformations vasculaires	33
IV – 5 – Traumatisme crânien	34
IV – 6 - Maladies infectieuses et métaboliques	36

V – Prise en charge de l'EPR	37
V-1- les anti-épileptiques	37
a- Mécanismes d'action.....	37
b- Règles d'utilisation	38
c -les anti-épileptiques dans le cadre de l'EPR.....	40
V -2- Traitement chirurgical de l'épilepsie.....	42
a- Candidats à une chirurgie de l'épilepsie	43
b- Âge des candidats.....	44
V – 3 - Acteurs de la prise en charge chirurgicale de l'épilepsie.....	45
V – 4 - Objectif de la chirurgie de l'épilepsie.....	46
V – 5 - Examens réalisés au cours du bilan préchirurgical	46
V – 6 - Contre-indications à la chirurgie de l'épilepsie	49
V – 7 - Résultats de la chirurgie de l'épilepsie.....	50
V – 8 - Alternatives à la chirurgie de l'épilepsie.....	52
V – 9 - - Autres solutions chirurgicales.....	52
CONCLUSION	53
REFERENCE.....	56

RESUME

Introduction :

Les épilepsies pharmaco-résistantes se définissent par la persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'un médicament anti-épileptique a priori correctement prescrit, chez un patient compliant. Environ 30 % des épilepsies focales sont réfractaires aux traitements médicamenteux actuels.

Objectif de l'étude :

Déterminer le profil clinique, thérapeutique, paraclinique et évolutif de la maladie épileptique pharmaco-résistante et par conséquent améliorer la qualité de la prise en charge prodiguée aux patients épileptiques.

Méthodes :

Etude prospective menée sur 24 mois allant de Janvier 2010 au Décembre 2012 dans le service de neurologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, qui a intéressé les patients présentant une épilepsie pharmaco-résistante, admis par le biais de la consultation d'épilepsie. Les données des patients ont été recueillies grâce à une fiche préétablie spécialement dédiée aux consultants épileptiques.

Résultats :

L'âge moyen de notre population était de 25,6 ans, dont 75 % sont âgés de moins de 30 ans. L'âge moyen de la première crise était de 9,8 ans chez 75%. Notion de convulsion fébrile retrouvée chez 35 % des patients, souffrance fœtale chez 20 %, traumatisme crânien chez

15 %, notion de consanguinité chez 10 % et 20 % sont sans antécédents particuliers. La première consultation était chez des charlatans dans 40 % de nos patients .une épilepsie temporale est retrouvée chez 60 % des patients, frontale chez 20 %, occipitale chez 10 % et

10 % sont des épilepsies inclassables. La sclérose hippocampique est l'étiologie la plus fréquente (35 %). plus de 50 % de nos patient sont sous 3 anti-épileptique. La chirurgie d'épilepsie a été effectué chez 25 % de nos patient avec une bonne évolution.

Conclusion :

Les caractéristiques cliniques, étiologiques et évolutives de l'épileptique pharmaco-résistante dans notre région ressemblent aux données rapportées dans les pays en voie de développement. Il s'agit d'une population très jeune souffrant d'un retard et d'un manque importants de prise en charge. Dans cette étude nous discutons les problèmes de prise en charge de ce type d'épilepsie et les mesures de lutte contre ces difficultés.

INTRODUCTION

Il est établi que 20 à 30% des patients épileptiques ne répondent pas à un traitement bien conduit (Annegers et al., 1979), (Cockerell et al., 1995 ; Kwan et Brodie, 2005). Les épilepsies pharmaco-résistantes (EPR) se définissent par la persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'un médicament antiépileptique a priori correctement prescrit, chez un patient compliant (1)

Mais réellement il n'y a pas de définition standardisée de la pharmaco-résistance (Berg et Kelly, 2006). En pratique, on parle habituellement de pharmaco-résistance en cas d'échec à deux traitements antiépileptiques (AE) bien conduits.

La pharmaco-résistance est un problème majeur en épileptologie. Elle est associée à la possibilité d'une augmentation de la morbidité, de la mortalité, de difficultés d'insertion sociale et professionnelle, une régression des fonctions cognitives (Hermann et al., 2006) et de troubles psychiatriques (Devinsky, 1999 ; Sperling, 2004). Outre l'impact personnel, le coût socioéconomique est considérable.

A travers ce travail qui consiste à une étude prospective menée sur 24 mois allant de Janvier 2010 au Décembre 2012 dans le service de neurologie CHU Hassan II de Fès , qui a intéressé les patients admis par le biais de la consultation d'épilepsie, les données des patients ont été regroupé dans un dossier spécial : dossier épilepsie (voir annexe). l'idée de concevoir un dossier spécifique de cette affection s'est imposée avec force. Il devra contenir le maximum de données et regrouper le plus grand nombre possible de patient pour être le plus exhaustif possible et donner des résultats épidémiologiques fiables de cette affection dans notre région.

MATERIELS ET METHODES

Cette étude prospective portait sur les patients admis par le biais de la consultation au centre de diagnostic de neurologie du CHU HASSAN II de Fès pour épilepsie. La période analysée s'étendait du janvier 2010 au décembre 2012.

- Critères d'inclusion

Après l'analyse des dossiers, nous avons retenu les patients qui présente une épilepsie confirmée par la description clinique, l'électroencéphalogramme (EEG) et une imagerie par résonnance magnétique (IRM) . on a retenu l'épilepsie pharmaco-résistante devant l'échec de deux traitements antiépileptiques (AE) bien conduits.

- Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patients qui ne répondent pas à la définition de l'épilepsie pharmaco-résistante.

- Données recueillies

Pour chaque patient, nous avons relevé les données suivantes :

- ATCD personnels et familiaux,
- Type des crises,
- Âge de la première crise,
- Âge de la 1^{ère} consultation chez un médecin,
- Résultats des examens complémentaires : EEG et imageries cérébrales,
- Etiologies
- Prise en charge thérapeutique

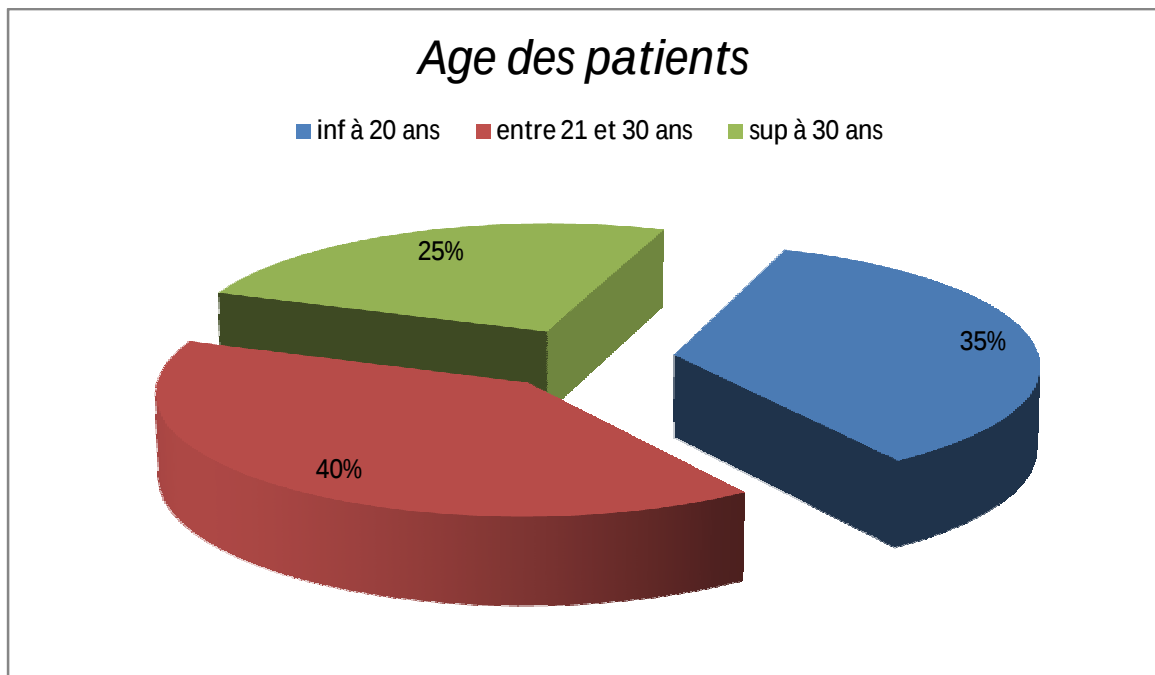
RESULTATS

Sexe

Le nombre des patients recrutés pour cette étude était de 30 patients (15% de l'ensemble des patients épileptique vus dans cette période), 55% de sexe masculin et 45% de sexe féminin.

Age des patients

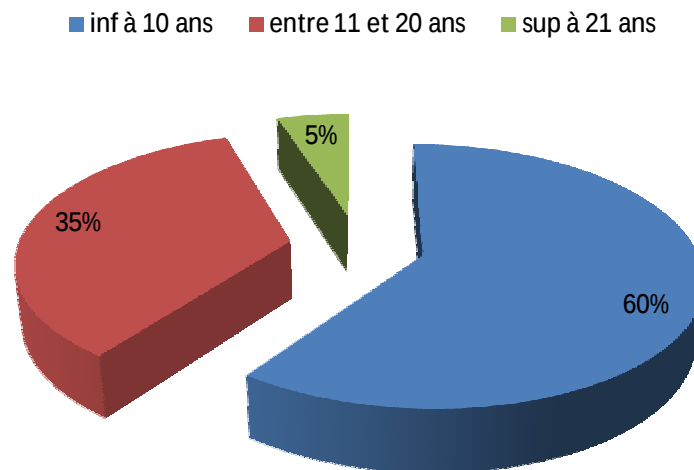
L'âge moyen de notre série est de 25,6 ans [7 ans, 52 ans] , avec 35% de nos patients sont âgés de moins de 20 ans, 40% entre 21 et 30 ans alors que 25 % sont âgés de plus de 30 ans.



Age de la 1^{ère} crise

- L'âge moyen de la première crise est de 9,8 ans [1 an, 24 ans].
- L'âge de la première crise était moins de 10 ans chez 60% de nos patients, entre 11 et 20 chez 35% et plus de 21 ans chez 5 % .

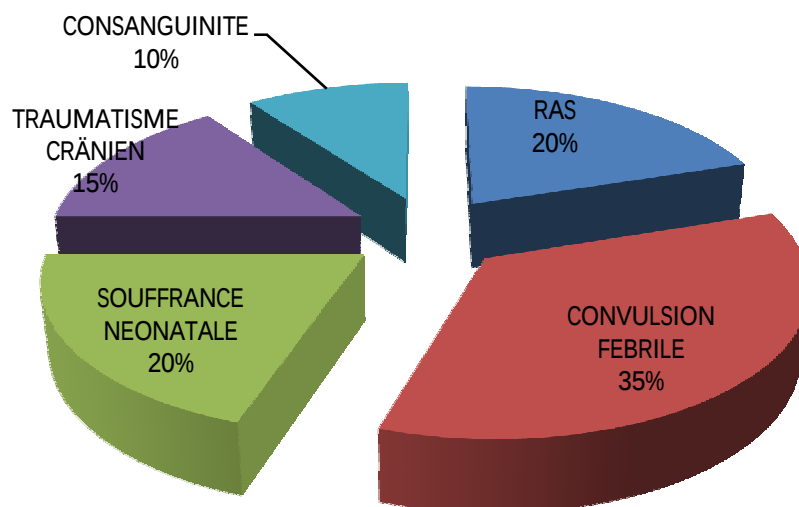
Age de la 1ère crise



Les antécédents

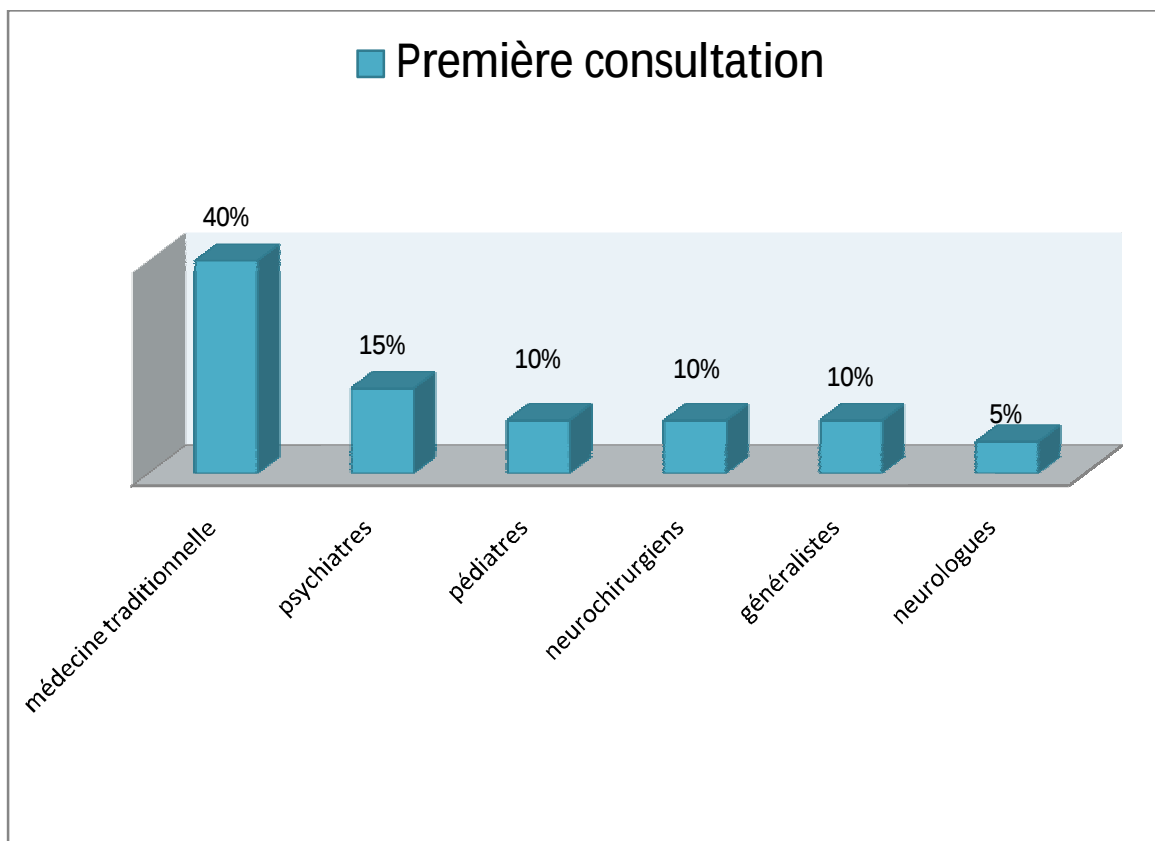
- La convulsion fébrile a été retrouvée chez 35% de nos patients.
- Notion de souffrance fœtale chez 20% des patients.
- Traumatisme crânien chez 15% des patients.
- Notion de consanguinité chez 10% des patients.
- Alors que 20% des patients n'ont pas antécédents particuliers.

les antécédents



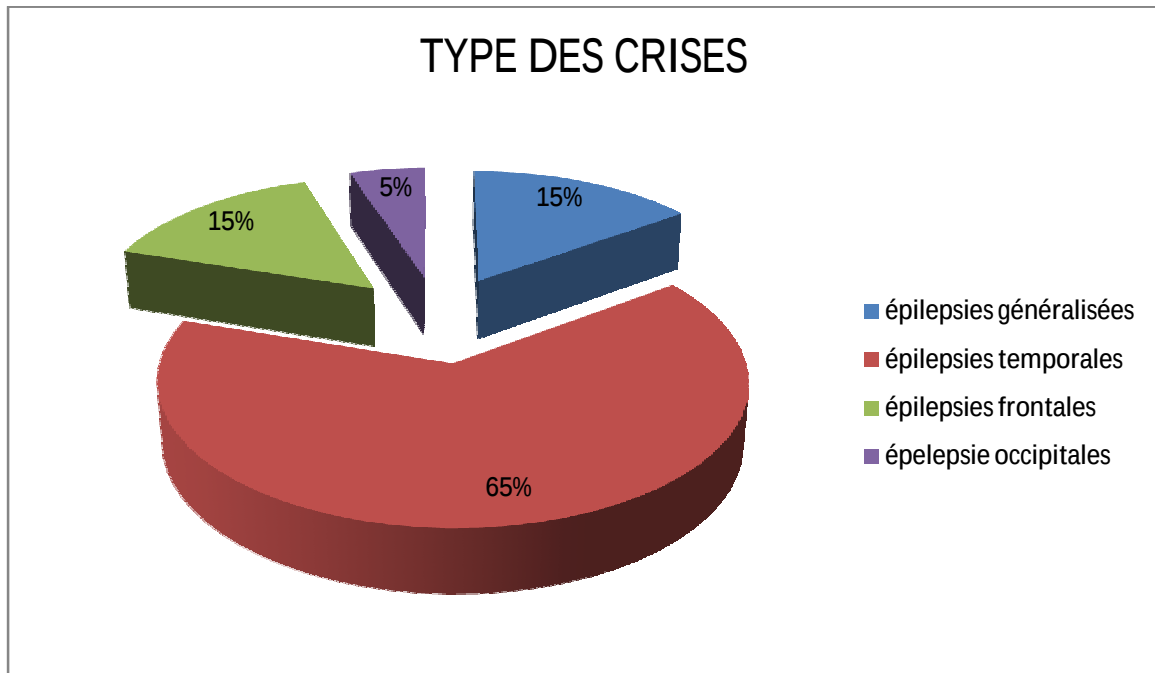
La première consultation

- La première consultation était d'abord chez des charlatans dans 40% de nos patients.
- La première consultation chez des psychiatres dans 15% ;
- Dix pourcent (10%) chez des neurochirurgiens ainsi que les pédiatres et les médecins généraliste.
- Alors que juste 5% des patients ayant leurs premières consultation chez les neurologues.



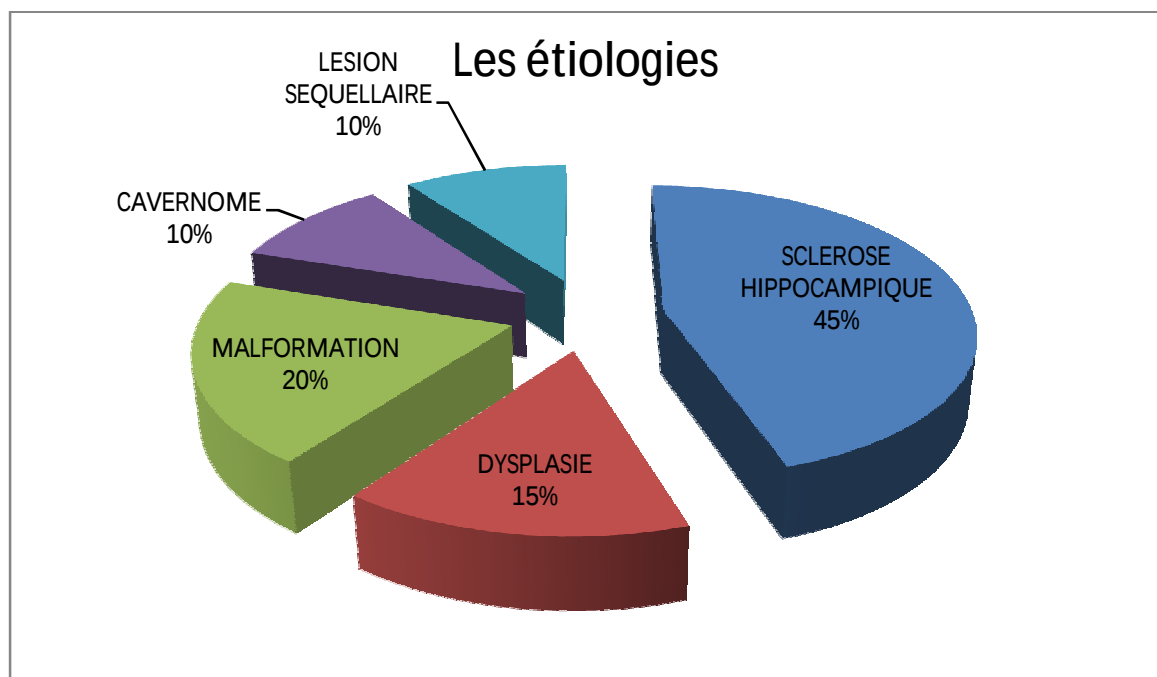
Les syndromes épileptiques

- l'épilepsie temporale était présente chez 65% de nos patients.
- L'épilepsie frontale était présente chez 15% de nos patients.
- l'épilepsie occipitale chez 5% des patients
- alors que 15% des patients ne présentent que des crises généralisées



Les étiologies

- la sclérose hippocampique était présente chez 45% de nos patients.
- la malformation cérébrale était présente chez 20% des patients.
- Une dysplasie chez 15% des patients.
- Un cavernome chez 10% des patients.
- Une lésion séquellaire post-traumatique chez 10% des patients.



La prise en charge thérapeutique

- Tous les patients sont sous au moins deux anti-épileptiques .
- Vingt cinq pourcent des patients ont eu une chirurgie d'épilepsie avec une bonne évolution pour la majorité des patients.

DISCUSSION

Le terme de pharmaco-résistance des épilepsies existe probablement depuis que l'on utilise des anti-épileptiques et que l'on constate un échec du traitement, c'est-à-dire la persistance des crises. Le nombre de publications sur le sujet est important. Pourtant, il faut bien reconnaître qu'il n'existe pas de définition suffisamment rigoureuse de cette condition. Par ailleurs, les populations étudiées sont souvent très hétérogènes rendant les comparaisons difficiles.

La classification des syndromes épileptiques est rarement utilisée dans le cadre de la pharmaco-résistance ou mal utilisée dans la plupart des études regroupant par exemple, les épilepsies idiopathiques et les épilepsies cryptogéniques. Les épilepsies partielles non-idiopathiques représentent une population particulière où, dans certains cas, l'on peut et doit se poser l'indication d'un traitement chirurgical(1). Dans les rares études ayant utilisé la classification des syndromes épileptiques, elles représenteraient 30 à 50 p. 100 des épilepsies ayant débuté dans l'enfance (Berg *et al.* 1999) et à près de 90 p. 100 des épilepsies de l'adulte (Jallon *et al.* 2001).

Nous pourrions cependant lire dans tous les travaux se rapportant à ce sujet, que 20 p. 100 des épilepsies seraient « résistantes » au traitement (2). Ce chiffre mérite d'être discuté à la lecture des travaux les plus récents sur le sujet et particulièrement à partir des études cohortes d'incidence prospectives. À partir des données descriptives, peut être dégagé un certain nombre de facteurs de risque permettant d'aborder le délai d'apparition de cette condition.

La définition proposée par la ligue internationale de l'épilepsie 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 « pseudo-résistances » liées à un diagnostic incorrect, un traitement mal adapté, une non compliance ou encore l'intervention de facteurs « exogènes » dans le mode de vie de l'épileptique pouvant expliquer la récurrence des crises et enfin la survenue de crises pseudo-épileptiques d'origine psychogène. Le délai empirique de deux ans nous paraissait suffisant pour essayer deux monothérapies substitutives et/ou une bithérapie plus ou moins rationnelle.

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

Cependant, d'autres auteurs démontrent que le temps écoulé jusqu'à l'échec d'un deuxième médicament antiépileptique peut être long, neuf ans en moyenne dans une population de patients adultes inclus dans un protocole chirurgical (Berg et al., 2003). Dans une population pédiatrique, un travail prospectif du même groupe (Berg et al., 2006) constate un échec à deux antiépileptiques chez 23% des patients. Cet échec survient de façon retardée, trois ans ou plus après le diagnostic d'épilepsie, chez 27,5% des jeunes patients. Le mode retardé de développement d'une pharmaco-résistance est nettement plus fréquent dans les épilepsies focales que dans les épilepsies sévères du jeune enfant. Cette donnée est déroutante puisqu'il est souhaitable d'opérer sans délai une fois l'indication chirurgicale posée afin de favoriser l'insertion scolaire et professionnelle et d'éviter une aggravation de l'épilepsie (3).

I - Physiopathologie de l'épilepsie pharmaco-résistance :

La notion d'un délai jusqu'au développement d'une pharmaco-résistance suggère un processus neurobiologique évoluant vers l'inefficacité des médicaments antiépileptiques. L'ultime but thérapeutique serait alors de bloquer cette progression grâce à une meilleure connaissance de ses mécanismes physiopathologiques (Arroyo et al. 2002).

I – 1 - Gènes de susceptibilité aux crises et promoteurs épileptogènes

Plus récemment a été exploré le rôle de facteurs génétiques dans la pharmaco-résistance : aux côtés des gènes codant pour des épilepsies à hérédité monogénique (Gourfinkel-An et al., 2004 ; Chang et Lowenstein, 2003 ; Moulard et al., 2000) existent des gènes de susceptibilité, dont l'identification est difficile en particulier en absence de locus candidat. L'implication de *loci* multiples est vraisemblable. On connaît actuellement quatre gènes de susceptibilité qui, sans causer directement une épilepsie focale, en augmentent le risque. Ces gènes codent pour des cytokines pro-inflammatoires qui modulent des neurotransmetteurs neurotoxiques. La maîtrise des promoteurs épileptogènes pourrait aboutir à des moyens pharmacologiques de prévention limitant l'épileptogenèse.

I – 2 - Le polymorphisme du gène du récepteur GABA B:

Le polymorphisme (G1465A) du récepteur GABA B 1 a été récemment retrouvé très significativement surreprésenté dans un groupe de patients avec une épilepsie temporale par rapport à un groupe de témoins non épileptiques. Ainsi ce polymorphisme du récepteur GABA B 1 semble augmenter la susceptibilité à une

épilepsie temporale.(Gambardella et al., 2003). Une étude indépendante n'a pas confirmé ce résultat (Salzmann et al., 2005). Cependant, les résultats concernant les gènes de susceptibilité n'ont pas tous été confirmés par d'autres auteurs (Vadlamudi et al., 2003). En effet, des études d'association ont de multiples problèmes méthodologiques comme la puissance statistique, des différences ethniques et de faux positifs (pour détails, se reporter à la référence : Cardon et Bell, 2001 ; Ott, 2004).

II - Pharmacologie et rôle en épileptologie

Deux mécanismes physiopathologiques possibles de la pharmacorésistance ont obtenu une attention particulière ces dernières années : le rôle des transporteurs multidrogues et la diminution de sensibilité des récepteurs médicamenteux (Remy et al., 2003 ; Mann et Pons, 2007).

II – 1 - . Les transporteurs multidrogues

En cas d'échec d'un premier traitement antiépileptique, seulement 11% des patients épileptiques répondent complètement à une deuxième molécule anti-épileptique, même si celle-ci possède un mécanisme d'action différent (Kwan et Brodie, 2000). Cette donnée peut être considérée comme un argument à l'encontre des modifications spécifiques de cibles précises des médicaments et en faveur de mécanismes non spécifiques d'une pharmacorésistance, commune aux différents médicaments. Une limitation de la pénétration intracérébrale des anti-épileptiques au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE), en rapport avec une surexpression intrinsèque ou acquise des MDT, pourrait constituer un tel mécanisme non spécifique de pharmacorésistance.

II – 2 - Altération de la sensibilité des récepteurs

II – 2 - a - Pharmacosensibilité des récepteurs en fonction de leur polymorphisme génétique

Des modifications génétiques des récepteurs peuvent avoir des conséquences sur l'effet thérapeutique et la tolérance d'un médicament, comme le montrent l'exemple d'un polymorphisme du gène codant pour le récepteur D3 de la dopamine prédisposant aux dyskinésies tardives post-neuroleptiques (Basile et al., 1999 ; Steen et al., 1997) et le polymorphisme du récepteurs opioïdes (OPRM) qui semble être un facteur de susceptibilité d'épilepsie-absences (Sander et al., 2000).

II – 2 – b- Plasticité des récepteurs des molécules antiépileptiques

En cas d'épilepsie temporale avec sclérose mésiale, dans des neurones de la région CA1 la modulation de l'inactivation des canaux sodiques par carbamazépine (CBZ) a été retrouvée diminuée de moitié par rapport à celle constatée dans des neurones néocorticaux et des neurones de la région CA1 provenant d'hippocampes sans sclérose mésiale (Vreugdenhil et al., 1998 ; Vreugdenhil et Wadman, 1999). Chez l'homme, ces données ont été confirmées par Remy et al. en étudiant des prélèvements corticaux provenant de dix patients opérés pour une épilepsie temporale pharmaco-résistante (Remy et al., 2003). Il a été constaté une perte complète de l'effet de la CBZ sur la récupération rapide après inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, alors que le ralentissement de la récupération après inactivation des canaux sodiques induit par la CBZ a été normal dans les trois spécimens tissulaires de contrôle de patients sensibles à la CBZ. Une diminution de la pharmaco-sensibilité a également été retrouvée dans un modèle animal au niveau de sous-unités du récepteur GABA A (Brooks-Kayal et al., 1998 ; Beck, 2007).

III - SEMIOLOGIE DES CRISES EPILEPTIQUES

III – 1 - Épilepsie de la face médiale du lobe temporal

Ce syndrome initialement décrit par French et Williamson (4,5) comporte une séquence temporelle évocatrice :

- survenue fréquente dans la toute petite enfance d'un événement précoce (convulsion fébrile compliquée ou traumatisme crânien) ;

- intervalle libre, cliniquement silencieux ;

- début dans l'enfance de crises partielles de sémiologie stéréotypée évocatrice (tableau 1) : crises partielles simples avec sémiologie neurovégétative, affective, dysmnésique, ou expérientielle, crises partielles complexes caractérisées par des automatismes oro-alimentaires (mâchonnements), gestuels simples, et éventuellement une dystonie unilatérale (controlatérale au foyer) avec peu de généralisations. Dans les cas typiques, la phase subjective initiale des crises est constante et relativement longue (1 à plusieurs dizaines de secondes), parfois isolée.

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

Tableau 1 Syndrome de l'épilepsie de la face médiale d'après Engel (1996).

Antécédents

- plus haute fréquence de convulsions fébriles compliquées que dans les autres types d'épilepsies
- histoire familiale d'épilepsie
- début dans la deuxième moitié de la première décennie
- auras survenant de façon isolée
- rares crises secondairement généralisées
- crises disparaissant pendant quelques années au moment de l'adolescence
- crises devenant souvent pharmacorésistantes
- possibilité de développement de troubles du comportement, généralement d'une dépression

Caractérisation clinique des crises

- une aura est généralement présente. La plus fréquente est épigastrique, souvent associée à d'autres symptômes dysautonomiques ou psychiques de type émotionnel (par exemple la peur). Des sensations olfactives ou gustatives peuvent également survenir. La durée des auras est généralement de quelques secondes
- les crises partielles complexes débutent souvent par une réaction d'arrêt. Les automatismes oroalimentaires et complexes sont fréquents. Une posture anormale d'un bras, controlatérale à la décharge épileptogène peut survenir. La crise dure généralement 1 à 2 minutes
- la phase post-critique comprend le plus souvent une désorientation, un déficit de la mémoire à court terme, une amnésie de la crise et une dysphasie si la décharge épileptique prend naissance dans l'hémisphère dominant. Cette phase dure généralement quelques minutes

Examen neurologique et données paracliniques

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

III – 2 - Épilepsies temporales externe et juxtatemporales

On estime qu'environ 70 % des épilepsies lobaires sont temporales. La description typique des épilepsies de la face médiale du lobe temporal a été faite ci-dessus. Les épilepsies temporales néocorticales peuvent débiter par des symptômes auditifs, voire neurovégétatifs, ou des sensations pseudo-vertigineuses, des phénomènes dysmnésiques et expérientiels peuvent être présents (6) même si leur valeur localisatrice néocorticale est discutée. Assez souvent, les crises temporales néocorticales se caractérisent par une rupture du contact d'emblée ou tout au moins précoce.

III – 3 - Les épilepsies insulaires

Les épilepsies insulaires doivent également être mentionnées ici. La description des crises d'origine insulaire remonte à la fin des années 1950 (école de Montréal [Penfield], école de Sainte Anne [Bancaud]). À l'époque, Penfield et son équipe (7) avaient réalisé un nombre conséquent d'insulectomies, qu'ils ont par la suite abandonnées en raison d'une morbidité importante (20 % d'hémiplégies). L'insula est par la suite tombée en désuétude, notamment en raison de sa difficulté d'accessibilité en investigations intracérébrales. C'est l'avènement de l'IRM dans les années 1990 qui a relancé l'intérêt pour la région insulaire en montrant des anomalies de développement très localisées à l'insula. Dans une étude récente d'exploration stéréo-électroencéphalographie (SEEG) combinée de la région temporale médiale et insulaire, Isnard et al.(8) ont montré que la plupart du temps il y avait concordance des décharges dans les deux structures, ce qui rendait difficile l'attribution de la paternité de telle ou telle sémiologie. Néanmoins, dans leur série, les auteurs avaient identifié des patients dont les crises prenaient naissance authentiquement dans l'insula. Cette constatation leur a permis de souligner

l'importance de certains symptômes dont la présence précoce dans un tableau clinique évocateur d'épilepsie de la face médiale du lobe temporal doit faire craindre un point de départ insulaire :

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

Il convient également de prêter attention à des épilepsies en apparence temporales médiales mais dont certains signes initiaux doivent faire craindre la compromission précoce de régions adjacentes, le reste de la crise étant en tout point évocateur d'une crise d'expression temporale. Ces épilepsies appelées épilepsies temporales plus regroupent également les épilepsies insulaires.

III – 4 - Épilepsies frontales

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

Certains symptômes doivent préférentiellement orienter vers une épilepsie frontale : crises brèves, pouvant être rapprochées, avec un retour immédiat ou rapide à la conscience, rareté ou brièveté des symptômes subjectifs initiaux (aura), prédominance nocturne (au cours du sommeil) des crises, auto-matismes violents/crises d'allure hystérique ou, au contraire, pseudo-absences, signes moteurs précoces au cours de la crise et généralisations fréquentes. Le Tableau 2

résume la présentation classique des épilepsies frontales selon leur localisation au sein du lobe frontal.

Tableau 2 Épilepsies frontales.¹⁸⁻²³

Crises	Frontopolaire	Orbitofrontal	Frontal médial cingulaire	AMS	Frontal latéral opercule	Dorsolatéral	Central
CPS	Pensée forcée ou acte forcé	Illusions ou hallucinations olfactives	Frayeur	Arrêt de parole ou vocalisation	Hallucination-gustative	Illusions ou hallucinations visuelles fugaces et vagues	Crises motrices
	Ou rien	Signes végétatifs Ou rien	Signes végétatifs	Adversion tête et yeux Abduction/rotation externe et flexion MS controlatéral Extension MI controlatéral	Salivation Signes végétatifs	Ou rien Ou état d'agitation ou pensée forcée	Crises BJ Crises hypertoniques bilatérales ± clonies (central médial)
CPC	Rupture du contact précoce avec fixité du regard (pseudoabsence) Ou Comportement d'utilisation Ou crise tonique axiale	AM oroalimentaires AM gestuels sexuels Modification humeur ± signes variables propagation (temporale)	Rictus de peur Cris Verbalisation AM complexes ± signes variables propagation (insulaire, temporale)		Apnée Arrêt du langage ou troubles du langage (à gauche) Spasme hémiface Clonies laryngopharyngées	Déviation tonique initiale des yeux Adversion de la tête	
CGTC ilaires	++ (souvent symétrique)	+	+	rare	++		
Post-critique	Pas ou peu de confusion sauf si CGTC ilaires	Pas ou peu de confusion sauf si CGTC ilaires	Pas ou peu de confusion sauf si CGTC ilaires	Pas ou peu de confusion sauf si CGTC ilaires	Pas ou peu de confusion sauf si CGTC ilaires	Pas ou peu de confusion sauf si CGTC ilaires	Pas ou peu de confusion sauf si CGTC ilaires
Horaire	Volontiers nocturne	Volontiers nocturne	Volontiers nocturne	Volontiers nocturne	Volontiers nocturne	Volontiers nocturne	Volontiers nocturne

Crises BJ : crises bravais-jacksoniennes ; AM : automatismes

III – 5 - Épilepsies pariétales et occipitales

Ce sont les moins fréquentes des épilepsies lobaires, elles s'expriment selon la localisation parfois par des symptômes élémentaires (sensitifs, parfois douloureux ou visuels) ou plus complexes (vertiges, illusions de mouvement, modification de la perception des distances, du relief, de la profondeur...), ou le plus souvent par une

rupture du contact d'emblée. Les propagations vers le cortex moteur ou vers le lobe temporal expliquent la suite des signes cliniques.

Dans notre études l'épilepsie temporale était présente chez 65% de nos patients. L'épilepsie frontale était présente chez 15% de nos patients. l'épilepsie occipitale chez 5% des patients, alors que 15% des patients ne présentent que des crises généralisées. Ces résultats ressemblent aux données de la plus part des études notamment dans une étude de l'équipe de Strasbourg où l'épilepsie temporale était présente dans 80% des cas, l'épilepsie frontale dans 10% des cas et le reste entre épilepsie occipitale et généralisée (9). L'équipe de Rabat dans une étude sur la chirurgie de l'épilepsie ont trouvé environ 60% des patients présentaient une épilepsie temporale et 10% épilepsie frontale (10).

auteurs	Bennani A Strasbourg	Hajouji Rabat	Notre série
E. temporale	80%	60%	65%
E . frontale	10%	10%	15%
E. occipitale	5%	10%	5%
E. généralisée	5%	10%	15%

IV - Étiologies des épilepsies partielles symptomatiques

Toutes les lésions cérébrales sont susceptibles d'entraîner des crises d'épilepsie mais à des degrés divers. Les étiologies varient en fonction de l'âge : Les accidents périnataux (anoxie, infection, traumatisme, hématome) sont fortement pourvoyeurs de crises d'épilepsies. Les troubles métaboliques/respiratoires (hypoglycémie, hypocalcémie...) peuvent par eux-mêmes engendrer des crises mais aussi des lésions cérébrales à l'origine d'une véritable épilepsie chronique. Les phacomatoses et troubles innés du métabolisme s'expriment préférentiellement dans la petite enfance. Les lésions de type malformations vasculaires (cavernomes, MAV), malformations corticales (dysplasies...), sclérose de l'hippocampe se révèlent préférentiellement dans l'enfance et l'adolescence. Les séquelles post-traumatiques sont plus fréquentes à l'adolescence et au début de l'âge adulte. Les lésions tumorales, vasculaires et dégénératives (comme dans les démences) augmentent avec l'âge.

IV-1- - Tumeurs

Toutes les tumeurs possèdent un potentiel épileptogène qu'elles soient bénignes (figure 1) : méningiome, DNET ou malignes (figure 2) : gliome, astrocytome,...

L'épilepsie est d'ailleurs assez souvent le mode de révélation de la tumeur. Chez l'adulte, on estime que les tumeurs représentent 15 % des étiologies d'épilepsies. On a inclut dans notre étude que les patients ayant des tumeurs dites DNET. Les patients présentant d'autres tumeurs consultent directement au service de neurochirurgie.

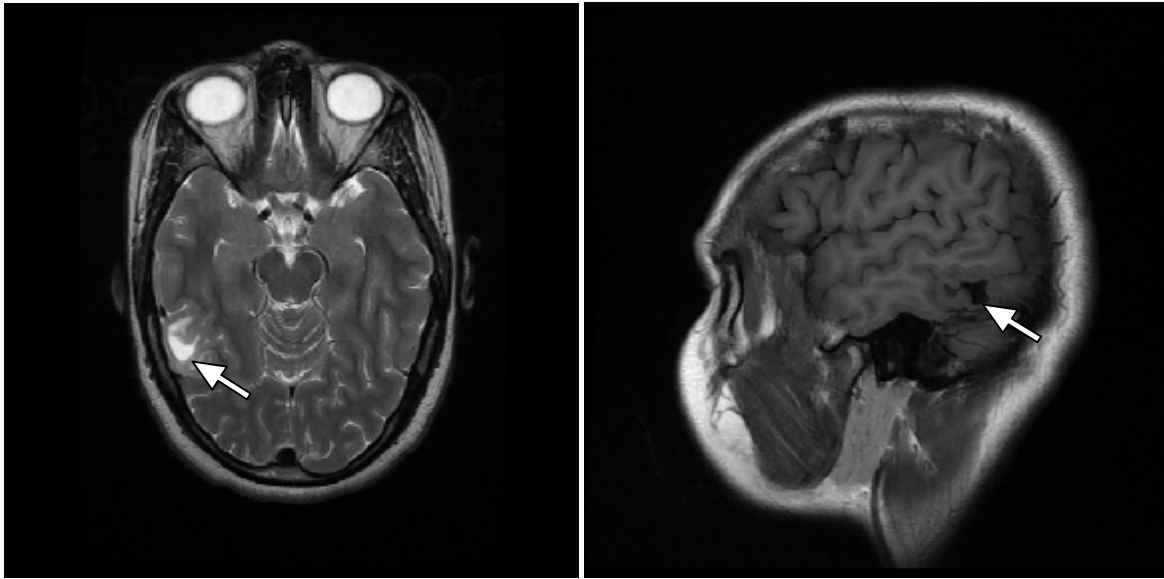


Figure 1 Tumeur type DNET

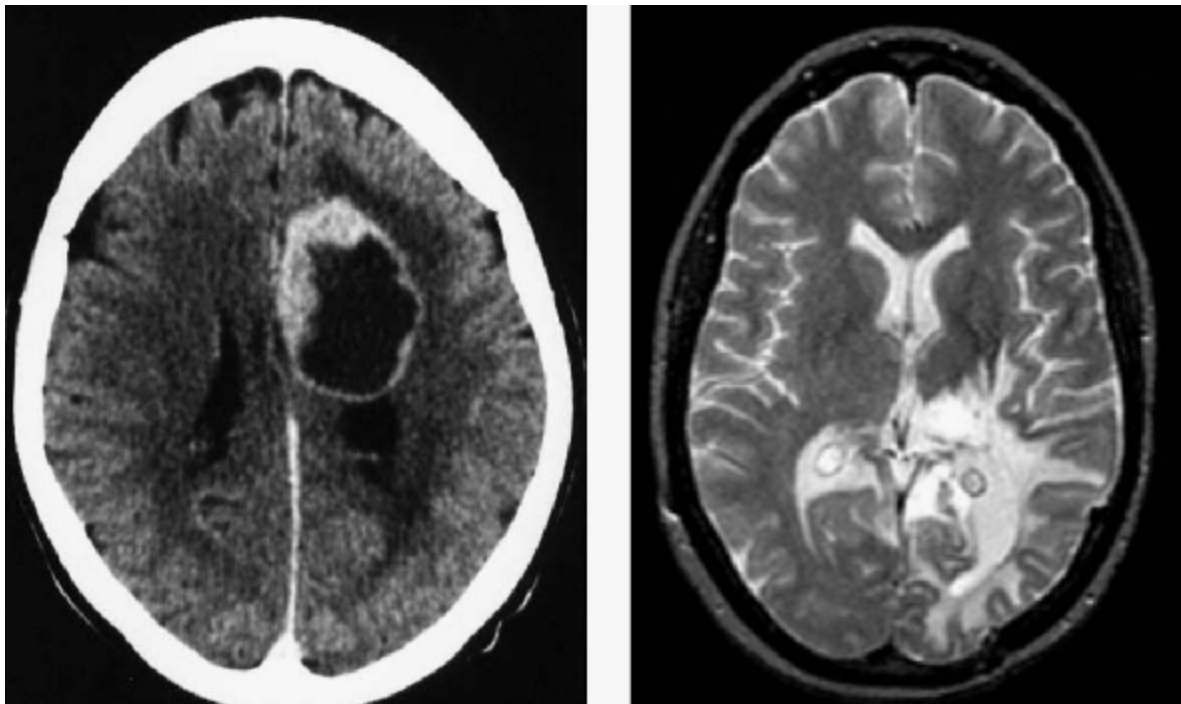


Figure 2 Tumeurs malignes

IV – 2 - Sclérose hippocampique : (figure 3)

La sclérose hippocampique est connue par les neuropathologistes depuis les travaux princeps de Bouchet et Cazauvieilh (11) qui, les premiers, avaient décrit lors d'études post-mortem chez des patients épileptiques une déperdition neuronale affectant spécifiquement certains champs hippocampiques.

Sommer (12) a ,par la suite, établi une relation entre l'existence de cette lésion hippocampique et les crises. Néanmoins, la mise en évidence d'une sclérose hippocampique n'est possible in vivo en IRM que depuis les travaux de Jack et al.(13,14) et Jackson et al.(15) en 1990. L'aspect IRM est celui à la fois d'une diminution du volume hippocampique reflet de l'atrophie et d'une modification du signal hippocampique en séquence pondérée T2. L'atrophie hippocampique est la conséquence morphologique de la sclérose hippocampique et donc de la déperdition neuronale. Elle peut être visualisée soit par la diminution de volume d'un hippocampe par rapport au côté controlatéral, soit par une méthode de quantification volumétrique. On note également de façon relativement fréquente en séquences pondérées T2 ou FLAIR la présence d'un hypersignal, soit localisé précisément à l'hippocampe, soit étendu à toute la région temporale interne. Cet hypersignal est interprété comme le témoin d'une modification de la composition tissulaire (notamment des réactions de gliose accompagnant la déperdition neuronale observée dans l'atrophie hippocampique).

L'un des principaux intérêts de l'IRM, outre l'apport essentiel qu'elle représente dans le diagnostic de la sclérose hippocampique, est de pouvoir mieux appréhender sa physiopathologie par des études répétées et longitudinales de suivi chez les patients épileptiques. Des études IRM ont montré que la sclérose hippocampique est un processus dynamique évoluant par paliers. Elle peut être constituée dès la naissance (éventuellement avec un prédéterminisme génétique), ou

à partir d'un phénomène dont on ignore encore l'origine (convulsions fébriles prolongées, traumatisme péri- ou néonatal, malformation hippocampique sous-jacente). Au fil des années et de la répétition des crises, la sclérose de l'hippocampe va s'aggraver, constituant alors un foyer épileptogène autonomisé concourant à la récurrence des crises. Cette répétition des crises engendre à son tour une aggravation de la mort cellulaire et donc de la sclérose hippocampique.

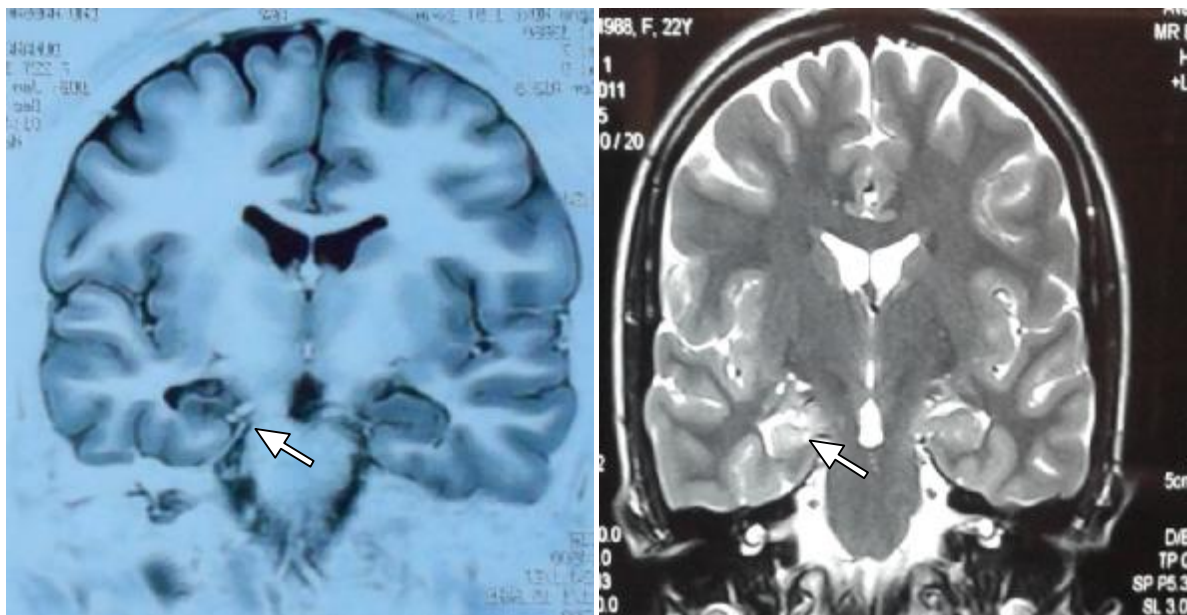
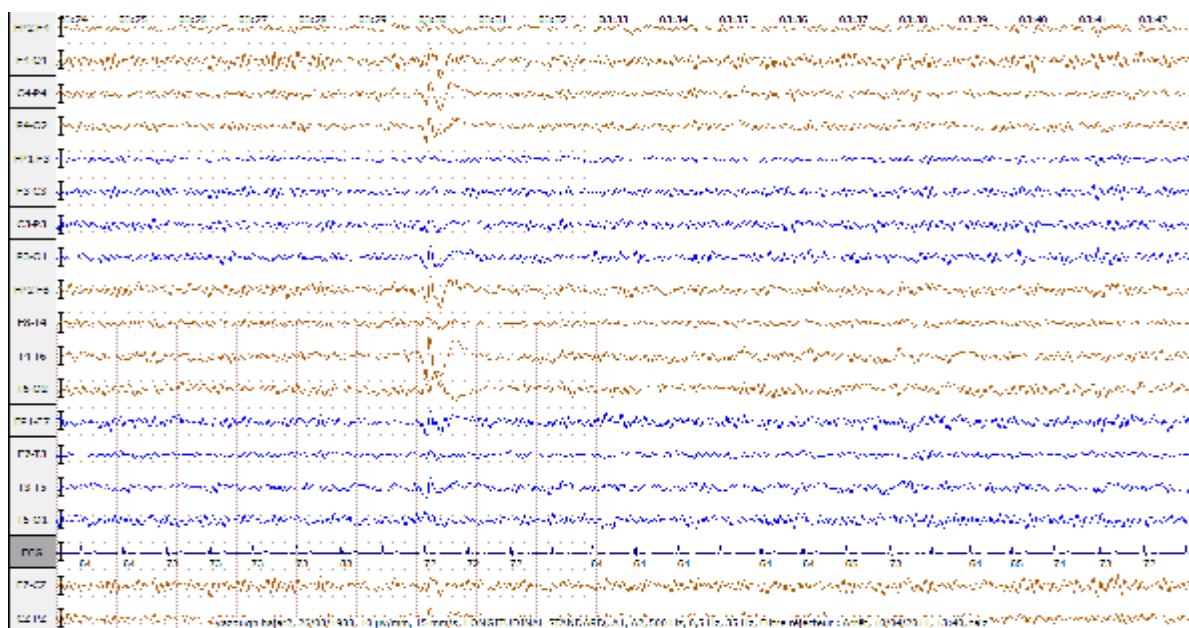


Figure 3 Sclérose hippocampique droite



Tracé EEG objectivant des anomalies paroxystiques méso-temporale droite

IV – 3 - Anomalies du développement cortical : (figure 4)

Les anomalies du développement cortical sont une étiologie fréquente d'épilepsie. Chez le jeune enfant dans la tranche d'âge 0-4 ans, c'est même l'étiologie la plus fréquente avec une incidence proche de 5-6 %. Cliniquement, elles s'associent souvent à des tableaux d'épilepsie sévère, pharmaco-résistante. Leur classification autrefois purement anatomopathologique a beaucoup bénéficié ces dernières années des progrès de l'imagerie et de la génétique. Les anomalies du développement cortical sont ainsi classées en fonction de leur délai de survenue par rapport aux étapes clés du développement cortical : prolifération et apoptose, migration, organisation corticale. On distingue ainsi quatre classes principales d'anomalies du développement cortical : (16)

- les malformations en rapport avec une anomalie de la prolifération ou de l'apoptose neuronale et/ou gliale ;
- les malformations par anomalie de la migration neuronale ;
- les malformations par anomalie de l'organisation corticale;
- les malformations non classées du développement cortical.

L'IRM représente à l'heure actuelle l'examen le plus sensible pour détecter ce type d'anomalies du développement cortical. L'emploi de certaines séquences, particulièrement sensibles, est recommandé : séquence inversion-récupération, séquence 3D avec reformatage, séquence FLAIR.

IV – 4 - Malformations vasculaires-maladies cérébro-vasculaires : (fig.5)

L'épilepsie post-vasculaire est l'étiologie la plus fréquente d'épilepsie chez la personne âgée. Par définition, les crises de l'épilepsie post-vasculaire surviennent dans les suites d'un AVC constitué dans un délai pouvant aller jusqu'à 2 ans, les accidents hémorragiques sont les plus pourvoyeurs d'épilepsie vasculaire.(17)

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

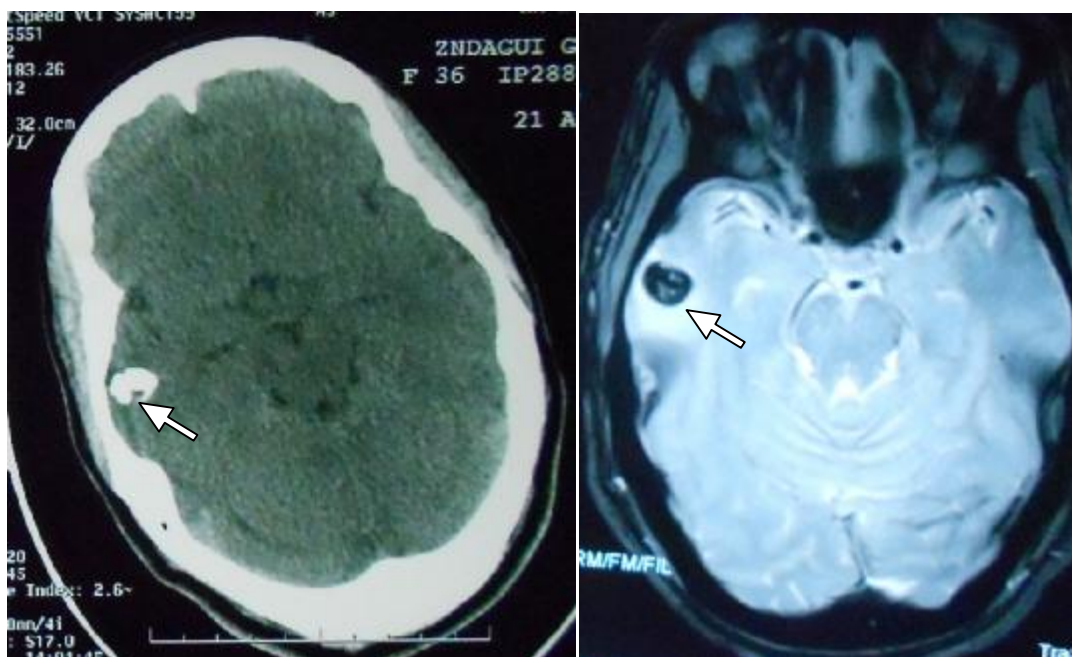


Figure 5 : cavernome temporale externe droit

IV – 6 - Maladies infectieuses et métaboliques

Chez le petit enfant, la plupart des infections peuvent provoquer via la fièvre un tableau de convulsions fébriles. Bien entendu, toutes les infections du système nerveux central (méningite, encéphalite, abcès) peuvent être pourvoyeuses de crises, quel que soit l'âge de la vie. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une cause relativement fréquente de crises, soit en relation directe avec le tropisme du virus VIH pour le cerveau (encéphalite VIH), soit par le biais d'une infection opportuniste concomitante liée à l'immunodépression.

Différentes maladies métaboliques peuvent se rencontrer dans les épilepsies partielles symptomatiques avec un âge de révélation le plus souvent précoce.

Le tableau suivant résume les résultats des principales étiologies de l'EPR de notre séries par rapport aux résultats d'autres séries

auteurs	DEVAUX B	EL KHamlichi	Notre série
	St ANNE	Rabat	
	Paris		
Sclérose hippocampique	41%	50%	45%
Tumeur DNET	20%	22%	15%
Anomalie de développement	15%	–	20%
Cavernome	4%	2%	10%
Lésion séquellaire	14%	–	10%

V – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE L'EPR :

V-1 les anti-épileptiques

Depuis la découverte des barbituriques en 1910, un très grand nombre de médicaments anti-épileptiques ont vu le jour, notamment au cours de ces 20 dernières années. Dix nouveaux médicaments antiépileptiques ont été mis à la disposition des patients : la gabapentine, l'oxcarbazépine, la tiagabine, le vigabatrin, le felbamate, la prégabaline le zonisamide le lévétiracétam la lamotrigine et le topiramate. Cette trois dernière molécule sont commercialisés et utilisés comme anti-épileptiques au Maroc.

De façon générale, ces nouveaux antiépileptiques n'ont pas montré une efficacité supérieure à celle des molécules dites de première génération (phénobarbital, phénytoïne) ou de deuxième génération (valproate de sodium, carbamazépine) dans les épilepsies partielles de l'adulte [18-19]. Leurs principaux avantages résideraient, pour certaines molécules, dans une meilleure tolérance, liée à de moindres effets secondaires, et à moins d'interactions médicamenteuses [18].

V-1 –a- Mécanismes d'action

Les antiépileptiques agissent schématiquement par 3 principaux mécanismes :

- le renforcement de la transmission synaptique GABAergique inhibitrice :
 - v en activant le récepteur post-synaptique GABA de type A (benzodiazépines et barbituriques),
 - v en prolongeant la présence du GABA dans l'espace synaptique, soit par inhibition de sa recapture par les cellules (tiagabine), soit par inhibition de l'enzyme qui catabolise le GABA (vigabatrin). Il faut noter cependant qu'un excès de stimulation de la voie GABAergique peut entraîner une somnolence, un ralentissement des processus cognitifs ;

- l'atténuation de la transmission synaptique glutamatergique excitatrice. Le felbamate agit ainsi en bloquant certains récepteurs post-synaptiques du glutamate (de type NMDA : N-méthyl-D-aspartate) ;
- l'atténuation de l'excitabilité neuronale, en bloquant certains canaux ioniques du neurone :
 - v bloqueurs du canal sodique dépendant du voltage, qui transmet le potentiel d'action le long des axones (phénytoïne, lamotrigine, carbamazépine et oxcarbazépine),
 - v bloqueurs de certains types de canaux calciques dépendant du voltage (éthosuximide).

Pour d'autres molécules, les mécanismes semblent multiples (valproate de sodium, topiramate, zonisamide), ce qui pourrait expliquer leur plus large spectre d'efficacité.

V-1-b- Règles d'utilisation

- Choix d'un antiépileptique

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

ü Première étape

La première étape consiste à déterminer un groupe de molécules adaptées au syndrome épileptique du patient. Chez un adulte, il est en effet crucial de distinguer s'il s'agit d'une épilepsie partielle ou d'une épilepsie généralisée idiopathique [20], en s'appuyant sur les données de l'interrogatoire, des électroencéphalogrammes parfois répétés voire d'une imagerie cérébrale. Chez l'enfant et l'adolescent, le diagnostic syndromique est tout aussi indispensable pour le choix de l'antiépileptique [21].

Ainsi, l'utilisation erronée d'une molécule antiépileptique dans un syndrome épileptique particulier expose non seulement à une inefficacité du traitement, mais souvent aussi à une aggravation clinique. C'est par exemple le cas d'une "épilepsie absence de l'enfance", aggravée par une prescription d'oxcarbazépine ou de gabapentine [22].

- Deuxième étape

La deuxième étape consiste à déterminer la molécule la plus appropriée en fonction du patient et des effets secondaires possibles [23] : une jeune femme en âge de procréer nécessite un traitement le moins foetotoxique possible, la prise d'une contraception orale nécessite un traitement qui ne soit pas inducteur enzymatique, un sujet âgé nécessite un traitement le moins sédatif possible.

Schématiquement, les effets secondaires sont de 2 ordres :

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

La plupart des molécules les plus récentes n'ont actuellement qu'une indication légale limitée aux épilepsies partielles pharmaco-résistantes, en association avec un autre médicament antiépileptique.

Lors d'une monothérapie de première intention, dans une épilepsie partielle, les recommandations concernant le choix entre un antiépileptique des premières générations et de nouvelle génération divergent. Certains recommandent d'utiliser d'abord une molécule des premières générations (valproate de sodium ou carbamazépine), en l'absence de contre-indication [24, 25]. D'autres recommandent d'emblée un antiépileptique de nouvelle génération [23, 26-27].

V-1-c- Instauration d'un traitement antiépileptique

La prescription d'un antiépileptique doit suivre un certain nombre de règles. Il est notamment souhaitable que la posologie minimale efficace soit atteinte progressivement, parfois plus lentement que ne le préconisent les mentions légales. Il serait en effet regrettable qu'un nouveau médicament antiépileptique, instauré d'emblée à pleine dose, soit prématurément arrêté du fait d'une mauvaise tolérance initiale. Par la suite, une majoration de la posologie peut être nécessaire, et doit aussi suivre certaines règles : l'adaptation ne doit pas être trop fréquente (en fonction de la gravité clinique, délai de plusieurs semaines à plusieurs mois), et doit également se faire par paliers. En cas d'inefficacité avérée d'un antiépileptique, après vérification de plusieurs points (encadré 1), il n'est pas nécessaire d'atteindre sa posologie maximale. Dans cette hypothèse, cette molécule doit être progressivement interrompue, et une autre doit en parallèle être introduite : il s'agit alors d'une monothérapie de substitution.

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

V-1-d les anti-épileptiques dans le cadre de l'EPR :

Une conférence de consensus sur la prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes a recommandé de n'utiliser une bithérapie qu'en cas d'échec d'au moins 2 monothérapies [25]. La persistance des crises après au moins deux années de traitement antiépileptique correctement prescrit : monothérapie séquentielle d'au moins deux antiépileptiques majeurs tels la carbamazépine ou le valproate, puis d'au moins une association de deux antiépileptiques sur une durée suffisante pour en apprécier l'efficacité et correctement observé, signe une pharmacorésistance de la maladie.

Au total, 20 à 25 % des sujets épileptiques sont considérés comme pharmaco-résistants. Certains auteurs réclament que l'association de plus de 2 antiépileptiques est déconseillée dans la prise en charge au long cours des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Cette dernière recommandation s'avère en pratique parfois difficile à suivre. Les associations d'antiépileptiques, parfois nécessaires, exposent à un risque accru d'effets secondaires, notamment sur la vigilance. Il est donc préférable d'associer des molécules ayant des mécanismes d'action supposés différents. La synergie entre le valproate de sodium et la lamotrigine est telle que, même si cette association est déconseillée compte tenu du risque accru d'allergie cutanée grave, elle peut, entre des mains expertes, rendre de grands services. Il existe de plus de possibles interactions médicamenteuses entre ces molécules, surtout si l'une d'entre elles est un antiépileptique de première génération. C'est ainsi que la posologie de la lamotrigine devra être doublée en cas de co-prescription d'un antiépileptique de première génération, inducteur enzymatique.

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

- la mise en oeuvre d'un traitement rigoureusement adapté à la forme particulière d'épilepsie dont il souffre ;

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

Outre de nouvelles innovations thérapeutiques dans la prise en charge médicale des épilepsies partielles pharmaco-résistantes de l'adulte, d'importants progrès doivent aussi être accomplis dans le domaine des épilepsies de l'enfant, où les nouvelles molécules n'obtiennent leur AMM que tardivement, et où des molécules spécifiques des syndromes neuropédiatriques doivent être développées. Les efforts de recherche doivent porter non seulement sur le développement d'antiépileptiques ayant de nouvelles cibles, mais aussi sur le développement de molécules "antiépileptogènes", "neuroprotectrices" qui seraient capables de bloquer l'ensemble des cascades biochimiques qui conduisent, plusieurs années après une agression cérébrale, à la survenue d'une épilepsie.

Enfin, la prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie ne doit pas se faire sans un soutien social, psychologique, voire psychiatrique, et en cas de pharmaco-résistance établie dans une épilepsie partielle, un bilan pré-chirurgical doit être proposé aux patients, adultes comme enfants. La plupart des équipes d'épileptologie pensent qu'il est souhaitable d'opérer sans délai une fois l'indication chirurgicale posée afin de favoriser l'insertion scolaire et professionnelle et d'éviter une aggravation de l'épilepsie [28].

V -2- Traitement chirurgical de l'épilepsie

La chirurgie de l'épilepsie vise à réséquer la région du cortex cérébral d'où partent les crises, c'est-à-dire le foyer épileptogène (17). Cette zone peut ou non être associée à une lésion visible sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale. La chirurgie de l'épilepsie se distingue de la prise en charge d'une lésion

cérébrale évolutive, potentiellement associée à une épilepsie. Dans ce dernier cas (par exemple, une tumeur cérébrale ou une lésion vasculaire), l'exérèse chirurgicale concerne principalement la lésion. Un rapport très complet sur les différents aspects de la chirurgie de l'épilepsie en France a été publié en 2008 (29).

V – 2 – a- Candidats à une chirurgie de l'épilepsie

Principaux critères de sélection la chirurgie de l'épilepsie s'adresse aux épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Il existe plusieurs définitions de la pharmaco-résistance. Une conférence de consensus française, en 2004, l'a définie comme une inefficacité d'au moins deux traitements antiépileptiques adaptés au syndrome épileptique, utilisés à des doses efficaces (30) Il n'est pas nécessaire d'attendre un échec de la quinzaine de médicaments antiépileptiques actuellement disponibles avant de parler de pharmacorésistance. Le délai de deux ans de traitement médicamenteux, conseillé lors de cette conférence, semble aujourd'hui trop long dans des situations où l'évolution naturelle est bien établie, et ne fait pas partie de la définition proposée par la ligue internationale contre l'épilepsie (31). Il serait plus judicieux d'intégrer à la définition de la pharmacorésistance les caractéristiques du syndrome épileptique et, en particulier, sa cause. C'est ainsi que l'on sait qu'une épilepsie de la face médiale du lobe temporal, associée à une sclérose de l'hippocampe, a une pharmaco-résistance élevée (89 % des patients), alors que la pharmacorésistance des épilepsies secondaires à un accident vasculaire cérébral, par exemple, est nettement plus rare (moins de 50 %) (32). L'intégration de ces facteurs étiologiques permettrait d'identifier rapidement les patients ayant un risque élevé de pharmacorésistance, et de leur proposer, sans tarder, de rentrer dans un bilan à visée pré-chirurgicale de leur épilepsie. Tout patient ayant une épilepsie partielle pharmaco-résistante n'est pas nécessairement candidat à un bilan pré-chirurgical. D'autres paramètres rentrent en ligne de compte : la fréquence des

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

V – 2 – b-Âge des candidats

La chirurgie de l'épilepsie peut être proposée quasiment à tout âge. Il n'y a pas de limite supérieure d'âge interdisant la chirurgie, son indication dépend plutôt de l'âge physiologique, de la motivation du patient et de la cause (notamment de la présence d'une lésion visible sur l'IRM). Chez l'enfant, l'indication à un bilan pré-chirurgical doit être posée dès que possible en cas de pharmacorésistance établie, pour éviter que la répétition des crises et la lourdeur des associations médicamenteuses ne viennent perturber le développement psychomoteur et cognitif, et aboutissent dans les cas extrêmes à une encéphalopathie épileptique. De même, un bilan pré-chirurgical doit être rapidement proposé à un adolescent ou un adulte, chez qui une épilepsie pharmaco-résistante est diagnostiquée, afin de préserver leur vie personnelle et socioprofessionnelle. Il existe des arguments expérimentaux et cliniques qui suggèrent l'auto-aggravation de l'épilepsie au cours du temps : à force d'embraser certains circuits cérébraux, les crises répétées seraient susceptibles de

générer des foyers épileptiques secondaires, initiant alors eux-mêmes des crises. Une épilepsie bifocale voire multifocale est plus difficile à traiter que cela soit médicalement ou chirurgicalement.

V – 3 - Acteurs de la prise en charge chirurgicale de l'épilepsie

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

Certains centres d'épileptologie réalisent uniquement les examens de « phase 1 », à savoir des enregistrements de l'électroencéphalogramme (EEG) couplé à la vidéo, continus, de longue durée, l'IRM cérébrale et les tests neuropsychologiques.

Au terme de ce bilan, s'il n'existe pas de solution chirurgicale évidente, d'autres examens plus sophistiqués (cf. infra) doivent être réalisés dans des centres spécialisés. Ils impliquent à la fois des médecins nucléaires (pour la tomographie d'émission de positons [TEP] et la tomographie d'émission monophotonique [TEMP]), des neuroradiologues et des neurochirurgiens (si une implantation d'électrodes intracrâniennes s'avère nécessaire), ainsi que des épileptologues et des

neurophysiologistes, et enfin des neuropsychologues et psychiatres ayant une expertise dans le domaine de l'épilepsie.

V – 4 - Objectif de la chirurgie de l'épilepsie

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

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

L'arrêt total des médicaments anti-épileptiques n'est possible qu'après de nombreuses années sans récive de crise.

V – 5 - Examens réalisés au cours du bilan préchirurgical

V – 5 – a - Pour localiser le foyer épileptogène

- Électroencéphalogramme (EEG)-vidéo de longue durée

L'enregistrement EEG-vidéo de scalp, de longue durée (24 heures sur 24, le plus souvent 7 jours sur 7) est l'examen clé du bilan préchirurgical, car il confirme d'une part la nature épileptique des manifestations, précise le caractère partiel de l'épilepsie et vise à identifier le foyer épileptogène, grâce aux anomalies épileptiques intercritiques et à l'expression EEG des débuts de crises.

L'analyse sémiologique des enregistrements vidéos simultanés est également importante, car l'EEG peut ne montrer que des artéfacts en début de crise. Cette situation est fréquemment rencontrée lors des crises frontales se manifestant par des comportements moteurs précoces. Parfois, lorsque les données anatomo-électro-cliniques (issues de l'imagerie cérébrale et de l'EEG-vidéo de scalp) ne permettent pas d'identifier précisément la région cérébrale initiatrice, il peut être nécessaire de réaliser un enregistrement EEG intracrânien synchronisé à la vidéo. Cette procédure est complexe et ne permet l'étude que d'une partie restreinte du cerveau (huit à dix électrodes intracrâniennes ne permettent l'étude que de deux à trois lobes cérébraux, par exemple). Elle n'est donc réalisable que si la phase d'investigation initiale « de surface » complétée par des examens fonctionnels (TEMP et TEP) a fourni des hypothèses localisatrices ne concernant qu'un ou deux lobes (33). Les explorations intracrâniennes consistent à introduire des électrodes intra-parenchymateuses en condition stéréotaxique (comportant chacune plusieurs contacts étagés) et/ou des électrodes sous-durales (sous forme de bandelettes, contenant des contacts étagés, ou sous forme d'une grille). Ces examens invasifs peuvent exceptionnellement se compliquer d'infections cérébrales et d'hémorragie.

- Imagerie par résonance magnétique cérébrale

L'IRM cérébrale, réalisée dans le cadre du bilan pré-chirurgical d'une épilepsie, doit être la plus précise possible, comportant un certain nombre de séquences pour permettre l'étude des formations temporales médiales, par des coupes perpendiculaires au grand axe de l'hippocampe (en séquences pondérées

T1, T2 et FLAIR) . L'examen doit également comporter des séquences pondérées T2* à la recherche d'un cavernome. Il ne faut pas hésiter à refaire une nouvelle IRM (par exemple à trois teslas), chez un patient ayant une IRM de qualité

moyenne ou si les pôles frontaux ou occipitaux n'ont pas été correctement examinés.

- Tomographie d'émission de positons

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

- Tomographie d'émission monophotonique critique

La TEMP, utilisant un traceur de perfusion cérébrale marquée au Technetium 99m, permet d'étudier le débit sanguin cérébral local. En cas de crise partielle, la région où a lieu la décharge des neurones est hypervascularisée. Afin de déceler cette zone hypervascularisée, il est plus sensible de comparer la TEMP réalisée lors d'une crise (per-critique), à une TEMP réalisée durant une période sans crise (intercritique). Le recalage sur l'IRM du patient permet ensuite d'identifier avec précision la région corticale concernée par l'hyperdébit relatif (34). La réalisation d'une TEMP per-critique est d'obtention difficile, car l'examen doit être fait sous surveillance EEG-vidéo et nécessite l'injection très précoce du traceur. En effet, en cas d'injection trop tardive, les modifications de débit sont plus diffuses, et peuvent correspondre seulement aux différentes régions de propagation de la crise.

V – 5 – b- Pour évaluer le risque de déficit neurologique postopératoire

- Tests neuropsychologiques

Les tests neuropsychologiques évaluent différentes activités cognitives et émotionnelles dont les perturbations peuvent avoir une valeur localisatrice et latéralisatrice. Par exemple, un déficit de la mémoire verbale oriente vers une atteinte des formations temporales médiales de l'hémisphère dominant pour le

langage. À l'inverse, un déficit de la mémoire non verbale oriente vers une atteinte des formations temporales médiales de l'hémisphère non-dominant pour le langage. L'examen neuropsychologique est non seulement utile comme examen de référence avant une intervention chirurgicale, mais surtout il permet de déceler les patients ayant un risque de déficit postopératoire (35). Par exemple, un patient droitier ayant une épilepsie partielle temporale médiale associée à une sclérose hippocampe gauche, en l'absence de trouble de la mémoire verbale aux tests neuropsychologiques préopératoires, est à risque de déficit postopératoire. Dans cette situation de résultats discordants, d'autres examens sont nécessaires.

- Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et tractographie

L'IRMf de la mémoire cherche quelles sont les structures temporales médiales activées lors d'une tâche de mémoire (36). D'autres méthodes d'activation peuvent être utilisées afin de localiser d'autres fonctions, comme le langage pour préciser la latéralisation hémisphérique du langage lorsqu'il existe un doute, ou la motricité. De plus, la tractographie (méthode utilisant des indices de diffusion) visualise les grands faisceaux de fibres et peut aider à planifier le geste chirurgical en réduisant les risques fonctionnels postopératoires.

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

Les contre-indications peuvent être d'ordre épileptologique : l'absence d'identification précise du foyer épileptogène en est la principale. L'abstention thérapeutique peut aussi être motivée par le caractère bi- ou multifocal de l'épilepsie. Dans le cas des épilepsies bifocales ayant un foyer beaucoup plus actif et beaucoup plus « symptomatique » que l'autre, il est possible de proposer une résection chirurgicale du foyer principal car le foyer restant peut demeurer quasi-silencieux voire s'inactiver avec le temps. Les foyers situés dans une région corticale

fonctionnelle nécessitent des explorations fonctionnelles poussées pour évaluer les risques neurologiques et cognitifs de l'intervention chirurgicale. Dans certaines circonstances (existence d'une lésion bien circonscrite, notamment d'une dysplasie corticale focale, à proximité mais ne recouvrant pas une aire fonctionnelle) et avec l'aide de stimulations corticales peropératoires chez un patient éveillé, il est possible d'intervenir sur des régions corticales proches d'aires fonctionnelles. L'existence d'une pathologie psychiatrique (comme une dépression grave ou une psychose chronique) sévère et non équilibrée peut constituer une contre-indication chirurgicale. L'avis du psychiatre est alors décisif. La période postopératoire s'accompagne souvent d'importantes fluctuations de l'humeur, c'est pourquoi l'avis psychiatrique avant la chirurgie pour tous les patients et le suivi régulier de certains patients par un psychiatre avant et après la chirurgie est un gage de réussite.

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

V – 7 - Résultats de la chirurgie de l'épilepsie

Les résultats diffèrent selon l'origine du foyer et selon l'existence ou non d'une lésion associée (37). C'est dans l'épilepsie temporale médiale, associée à une sclérose hippocampique, que les résultats ont été les plus étudiés (du fait de la fréquence de ce syndrome) et sont les meilleurs : une guérison complète, sans aucune récurrence de crise, y compris des crises partielles simples, est obtenue dans plus de 60 % des cas. Quant à ceux qui ne sont pas « guéris », ils voient généralement la sévérité et la fréquence de leurs crises nettement diminuer (38). Ces excellents résultats sont à mettre en balance avec ceux de la plupart des médicaments anti-épileptiques, y compris les plus récents, qui dans cette

population d'épilepsies pharmaco-résistantes, guérissent moins de 10 % des patients. Lorsqu'il n'y pas de lésion, les résultats sont moins bons, probablement compte tenu de la difficulté à identifier l'ensemble du foyer épileptogène, et ce malgré des explorations intracrâniennes, mais restent cependant encourageants. De même, lorsqu'il s'agit d'une épilepsie extratemporale, les résultats souvent moins convaincants peuvent s'expliquer par la complexité d'étude de l'ensemble des sillons des autres lobes. Dans ce cas, une guérison n'est obtenue en moyenne que dans 50 % des cas (en cas de lésion associée) ou 32 % (sans lésion). Là encore, les patients non guéris voient leur épilepsie s'améliorer nettement. Les aggravations sont exceptionnelles.

Outre les bénéfices de la chirurgie, les risques doivent être abordés avec le patient, à la fois lorsqu'un bilan pré-chirurgical est envisagé, mais aussi et surtout au terme de ce bilan, lorsque le neurologue dispose de l'ensemble des informations concernant l'épilepsie de son patient. Il existe un risque faible d'accidents liés à une anesthésie générale, ainsi qu'à toute intervention neurochirurgicale (infection, hémorragie ou ischémie cérébrale), qui est minime lorsque le neurochirurgien est spécialisé dans la chirurgie de l'épilepsie. Les autres risques sont les séquelles neurologiques, qui dépendent de la zone corticale réséquée (troubles de la mémoire ou du langage lors de chirurgie temporale, troubles dysexécutifs lors de chirurgie frontale, etc.). Une évaluation précise de ces risques lors du bilan pré-chirurgical, discutée au cours de réunions pluridisciplinaires, doit être présentée au patient.

Dans notre série 7 patients ont bénéficié de la chirurgie de l'épilepsie : deux patients opérés par l'équipe de RABAT (sclérose hippocampique), 4 patients opérés au CHU de Fès avec la collaboration de l'équipe de Sain-Anne (sclérose hippocampique, tumeur DNET, dysplasie et cavernome). récemment un patient opéré par notre équipe de Fès (lésion post-traumatique). L'évolution était favorable

pour 6 patient avec un échec d'une seule patiente qui présentait une dysplasie frontale gauche opéré par l'équipe de Sait-Anne

V – 8 - Alternatives à la chirurgie de l'épilepsie

Au terme d'un bilan pré-chirurgical, une résection chirurgicale du foyer épileptogène n'est pas toujours envisageable. Il est alors possible de proposer aux patients d'autres solutions, en fonction de l'expertise des centres spécialisés.

IV – 9 - Autres solutions chirurgicales

D'autres solutions chirurgicales, palliatives, comme des transections sous-piales multiples, sont possibles lorsque le foyer a été identifié dans une zone corticale fonctionnelle importante (par exemple, le cortex moteur primaire). Ces résections visent à interrompre certaines voies de propagation, mais les résultats sont décevants. Il existe des thermocoagulations multiples, lorsque le foyer a été identifié dans un cortex dont l'exérèse chirurgicale est délicate (par exemple, l'insula). Pour être efficaces, ces thermocoagulations doivent être réalisées sur de nombreuses cibles. Des hémisphérotomies consistent à isoler tout ou une partie d'un hémisphère. Ceci peut être proposé à des cas pédiatriques très sévères.

- Stimulations électriques

De nombreuses cibles cérébrales (cervelet, noyau sous-thalamique, foyer cortical, etc.) ont été évaluées dans le traitement de l'épilepsie, avec des résultats très décevants, comparativement à ceux obtenus dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. Aujourd'hui, seule la stimulation du nerf vague est réalisée par plusieurs centres. Ses résultats sont bien inférieurs à ceux observés lorsqu'une solution chirurgicale est possible. Néanmoins, des résultats spectaculaires peuvent être observés chez certains patients.

CONCLUSION

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

À partir du moment où le diagnostic d'EPPR a été posé, plusieurs stratégies thérapeutiques médicamenteuses ont déjà été essayées. Un certain nombre de patients pourrait bénéficier d'un traitement chirurgical curatif ou palliatif. Tous justifient d'une prise en charge médico-sociale.

Malgré l'apparition depuis 15 ans de nouvelles molécules anti-épileptiques, les données sont insuffisantes pour recommander une stratégie du traitement anti-épileptique au long cours. De plus, ce traitement va permettre un arrêt complet des crises chez moins de 10% des patients présentant une EPPR et l'apport des nouveaux anti-épileptiques en termes de qualité de vie n'est pas clairement démontré. Le traitement d'une EPPR ne se résume pas uniquement au traitement médicamenteux ou chirurgical mais nécessite une prise en charge multidisciplinaire médicale, paramédicale et sociale.

Notre étude est unique dans notre région, des études multicentriques doivent être effectuées pour avoir une idée générale sur cette pathologie au Maroc.

L'épilepsie pharmaco-résistante est un problème majeur de santé publique d'où l'intérêt de médiatiser et informer les gents sur l'épilepsie. Le rôle des médecins est primordial pour orienter les malades épileptiques vers les neurologues et les insérer le plus rapidement possible dans la démarche d'investigation pré-chirurgicale.

L'histoire de cette patiente résume l'impact du retard de diagnostique de l'épilepsie pharmaco-résistante sur la vie sociale et économique de l'individu.

Patiente née en 1977
ATCD de CF
1^{ère} crise âge 12 ans

1 ^{ème} consultations charlatans	12 ans ????????
2 ^{ème} consultations psychiatre	15 ans GARDENAL
3 ^{ème} consultations neurochirurgien	17 ans GARDENAL +DEPAKINE
4 ^{ème} consultations 1 ^{er} neurologue	19 ans GARDENAL +DEPAKINE
5 ^{ème} consultations 2 ^{ème} neurologue	23 ans GARDENAL +DEPAKINE+TEGRETOL
6 ^{ème} consultations 3 ^{ème} neurologue	28 ans URBANYL+DEPAKINE+ TEGRETOL
7 ^{ème} consultations 4 ^{ème} neurologue	32 ans URBANYL+DEPAKINE+ LAMICTAL

TDM
normale

IRM
Normale
??

Scolarité arrêtée

Divorce

IRM protocole
épilepsie :
sclérose
hippocampique

Troubles cognitifs

REFERENCES

- 1 Jallon P. Epidémiologie des épilepsies partielles pharmacorésistantes. *Rev Neurol* 2004;160(1):22–30
- 2 BERG A, VICKREY BG, LANGFITT JT, *et al.* (2003 a). How long does it take for epilepsy to become intractable? *Neurology*, 60: 186-190.
- 3 Moulard, B., Crespel, A., *et al.*, 2000. Recent insights about genetics of human idiopathic epilepsies and febrile seizures. *Rev. Neurol. (Paris)* 156 (10),819–828.
- 4 Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, *et al.* Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993; 34:781–7.
- 5 Bancaud J, Talairach J. *Crises épileptiques et épilepsies du lobe temporal: Documentation médicale LABAZ.* 1991.
- 6 Penfield W, Faulk MJ. The insula: further observations on its functions. *Brain* 1955;78:445–70.
- 7 Isnard J, Guenot M, Ostrowsky K, Sindou M, Mauguière F. The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48:614–23.
- 8 Bouchet M, Cazauvieilh M. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale. *Arch Gen Med* 1825;9:510–2
- 9 Bennani A. Wineswski S. le traitement chirurgical de l'épilepsie pharmacorésistante ; *Le pharmacien hospitalier* 2010, 45 : 14-19 .
- 10 Lahjouji F, Ouazzani R. chirurgie de l'épilepsie temporale. *Epilepsie* 2007 19(3) 179-87.
- 11 Sommer W. Erkrankung des Ammonshorn als aetiologisches Moment der Épilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1880;10: 631–75.

- 12 Jack CR, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 1989; 172:549–54.
- 13 Jack CR, Sharbrough FW, Twomey CK, Cascino GD, Hirschorn KA, Marsh W, et al. Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. *Radiology* 1990;175:423–9.
- 14 Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM, Kalnins RM, Fabinyi GC, Bladin PF. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1990;40:1869– 75.
- 15 .Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy: clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995;118:629–60.
- 16 Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003;60:400–4.
- 17 Clemenceau S, Adam C, Carpentier A, Dupont S, Baulac M, Philippon J. Chirurgie de l'épilepsie. État actuel. *Presse Med* 2000;29:619-24.
- 18 Hitiris N, Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. *Curr OpinNeurol*. 2006; 19: 175-80.
- 19 Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology*. 2003; 60(Suppl 4): S2-S12.
- 20 Thomas P. Les nouveaux médicaments antiépileptiques.Modalités actuelles de leur utilisation. *Presse Med*. 2003; 32: 410-9.

- 21 Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P Tassinari CA, Wolf P, editors. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005.
- 22 Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. Brain. 2006; 129: 1281-92.
- 23 Semah F, Picot MC, Derambure P, Dupont S, Vercueil L, Chassagnon S et al. The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. Epileptic Disord. 2004; 6: 255-65.
- 24 National Institute for Clinical Excellence. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London; 2004.
- 25 Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Recommandation du jury. Rev Neurol (Paris). 2004; 160 Spec No 1: 5S400-414.
- 26 Guideline SIGN. 70. Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2003
- 27 Ryvlin P, Kahane P, Semah F, Hirsch E, Arzimanoglou A, Thomas P. Should new generation antiepileptic drugs be prescribed as first-line treatment of newly diagnosed epilepsy in adolescents and adults. Rev Neurol (Paris). 2003; 159: 936-41.
- 28 Ryvlin P, Semah F, Cucherat M. Meta-analysis of add-on treatment in drug resistant partial epilepsy: a comprehensive study of 41 randomized controlled trials among 10 AEDs. Neurology. 2006; 66(Suppl.2): A36.
- 29 Les traitements chirurgicaux de l'épilepsie. Neurochirurgie 2008;54:117-502.

- 30 Proceedings of the Consensus Conference on Management of Drug-Resistant Partial Epilepsy. 3–4 March 2004. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160:5S11–428.
- 31 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.
- 32 Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51:1256-62.
- 33 Adam C, Clemenceau S, Semah F, Hasboun D, Samson S, Dormont D et al. Strategy of evaluation and surgical results in medial temporal lobe epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153:641-51.
- 34 Huberfeld G, Habert MO, Clemenceau S, Maksud P, Baulac M, Adam C. Ictal brain hyperperfusion contralateral to seizure onset: the SPECT mirror image. *Epilepsia* 2006;47:123-33.
- 35 Samson S. L'évaluation neuropsychologique dans la chirurgie de l'épilepsie. In: VLM Seron X, editor. *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte et de la personne âgée*. Bruxelles: Solal; 2000. p. 373–85.
- 36 Dupont S, Duron E, Samson S, Denos M, Volle E, Delmaire C et al. Functional MR imaging or Wada test: which is the better predictor of individual postoperative memory outcome? *Radiology* 2010;255:128-34.
- 37 Devaux B, Chassoux F, Guenot M, Haegelen C, Bartolomei F, Rougier A et al. Epilepsy surgery in France. *Neurochirurgie* 2008;54:453-65.
- 38 Dupont S, Tanguy ML, Clemenceau S, Adam C, Hazemann P, Baulac M. Long-term prognosis and psychosocial outcomes after surgery for MTLE. *Epilepsia* 2006;47:2115-24.