



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1**  
**FACULTE DE PHARMACIE**  
**INSTITUT DES SCIENCES PHARMACOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES**

2021

Thèse n° 19

**THESE**

Pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 15 mars 2021

Par

Madame **WIRANE Sarah**

Née le 4 Janvier 1996

À Arnas

\*\*\*\*\*

**Épilepsie réfractaire, prise en charge et place de l'imagerie nucléaire**

\*\*\*\*\*

**JURY**

M. Luc **ZIMMER**, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Mme Claire **BOLOT**, Praticien Hospitalier

Mme Élise **LEVIGOUREUX**, Maître de conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Mme Sibel **ISAL**, Praticien Hospitalier

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université  
Présidence du Conseil Académique  
Vice-Président du Conseil d'Administration  
Vice-Président de la Commission Recherche  
Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire

Frédéric FLEURY  
Hamda BEN HADID  
Didier REVEL  
Jean François MORNEX  
Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR Fédération Sciences (Chimie, Mathématique, Physique)	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département composante Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département composante Génie Electrique et des procédés (GEP)	Directrice Mme Rosaria FERRIGNO
Département composante Mécanique	Directeur : M. Marc BUFFAT
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon**  
**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)  
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)  
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)  
Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

• **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)  
Madame Maud CINTRAT (MCU)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

• **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

• **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

• **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

• **SANTE PUBLIQUE**

Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)  
Madame Delphine HOEGY (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

• **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (PR)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU-HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCUHDR)

• **CHIMIE THERAPEUTIQUE Monsieur Marc LEBORGNE (PR)**

Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)  
Monsieur François HALLE (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

• **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

• **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU-PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)  
Madame Camille LEONCE (ATER)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

• **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)  
Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

• **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (PR)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

• **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)  
Monsieur Michel TOD (PU-PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

• **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

• **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

• **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

• **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)  
Madame Sarah HUET (MCU-PH)  
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

• **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)  
Madame Florence MORFIN (PU-PH)  
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)  
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

• **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)  
Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B**

### **• BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)  
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)  
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur David GONCALVES (AHU)

### **• BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

## **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)  
Monsieur Philippe LAWTON (PR)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

**PR** : Professeur des Universités

**PU-PH** : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités-Praticien  
Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

# REMERCIEMENTS

Au professeur des Universités Monsieur Luc ZIMMER, mon président de thèse, je suis honorée de votre présence. Je vous remercie car les connaissances que j'ai de ce sujet découlent, en partie, de l'enseignement que vous nous avez prodigué en unité « Neuro-psycho-pharmacologie ». Je vous dédie un profond respect.

Au radiopharmacien, docteur Claire BOLOT, ma directrice de thèse, merci pour la confiance que vous m'avez accordée, votre patience, votre disponibilité et votre motivation à me voir exceller dans ce sujet. Merci pour m'avoir fait découvrir la radiopharmacie. Veuillez bien croire en toute la reconnaissance et le respect que je porte à votre égard.

Au radiopharmacien, docteur Élise LEVIGOUREUX, ma tutrice pédagogique, un grand merci car j'ai apprécié votre sympathie et nos échanges. Vos conseils étaient d'une immense richesse. Je vous souhaite tout le meilleur.

Au docteur en médecine nucléaire, Sibel ISAL, merci pour l'accompagnement que vous m'avez apporté pour démarrer cette thèse sereinement. Votre présence au sein des membres du jury est un honneur.

Au neurochirurgien, docteur GUENOT, mes vifs remerciements pour m'avoir offert l'opportunité d'observer votre pratique lors de l'opération « implantation d'électrodes pour examen SEEG » du patient figurant comme cas clinique dans ma thèse. J'ai pu participer activement à cette opération à vos côtés ; ce souvenir restera gravé à jamais dans ma mémoire.

A l'équipe des préparateurs en radiopharmacie, je vous dédie un grand merci tout particulièrement pour votre professionnalisme et pour l'intégration qui me fut réservée. Ces six mois de stage à vos côtés étaient chaleureux.

A l'ensemble de ma famille, Toufik, Wafâa, Fatim-Zahra, Samira, Hasna, mes beaux-frères, mes neveux, et ma belle-sœur, merci pour toute la solidarité que vous m'avez exprimée durant ces années d'études. Je puisais en vous le courage et l'envie de réussir. J'espère que



vous êtes fier de ce que je suis devenue aujourd'hui. Vous étiez des sources d'inspiration afin que je ne baisse jamais les bras. Merci à ma belle-sœur pour la relecture de ce travail.

A mes parents, merci pour votre confiance, merci d'avoir toujours réalisé les conditions idéales à la réussite de mes études. Vous avez été d'un soutien sans failles. Maman, tu as été patiente et tu as sacrifié beaucoup de ta personne afin que je réussisse mes études sereinement, je ne pourrais jamais assez te remercier. Papa, ta présence était irréprochable, merci de t'être tant soucie de mon bien-être. Maman et Papa, je vous dois aujourd'hui, avec fierté, ce diplôme de Docteur en Pharmacie.

A mes copines de la fac', nous avons formé durant tout notre cursus universitaire un groupe soudé dans lequel nous pouvions compter les unes sur les autres. Nos moments de joie et de révisions comptent jusqu'à présent parmi les plus beaux souvenirs de ma vie. Hanae, notre duo était une force, ton intelligence et ta clairvoyance étaient une inspiration. Merci pour ta gentillesse et ta générosité. Inès, tu es une bouffée d'oxygène, merci pour ton dynamisme et le soutien inébranlable que tu me donnes ; tu es un vrai pilier sur lequel me reposer. Imane M., ma grande sœur pharma', merci pour ton tout partage et ta sagesse, tu as une grande place dans mon cœur.

Mes amies d'enfance, Samantha et Imane.H, merci pour toute la positivité que vous m'avez apportée durant mes études. Malgré la distance nos liens sont restés solides, je vous remercie pour votre soutien.

Hamza, tu as su me donner la force pour terminer paisiblement mes études. Je ne te remercierai jamais assez pour toute la motivation que tu m'as apportée, tu étais présent et tu avais toujours les mots réconfortants en toutes circonstances Je retrouvais en toi le carburant nécessaire pour avancer dans mon travail. Merci d'avoir contribué à la mise en page de ce travail.

En hommage à ma grand-mère décédée le 30 novembre 2020, je sais que tu es fière de moi, toi qui m'appelais déjà « docteur » avant que je le sois.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	7
SOMMAIRE .....	9
LISTE DES FIGURES .....	14
LISTE DES TABLEAUX .....	15
LISTE DES ABREVIATIONS .....	16
INTRODUCTION.....	18
<b>PARTIE 1 : GENERALITES SUR L'ÉPILEPSIE .....</b>	<b>20</b>
1. DEFINITION DE L'ÉPILEPSIE .....	21
2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'ÉPILEPSIE .....	22
2.1. <i>Prévalence</i> .....	22
2.2. <i>Incidence</i> .....	22
2.3. <i>Mortalité</i> .....	22
3. PHYSIOPATHOLOGIE .....	23
3.1. <i>L'épileptogénèse</i> .....	23
3.2. <i>Excitabilité neuronale intrinsèque</i> .....	25
3.3. <i>Excitabilité neuronale extrinsèque</i> .....	25
3.4. <i>Physiologie de la crise épileptique</i> .....	26
3.5. <i>Les autres hypothèses physiopathologiques de l'épilepsie</i> .....	27
4. CLASSIFICATION DES ÉPILEPSIES SELON LA LICE .....	27
4.1. <i>Premier niveau de la classification : déterminer le type de crise (14)</i> .....	28
4.1.1. La crise focale (6)(14) .....	30
4.1.2. La crise généralisée .....	31
4.2. <i>Deuxième niveau de la classification : définir le type d'épilepsie</i> .....	32
4.3. <i>Troisième niveau de la classification : Trouver le syndrome épileptique</i> .....	32
4.4. <i>Les étiologies et facteurs de risque (13)</i> .....	34
4.4.1. Etiologie structurelle .....	34
4.4.2. Etiologie génétique .....	35
4.4.3. Etiologie infectieuse .....	35
4.4.4. Etiologie métabolique .....	35
4.4.5. Etiologie immune .....	35
4.4.6. Etiologie inconnue.....	35

5.	LE DIAGNOSTIC .....	36
5.1.	<i>Le diagnostic différentiel</i> .....	36
5.1.1.	La syncope.....	36
5.1.2.	Les troubles psychiatriques et du comportement. ....	37
5.1.3.	Les troubles du sommeil .....	37
5.1.4.	Autres signes évocateurs .....	38
6.	LES TRAITEMENTS.....	38
6.1.	<i>Initiation du traitement</i> .....	38
6.1.1.	La personne âgée .....	39
6.1.2.	Grossesse et contraception.....	39
6.2.	<i>Mécanisme d'action des médicaments antiépileptiques</i> .....	40
6.3.	<i>Indications</i> .....	43
6.4.	<i>Effets indésirables</i> .....	45
6.5.	<i>Interactions médicamenteuses</i> .....	47
6.5.1.	Interactions pharmacodynamiques .....	47
6.5.2.	Interactions pharmacocinétiques .....	47
6.5.2.1.	Interactions entraînant une diminution de la concentration sérique du médicament AE ou autre traitement .....	48
6.5.2.2.	Interactions entraînant une augmentation de la concentration sérique du médicament AE ou autre traitement .....	48
6.6.	<i>Suivi thérapeutique</i> .....	49

## **PARTIE 2 : LA PHARMACO-RESISTANCE EPILEPTIQUE ET L'UTILISATION DES DIFFERENTES IMAGERIES .... 50**

1.	DEFINITION DE L'EPILEPSIE PHARMACO-RESISTANTE .....	51
1.1.	<i>Première étape : Catégoriser les résultats d'une intervention thérapeutique</i> .....	51
1.2.	<i>Deuxième étape : Définition de la pharmaco-résistance épileptique du patient</i> .....	53
2.	ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PHARMACO-RESISTANCE .....	54
2.1.	<i>Incidence, prévalence et mortalité</i> .....	54
3.	LES FACTEURS PREDICTIBLES D'UNE EPILEPSIE PHARMACO-RESISTANTE (EPR).....	55
4.	CAUSES POTENTIELLES DE LA PHARMACO-RESISTANCE. ....	55
4.1.	<i>Les transporteurs surexprimés</i> .....	56
4.2.	<i>Cause génétique</i> .....	57
4.3.	<i>Cause immunologique</i> .....	59
5.	CONDUITE A TENIR LORS DE L'ÉCHEC DE LA THERAPIE MEDICAMENTEUSE .....	59
6.	IMPACT PSYCHO-SOCIAL ET COMORBIDITES PSYCHIATRIQUES ASSOCIES A L'EPR .....	60
7.	REVUE DES DIAGNOSTICS UTILES A LA DETERMINATION DES FOYERS EPILEPTOGENES.....	61

7.1.	<i>L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)</i> .....	61
7.2.	<i>L'exploration électro-clinique</i> .....	64
7.2.1.	Électro-encéphalographie (EEG) non- invasive .....	64
7.2.1.1.	Principe de l'exploration.....	64
7.2.1.2.	Appareillage.....	65
7.2.1.3.	Déroulement de l'examen .....	66
7.2.1.4.	Analyse et interprétation des résultats .....	67
7.2.2.	Électro-encéphalographie invasive .....	68
7.2.2.1.	Intérêt.....	68
7.2.2.2.	Appareillages .....	68
7.2.2.2.1.	Appareillage ECoG.....	68
7.2.2.2.2.	Appareillage SEEG .....	69
7.2.2.3.	L'interprétation des techniques ECoG et SEEG.....	70
7.3.	<i>Magnétoencéphalographie (MEG)</i> .....	70

**PARTIE 3 : L'IMPORTANCE DE LA MEDECINE NUCLEAIRE DANS LE BILAN PRE-CHIRURGICAL AVEC  
L'ILLUSTRATION D'UN CAS CLINIQUE D'EPILEPSIE REFRACTAIRE AU SEIN DU GHE. .... 72**

1.	LA MEDECINE NUCLEAIRE .....	73
1.1.	<i>Définition de la médecine nucléaire</i> .....	73
1.2.	<i>L'intérêt dans le diagnostic de l'épilepsie (66)</i> .....	73
2.	LA RADIOPHARMACIE .....	74
2.1.	<i>Définition et missions de la radiopharmacie</i> .....	74
2.2.	<i>Organisation des locaux en radiopharmacie.</i> .....	74
2.3.	<i>Les équipements</i> .....	75
2.3.1.	Les équipements de protection .....	75
2.3.2.	Les équipements de mesure .....	75
3.	LES MEDICAMENTS RADIOPHARMACEUTIQUES (MRP).....	76
3.1.	<i>Le générateur de <sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc (64)</i> .....	77
3.2.	<i>L'éluat du générateur <sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc (64)</i> .....	78
3.3.	<i>Contrôle-qualité de l'éluat du générateur <sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc</i> .....	79
4.	LES MRP POUR LE DIAGNOSTIC DE L'EPILEPSIE .....	79
4.1.	<i>Présentation du Cerestab®, Ceretec® et Neurolite® (69) (70) (71)</i> .....	79
4.2.	<i>La préparation du Cerestab® (69) (64)</i> .....	81
4.3.	<i>Le contrôle-qualité et la dispensation du Cerestab® (69)</i> .....	81
4.3.1.	Contrôle-qualité visuel .....	82
4.3.2.	Contrôle-qualité du pH.....	82
4.3.3.	Contrôle-qualité de la pureté radiochimique.....	82

4.3.4.	Contrôle-qualité de la stérilité .....	84
5.	L'IMAGERIE MEDICALE EN MEDECINE NUCLEAIRE .....	84
5.1.	<i>Tomographie par Émission MonoPhotonique (TEMP)</i> .....	84
5.1.1.	Principe de la TEMP.....	84
5.1.2.	Déroulement de l'examen TEMP au Cerestab® .....	85
5.1.3.	Détermination des foyers épileptogènes grâce à la TEMP .....	86
5.2.	<i>Tomographie par émission de positons au <sup>18</sup>-Fluorodésoxyglucose</i> .....	87
5.2.1.	Principe de la TEP .....	87
5.2.2.	Le marquage du fluor 18 au glucose .....	89
5.2.3.	Déroulement de l'examen.....	89
5.2.4.	L'intérêt de la TEP en épilepsie. ....	90
5.3.	<i>SISCOM (Subtracting ictal SPECT images Co registered to MRI) et PISCOM (PET Interictal Subtracted ictal SPECT Co registered with MRI).</i> ....	91
6.	LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX .....	94
6.1.	<i>Critères d'éligibilité à la chirurgie</i> .....	94
6.2.	<i>Les techniques chirurgicales</i> .....	95
6.3.	<i>L'échelle de mesure de la réussite post-opératoire</i> .....	96
7.	PRESENTATION D'UN CAS CLINIQUE D'EPILEPSIE REFRACTAIRE .....	97
7.1.	<i>L'histoire du patient et ses antécédents</i> .....	97
7.2.	<i>Les manifestations cliniques de sa maladie</i> .....	98
7.3.	<i>Diagnostic et incertitude médicale</i> .....	98
7.4.	<i>Tests psychologiques</i> .....	99
7.5.	<i>Biologie</i> .....	100
7.6.	<i>Traitements</i> .....	100
7.7.	<i>Le bilan préchirurgical</i> .....	101
7.7.1.	Vidéo-EEG.....	102
7.7.2.	TEP au <sup>18</sup> F-FDG .....	102
7.7.3.	IRM.....	105
7.7.4.	MEG.....	106
7.7.5.	Stéréo-électro-encéphalographie (SEEG).....	106
7.7.5.1.	L'acte opératoire .....	106
7.7.5.2.	Le suivi post-opératoire et la désimplantation.....	109
7.8.	<i>Éducation thérapeutique</i> .....	109
7.9.	<i>Sortie d'hôpital : quel avenir pour ce patient ?</i> .....	110
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>111</b>

<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>113</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>123</b>

# LISTE DES FIGURES

FIGURE 1: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ÉPILEPTOGENESE A PARTIR DE DONNEES OBTENUES CHEZ L'ANIMAL (10) .....	24
FIGURE 2: SCHEMA DU SYSTEME EXCITATEUR GLUTAMATERGIQUE (GAUCHE) ET INHIBITEUR GABAERGIQUE (DROITE)(11).....	26
FIGURE 3: DEMARCHE DE LA CLASSIFICATION DES CRISES SELON LA MISE A JOUR EN 2017 DE LA LICE (13).....	28
FIGURE 4: CLASSIFICATION DES TYPES DE CRISES EPILEPTIQUES SELON LA LICE (4).....	29
FIGURE 5: QUESTIONS POUR DETERMINER SI LA PERTE DE CONSCIENCE EST DUE A UNE CRISE D'ÉPILEPSIE OU UNE SYNCOPÉ SELON SHELDON (26).....	37
FIGURE 6: PRODUCTION DES TRANSPORTEURS P-GP PAR L'EXCES DE GLUTAMATE CAUSE PAR LES CRISES EPILEPTIQUES (48) .....	58
FIGURE 7: IRM D'UN PATIENT EPILEPTIQUE PR GAUCHER NE MONTRANT AUCUNE MALFORMATION MORPHOLOGIQUE (SOURCE : EASILY HCL DU GHE LYON).....	63
FIGURE 8: ORGANISATION DU CORTEX EN 6 COUCHES HORIZONTALES (58).....	64
FIGURE 9: POSITIONNEMENT STANDARDISE DES ELECTRODES A LA SURFACE DU SCALP SELON LA STANDARDISATION 10/20. FP = FRONTO-POLAIRE; A = AURICULAIRE; F = FRONTALE; T = TEMPORALE; C = CENTRALE; P = PARIETALE; O = OCCIPITALE.(59) .....	66
FIGURE 10: ELECTROENCEPHALOGRAMME D'UNE ACTIVITE PAROXYSTIQUE CHEZ UN PATIENT. (60).....	67
FIGURE 11: PHOTOGRAPHIE PER-OPERATOIRE DE L'HEMISPHERE GAUCHE COUVERT AVEC DES ELECTRODES A GRILLES SUB-DURALES ET DEUX ELECTRODES EN PROFONDEUR (FLECHES) QUI PENETRENT DANS LE PARENCHYME.(62) .....	69
FIGURE 12: (A) IMPLANTATION DES EMBASES EN TITANE VISSEES AU CRANE PUIS INSERTION MANUELLE DES ELECTRODES. RESULTAT (B). CONTROLE RADIOGRAPHIQUE (C) (62).....	70
FIGURE 13 COMPOSITION D'UN MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE .....	76
FIGURE 14 FILIATION RADIOACTIVE DU GENERATEUR DE $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .....	77
FIGURE 15 SCHEMA D'UN GENERATEUR DE $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (64) .....	77
FIGURE 16 ÉLUTION DU GENERATEUR DE $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (64) .....	78
FIGURE 17 SYNTHÈSE DE $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO .....	81
FIGURE 18 RADIOCHROMATOGRAMME DU CERESTAB® .....	83
FIGURE 19 REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UNE GAMMA-CAMERA (72) .....	85
FIGURE 20 TEMP ICTALE D'UN PATIENT EPILEPTIQUE PR AU GHE MONTRANT UNE HYPERPERFUSION DES DEUX REGIONS INSULAIRES, PLUS A GAUCHE QU'A DROITE. ....	87
FIGURE 21: PRINCIPE DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS .....	88
FIGURE 22: PHOTOGRAPHIE DE L'APPAREILLAGE TEP-CAMERA AU CERMEP DE LYON .....	88
FIGURE 23: MOLECULE DE $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -FLUORODEOXYGLUCOSE)(77).....	89
FIGURE 24 IMAGES FUSIONNEES DE TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS (TEP) AU $^{18}\text{F}$ -FDG COUPLEES AU SCANNER DU CERVEAU, EN PHASE INTERICTALE, EN COUPE AXIAL A GAUCHE ET CORONALE A DROITE. NOUS OBSERVONS UN HYPOMETABOLISME FRONTAL GAUCHE. ....	91

FIGURE 25: EXEMPLE D'UN PATIENT DE 4 ANS MONTRANT UNE DISCORDANCE ENTRE SISCOM ET PISCOM.....	93
FIGURE 26: SCHEMA DE LA NEUROSTIMULATION VAGALE(88).....	96
FIGURE 27: BILAN BIOLOGIQUE DE M.BM.....	100
FIGURE 28: ORDONNANCE DE VILLE DE M.BM DATANT DU 11 OCTOBRE 2019.....	101
FIGURE 29: COUPES AXIALES, CORONALES ET SAGITTALES FUSIONNEES OU NON AUX DONNEES PARAMETRIQUES.....	103
FIGURE 30: A GAUCHE LA TEP SEULE, A DROITE TEP FUSIONNEE A L'IRM.....	104
FIGURE 31 TEP SUPERPOSEE A L'IRM SANS OUTIL DE COMPARAISON PARAMETRIQUE.....	104
FIGURE 32: IRM DE M.BM DU 19/12/2019, AUCUNE MALFORMATION MISE EN EVIDENCE.....	105
FIGURE 33: MEG DE M.BM, ANOMALIES PAROXYSTIQUES OPERCULO-INSULAIRES DROITES IDENTIFIEES PAR LES TECHNIQUES DE FILTRAGE SPATIAL AUTOMATISEES VISIBLES EN MEG SELON (A) COUPE AXIALE, (B) COUPE CORONALE, (C) COUPE SAGITTALE. .....	106
FIGURE 34: POSITION DES ELECTRODES E, I, K, N, O, P, Q, R, S, T, X, Z AU NIVEAU TEMPORAL DROIT IMPLANTEES A M.BM	108
FIGURE 35 IMAGES PARAMETRIQUES DE LA TEP DE M.BM (SELON TOUTES LES VUES).....	123
FIGURE 36 AUTRES IRM DE M.BM NE MONTRANT AUCUNE ANOMALIE MORPHOLOGIQUE.....	124

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 PRINCIPALES MOLECULES CLASSEES EN GENERATIONS (30).....	41
TABLEAU 2: MECANISMES D'ACTION DES PRINCIPALES MOLECULES EN 2019 (11)(31)(32).....	41
TABLEAU 3: INDICATIONS DES ANTIEPILEPTIQUES. TC : TONICO-CLONIQUE, T-AC : TONICO-ATONIQUE, MC : MYOCLONIQUE, ABS : ABSENCE. (30)(31)(32)(33)(34).....	44
TABLEAU 4: LISTE TABULEE DES PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES DES AE (30)(31)(33)(34).....	46
TABLEAU 6: CATEGORISATION DES RESULTATS DE LA THERAPIE POUR DEFINIR L'EPILEPSIE PHARMACO-RESISTANTE (41).....	52
TABLEAU 7 INDICATIONS DU NEUROLITE®, CERETEC® ET CERESTAB®.....	80



# LISTE DES ABREVIATIONS

ABC	ATP Binding Cassette
ADNc	Acide DésoxyriboNucléique complémentaire
AE	Anti-épileptique
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASN	Agence de Sûreté Nucléaire
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
CYP450	Cytochrome P450
ECD	Éthyle Cystéinate Dimer
ECoG	Electro-Cortico-Graphie
EEG	Electro-Encéphalo-Graphie
EPR	Épilepsie Pharmaco-Résistante
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
GABA	Acide Gamma Amino Butyrique
GHE	Groupement Hospitalier Est
HMPAO	Héxa Méthyl Propylène Amine Oxyme
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
ILAE	International League Against Epilepsy
KeV	Kiloélectronvolt
LICE	Ligue Internationale Contre l'Épilepsie
MDR	Multi-Drug-Resistant
MEG	Magnétoencéphalographie

MRP	Médicament Radio-Pharmaceutique
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
P-gp	P-glycoprotéine
PISCOM	Interictal Subtracted Ictal SPECT Co registered with MRI
PR	Pharmaco-Résistant ou Pharmaco-Résistance
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
Rf	Rapport frontal
SEEG	Stéréo-électro-encéphalographie
SISCOM	Subtracting Ictal SPECT images Co registered to MRI
SPECT	Single photon Emission Computed Tomography
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
TEMP	Tomographie d'Émission Monophotonique
TEP	Tomographie par Émission de Positons
<sup>18</sup> F-FDG	18-fluorodésoxyglucose
<sup>99</sup> Mo	Molybdène 99
<sup>99</sup> Tc	Technétium 99
<sup>99m</sup> Tc	Technétium 99 métastable
<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> Na	Pertechnétate de sodium
<sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Ion Pertechnétate

# Introduction

L'épilepsie est une maladie complexe, tant dans sa manifestation clinique que dans ses étiologies. Durant l'Antiquité, *epilambanein*, επιλαμβανειν, en grec, devenu *epilepisa* en latin, relevait, selon les Babyloniens, d'une possession démoniaque. Ils attribuaient aux symptômes épileptiques une connotation religieuse, telle qu'une punition sacrée. Hippocrate, au contraire, rédigea le traité « *De la Maladie Sacrée* » pour inculquer une notion rationnelle de la maladie. Il fallait ainsi attendre le XIX<sup>ème</sup> siècle pour que John Hughlings Jackson (1825-1911), un médecin britannique, se positionne en tant que pionnier de « l'épileptologie moderne ». Ses travaux sur les processus du système nerveux central ont permis d'apporter un versant neurologique et non psychiatrique à l'épilepsie. Les connaissances sur cette maladie évoluèrent au cours du XX<sup>ème</sup> siècle, notamment avec l'invention de l'électroencéphalogramme et la découverte des premières molécules antiépileptiques. Par la suite, les canadiens Wilder Penfield et Herbert Jasper, furent les premiers à envisager la chirurgie comme technique pour guérir définitivement les patients atteints. (1)(2)

Le diagnostic de l'épilepsie s'avère aujourd'hui basé sur une description clinique et sur l'imagerie anatomique ou fonctionnelle. Ces dernières permettent de cartographier le cerveau et d'en déceler ses mystères. Ainsi, la prise en charge médicamenteuse permet une stabilité des patients épileptiques pour environ 70% d'entre eux, mais lorsque la thérapie échoue, il est nécessaire d'orienter le patient vers une chirurgie curatrice.

L'objectif de ce travail est de présenter la prise en charge de l'épilepsie réfractaire, notamment les diverses techniques d'imagerie et l'importance de la médecine nucléaire afin de diagnostiquer précisément la localisation des foyers épileptogènes. Pour évaluer la place de l'imagerie dans le diagnostic, nous aborderons dans un premier temps l'épilepsie dans sa généralité ainsi que les recommandations des traitements actuels. Puis, dans un second temps, nous exposerons la pharmaco-résistance épileptique et l'utilisation des imageries. Enfin nous mettrons en évidence l'importance de la médecine nucléaire dans le bilan pré-

chirurgical avec l'illustration d'un cas atteint d'épilepsie réfractaire au sein du Groupement Hospitalier Est à Lyon (GHE).

# **PARTIE 1 : GENERALITES SUR L'EPILEPSIE**

## 1. Définition de l'épilepsie

L'**épilepsie** est définie de façon conceptuelle depuis 2005 par la Ligue Internationale Contre l'Epilepsie (LICE en français ou *International League Against Epilepsy : ILAE*). En 2014, la LICE définit la maladie comme « **un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection. La définition de l'épilepsie requiert la survenue d'au moins une crise épileptique** ». La **crise épileptique** est elle-même définie comme la « **présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau** ». En somme, l'épilepsie est une maladie neurologique chronique. Sur le plan pratique, c'est-à-dire en clinique opérationnelle, l'épilepsie se présente selon trois manifestations :

- « Au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures »
- « Une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées »
- « Diagnostic d'un syndrome épileptique »

Le terme « non provoqué » est assez flou, car les praticiens ne sont jamais certains que la crise n'est pas due à un facteur déclenchant. D'ailleurs, mettre en évidence un facteur déclenchant n'est pas nécessairement synonyme d'absence de maladie épileptique.

Cette définition prend en compte le besoin de diagnostiquer et d'interpréter correctement la crise épileptique (récurrence, syndrome sous-jacent...). La définition opérationnelle met en avant l'épilepsie comme une maladie hétérogène. Elle est classifiée selon sa manifestation étiologique et clinique, tout en faisant rappeler que c'est une maladie possiblement résolutive. (3)

## 2. Épidémiologie de l'épilepsie

### 2.1. Prévalence

L'épilepsie est la deuxième maladie neurologique après la maladie d'Alzheimer en France (4). Selon les données de la Haute Autorité de Santé, en 2019, l'épilepsie toucherait 0,5 % de la population générale soit 500 000 personnes en France. La maladie se manifeste principalement durant l'enfance (pour plus de 50 % des patients) ou après 60 ans, dont 2 tiers des cas sous forme d'épilepsie d'origine focale et un tiers d'emblée généralisée tonico-clonique (5). Mondialement, elle concerne 70 millions de personnes (6).

### 2.2. Incidence

L'incidence de cette maladie tourne autour de 50 cas pour 100 000 habitants par an dans les pays développés. Plus précisément, en Europe, elle est située entre 24 et 82 cas pour 100 000 habitants/an. Dans les pays moins développés ou sous-développés, elle dépasse 100 cas pour 100 000 habitants. Leur proportion est plus élevée en raison des conditions de vie plus propices au déclenchement de la maladie comme des risques d'infections à tropisme cérébral plus importants, des blessures par accident de route non traitées, une plus faible disponibilité d'infrastructure sanitaire et de plans de prévention (7)(8).

### 2.3. Mortalité

Le taux de mortalité des patients épileptiques est de 1 à 2 décès pour 100 000 habitants, c'est-à-dire 2 à 3 fois supérieur au reste de la population générale. La mortalité est principalement liée à divers risques auxquels ces patients sont exposés : déclenchement d'une crise causant une chute, un accident, une noyade. Mais c'est aussi une population fortement à risque de mort soudaine inattendue (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy* : *SUDEP*). Cela signifie une mort non liée à une cause reconnue. Mondialement, les épilepsies causent 30 000 décès par *SUDEP* (7).

## 3. Physiopathologie

### *3.1.L'épileptogénèse*

L'épileptogénèse représente une période en trois phases. Elle comprend la période de latence (sans crise), le début de la phase chronique jusqu'à la stabilisation des crises. Il est très difficile de cerner précisément pourquoi un patient développe des crises épileptiques, mais une forte hypothèse sous-tend à justifier la naissance de cette maladie en raison d'une agression initiale. L'épileptogénèse fait référence à tous les processus à l'origine du déclenchement des crises épileptiques. Elle prend en considération les aspects moléculaires, cellulaires et les réseaux neuronaux responsables de la maladie. L'épilepsie provient de divers mécanismes, mais globalement elle est caractérisée par un dysfonctionnement des rythmes cérébraux causé par une mauvaise transmission d'informations électriques ou chimiques entre les neurones. De fait, la pierre angulaire de l'épileptogénèse réside pour certains auteurs en l'importance de la barrière hématoencéphalique (BHE). Sa rupture est en lien direct avec l'entrée dans le tissu neuronal de constituants plasmatiques comme l'albumine. Cette dernière est transportée par les astrocytes altérant leur capacité à pomper le glutamate et le potassium extracellulaire. Leur accumulation favorise la dépolarisation des neurones donc des décharges de potentiels d'action. (9)



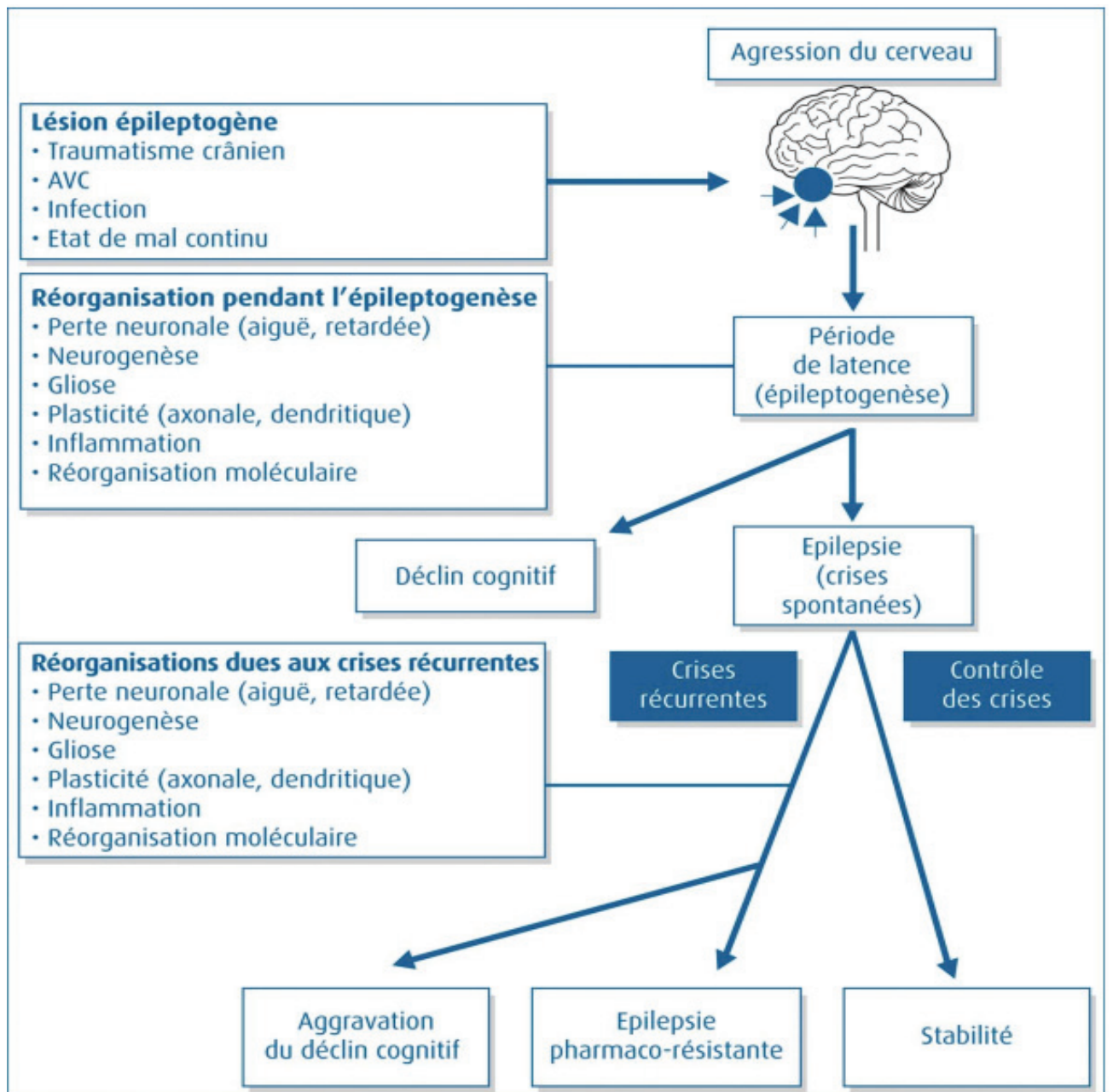


Figure 1: Représentation schématique de l'épileptogénèse à partir de données obtenues chez l'animal (10)

### *3.2. Excitabilité neuronale intrinsèque*

Les neurones communiquent entre eux par signaux électriques et chimiques. Ces signaux sont échangés grâce à des canaux potentiel-dépendants ou substance-dépendants. Le transfert d'information provoque un potentiel d'action, c'est-à-dire un changement transitoire du potentiel de membrane lors de la transmission rapide d'un message : on parle d'excitabilité intrinsèque du neurone. Ce dernier, décharge un potentiel d'action si le potentiel de membrane franchit une valeur seuil, correspondant à l'ouverture de protéines canaux sélectifs d'ions (sodiques, potassiques, calciques ou chloriques). Le potentiel d'action qui s'est propagé le long de l'axone arrive, in fine, à la synapse et permet le relargage de neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Dans l'épilepsie, ces canaux peuvent être anormaux à cause d'une mutation qui crée par exemple leur ouverture ou fermeture précoce. La dépolarisation accentuée du neurone induit une trop forte décharge du neurone avec un nombre répété de potentiels d'action à l'origine de la crise, synonyme d'hyperexcitabilité neuronale. (9)(10)

### *3.3. Excitabilité neuronale extrinsèque*

La fréquence importante des potentiels d'action produite par le neurone est directement corrélée à la quantité importante de substances chimiques libérées, appelées neurotransmetteurs. Ces neurotransmetteurs libérés dans la synapse vont se fixer sur les récepteurs ionotropiques pour activer ou inhiber le neurone. Deux systèmes existent : excitateur et inhibiteur. Le neurotransmetteur excitateur est le glutamate, il fait entrer le sodium et sortir le potassium pour exciter le neurone donc le dépolariser. Le neurotransmetteur inhibiteur est le GABA, il fait entrer le chlore pour hyperpolariser le neurone donc l'inhiber.

Dans le cas de l'épilepsie, nous comprenons aisément qu'un excès de glutamate est incriminé dans la transmission synaptique excitatrice. Ce dernier se fixe sur trois types de récepteurs ionotropiques : NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique) et Kaïnate provoquant une décharge excessive des

neurones. En outre, la maladie peut se manifester par une diminution de la transmission inhibitrice.

C'est ainsi que sont nés les mécanismes d'actions des médicaments antiépileptiques (AE) pour freiner les neurones épileptiques trop excitable, avec une action agoniste des récepteurs GABA ou bien une action antagoniste des récepteurs au glutamate.(10)

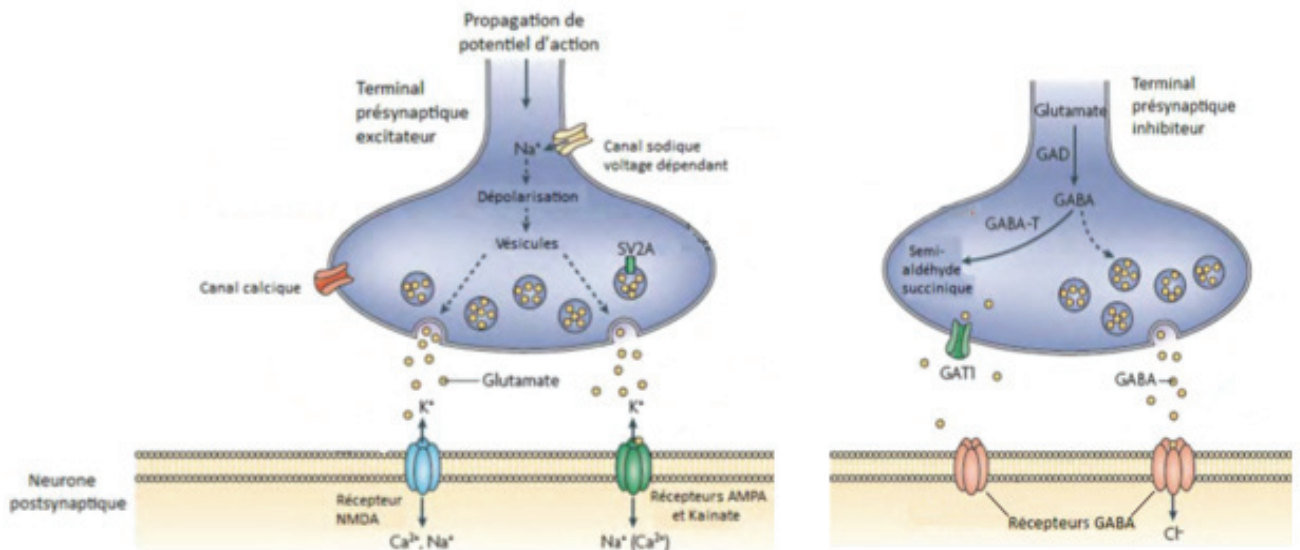


Figure 2: Schéma du système excitateur glutamatergique (gauche) et inhibiteur GABAergique (droite)(11)

### 3.4. Physiologie de la crise épileptique

La crise épileptique se caractérise par une dépolarisation paroxystique appelée *Paroxysmal Depolarisation Shift*, causée par plusieurs potentiels d'action qui durent entre 50 et 200 millisecondes. Autrement dit, elle est déclenchée lorsque des milliers de neurones du cortex cérébral provoquent des décharges simultanées et asynchrones de façon excessive et imprévisible. La propagation des décharges dans le réseau neuronal mettra en évidence des symptômes distincts et variables selon son origine cérébrale. Cliniquement, l'origine et la trajectoire de la décharge reste similaire chez un patient, d'où une manifestation de la crise le plus souvent de façon stéréotypée.(12)

### 3.5. Les autres hypothèses physiopathologiques de l'épilepsie

Comme indiqué plus haut, la rupture de la BHE n'est pas sans conséquence. Elle augmente en perméabilité et favorise l'angiogénèse pendant l'épileptogénèse. La perméabilité de la BHE participe à l'extension des réseaux épileptogènes. En outre, l'hyperactivité durant une crise prolongée augmente l'expression de molécules impliquées dans l'adhésion des leucocytes. Les leucocytes qui circulent librement dans les vaisseaux, sont alors captés par les protéines d'adhésion et traversent la BHE pour atteindre le tissu neuronal et ainsi développer une réaction inflammatoire. Une souffrance neuronale va se créer, libérant par les cellules la protéine HMGB1 (*High-Mobility-Group-box1*) qui se lie avec le récepteur TLR4 (Toll Like Receptor 4) situé sur la microglie, les neurones et les astrocytes. Les astrocytes et la microglie libèrent de la sorte des facteurs inflammatoires comme l'Interleukine 1- $\beta$ . (9) Récemment, d'autres mécanismes ont été rapportés comme l'accumulation de protéines neurodégénératives telles que les  $\beta$ -amyloïdes ou des modifications dans les cascades de signalisation intracellulaire. (6)

## 4. Classification des épilepsies selon la LICE

Créée en 1960, la classification des épilepsies a progressé à travers le temps afin de s'adapter aux évolutions des recherches médicales et scientifiques. C'est un processus dynamique qui s'adapte aux nouvelles avancées. La LICE a mis à jour en 2017 une classification des épilepsies afin d'améliorer notre compréhension des mécanismes sous-jacents. Elle participe au diagnostic du patient et facilite la communication entre les professionnels de santé partout dans le monde. Ses principaux objectifs sont de permettre la connaissance, les raisons et éventuellement le pronostic des crises. Cette classification se présente selon trois niveaux et intègre l'étiologie à chaque niveau ce qui n'était pas mentionné dans l'ancienne classification. En effet, l'étiologie s'avère essentielle dans la détermination du diagnostic car elle oriente les choix thérapeutiques. Elle informe aussi sur les comorbidités associées à la maladie, comme la déficience intellectuelle ou le *SUDEP*. D'ailleurs, cette classification de 2017 ajoute de nouvelles terminologies comme l'encéphalopathie développementale et épileptique (13).

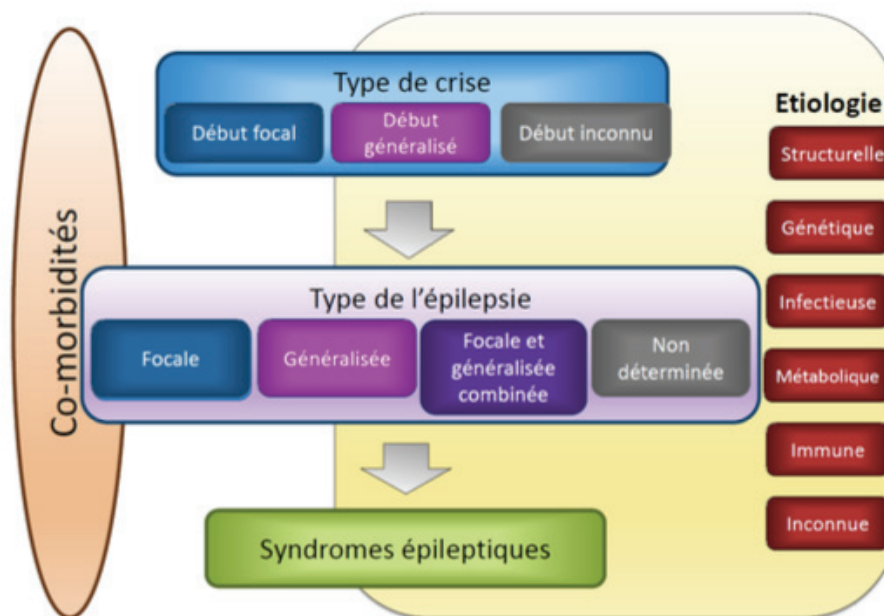


Figure 3: Démarche de la classification des crises selon la mise à jour en 2017 de la LICE (13)

#### 4.1. Premier niveau de la classification : déterminer le type de crise (14)

La première étape consiste à définir le type de crise par le médecin. Cela se traduit avant tout par la certitude que l'évènement subi par le patient soit effectivement un phénomène d'épilepsie et non un autre évènement paroxystique anormal, d'où l'importance d'établir un diagnostic différentiel en amont.

Auparavant les classifications étaient basées sur l'anatomie cérébrale pour être caractérisées par exemple de crise temporale, pariétale, frontale, diencéphalique. L'évolution des connaissances a permis de montrer que l'épilepsie est une maladie de réseau et non seulement un symptôme relatif à une localisation cérébrale. En 1981, Dreiffus et Penry ont évalué les enregistrements d'électro-encéphalogrammes de nombreux patients afin d'établir les distinctions suivantes : crise partielle, crise généralisée, crise partielle simple ou

complexe. Ces définitions sont encore largement utilisées, mais la terminologie de la LICE a permis leurs évolutions en 2017.

Tout d'abord, la crise épileptique avant d'être classifiée doit répondre à la définition citée plus haut. Ensuite vient la détermination claire de la classification des crises de façon opérationnelle clinique pour faciliter la communication entre professionnels de santé, mais également améliorer la compréhension des patients et leur entourage.

La crise est caractérisée de focale, généralisée, ou à départ inconnu. Nous parlons de mal épileptique ou de *status epilepticus* lorsque la crise persiste de 5 à 30 min avec perte de conscience. La forme la plus commune est convulsive alors que la non-convulsive est plus difficile à distinguer (15). Selon la LICE, le *status epilepticus* est « un état résultant soit de la défaillance des mécanismes responsables de la fin des crises, soit de l'initiation de mécanismes qui entraînent des crises anormalement prolongées. Il s'agit d'un état qui peut avoir des conséquences à long terme, notamment la mort neuronale, les lésions neuronales et l'altération des réseaux neuronaux, selon le type et la durée des crises ». (16)

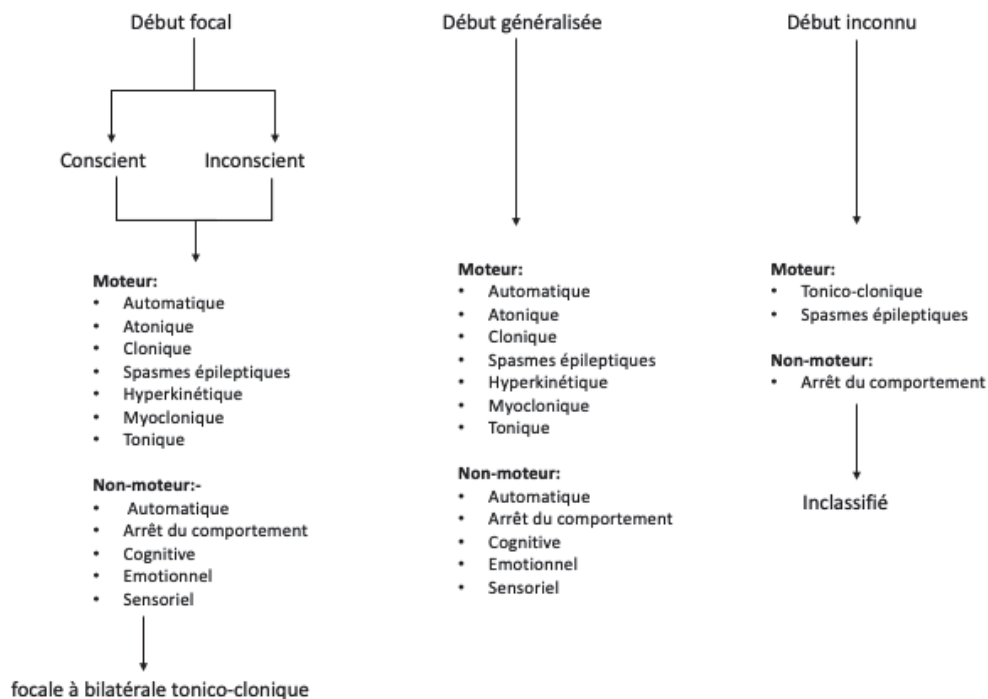


Figure 4: Classification des types de crises épileptiques selon la LICE (4)

#### 4.1.1. La crise focale (6)(14)

Elle représente le départ d'une hyperexcitabilité dans une zone clairement déterminée du cerveau. Lors de cette crise, le patient peut être soit dans un état de conscience ou d'inconscience, la crise peut être soit motrice ou non-motrice. Il est fortement recommandé au praticien d'ajouter des classificateurs supplémentaires pour détailler au mieux la crise. La classification « crise à début partiel avec généralisation secondaire » de 1981 a été modifiée en « crise focale à tonico-clonique bilatérale ». Ce nouveau terme reflète davantage la distinction d'une crise focale qui devient bilatérale et non une crise généralisée qui engage des réseaux bilatéraux dès le début.

De plus, déterminer si la crise focale est unique ou multiple (multifocale) est difficile pour les cliniciens. Une crise focale unique peut présenter toute une série de symptômes différents en raison de la propagation dans le réseau neuronal de l'hyperexcitabilité. De fait, on caractérise une crise selon le premier signe clinique observé.

La nouvelle terminologie de 2017 recommande fortement l'utilisation du terme « focale » et non « partielle ». Le terme « focale » est plus compréhensible en termes de localisation du début de la crise et sous-entend « provenant de réseaux limités à un hémisphère ».

Certaines manifestations cliniques typiquement retrouvées chez plusieurs patients ont été rattachées aux crises focales comme par exemple une impression de déjà vu, le claquement de lèvres ou le frottement de mains pendant une minute.

Quelques définitions des sous-classifications des crises focales les plus connues :(17)

- *Crise focale consciente* : selon la localisation du foyer, la manifestation clinique change (par exemple si le foyer est dans l'aire auditive cela entraîne une distorsion sonore ou des hallucinations auditives). On peut observer aussi des contractions musculaires, tiraillement de doigts dans un seul côté du corps.
- *Crise focale avec conscience altérée* : la personne présente un regard vide, des mouvements automatiques comme la mastication donnant l'impression d'être alcoolisé ou drogué.



#### 4.1.2. La crise généralisée

La crise généralisée fait opposition à la crise focale. Elle débute instantanément dans les deux hémisphères cérébraux. Elle est sous-classifiée en motrice ou non-motrice. Les manifestations cliniques peuvent être asymétriques rendant la distinction avec une crise focale parfois difficile. La perte de conscience n'est pas un classificateur des crises généralisées car la grande majorité des patients en crise généralisée perdent conscience. De même, la perte de conscience n'est pas synonyme d'absence. En effet, la crise d'absence se présente par une rupture de contact avec un arrêt de l'activité en cours, une fixité ou un plafonnement du regard pendant quelques secondes. L'absence est uniquement catégorisée de crise généralisée, ce qui n'implique pas l'existence de crise d'absence focale (14).

Quelques définitions des sous-classifications des crises généralisées les plus connues :(17)

- *Atonique* : cette crise se manifeste par l'effondrement soudain dû à une perte du tonus musculaire. La personne reprend connaissance assez rapidement.
- *Clonique* : cette crise dure en moyenne moins d'une minute avec des secousses musculaires rythmiques incontrôlables. Souvent elle débute par une raideur musculaire. Le sujet présente ensuite des difficultés à s'en remettre.
- *Myoclonique* : crise assez rare qui se manifeste par une contraction musculaire isolée ou de courte salve.
- *Tonique* : augmentation accrue du tonus musculaire, cette crise peut se présenter sous l'aspect de cri, d'évanouissement, d'une raideur de la mâchoire qui dure environ 30 secondes.
- *Tonico-clonique* (anciennement appelé grand mal) : la crise dure en moyenne 2 minutes avec l'enchaînement d'une première phase tonique puis clonique.
- Les crises peuvent être combinées avec plusieurs phases par exemple myoclonique-tonique-clonique ou myoclonique-atonique.



#### *4.2. Deuxième niveau de la classification : définir le type d'épilepsie*

Cette étape nécessite de répondre à la définition de l'épilepsie de 2014 et s'attache aux critères cliniques ainsi qu'à l'interprétation des décharges épileptiformes intercritiques enregistrées à l'électro-encéphalogramme (EEG). Un nouveau groupe apparaît en 2017 : « L'épilepsie généralisée et focale combinée » relative principalement au syndrome de Lennox-Gastaut ou de Dravet. Le terme d'épilepsie « inconnue », quant-à lui, est utilisé lorsque le patient est bien épileptique mais pour lequel nous ne disposons pas assez d'informations pour confirmer son épilepsie ou bien lorsque la clinique ne concorde pas avec les examens EEG. Elle est donc considérée inclassable temporairement.

#### *4.3. Troisième niveau de la classification : Trouver le syndrome épileptique*

Il est plus adapté d'évoquer « des » épilepsies lorsque nous décrivons cette maladie. En effet, cette maladie peut être causée par différents syndromes sous-jacents. Un syndrome est défini par « l'association constante et non-fortuite de caractéristiques cliniques et paracliniques telles que le type de crises, l'EEG et l'imagerie ». Le syndrome est souvent dépendant de l'âge, des facteurs favorisants et est associé à des comorbidités le caractérisant. La LICE s'est penché en 2019 sur l'élaboration d'une classification des syndromes épileptiques qui sera prochainement disponible se basant sur une amélioration d'une version de 2009.(13) (14)

Le terme « idiopathique » de l'épilepsie « idiopathique généralisée » est discuté. Nous tendons à la modification de ce mot car il signifie « qui n'a aucune étiologie connue ou soupçonnée autre qu'une prédisposition héréditaire possible », or « idios » en grec se traduit en « soi-même » ce qui implicitement se réfère à la génétique. Pour éviter de confondre ce terme avec un synonyme héréditaire, il est important de bien le distinguer du groupe « Epilepsie Génétique Généralisée ». Les épilepsies généralisées idiopathiques sont néanmoins conservées pour regrouper 4 types de syndromes : l'épilepsie d'absence de l'enfant, l'épilepsie d'absence de l'adolescent, l'épilepsie myoclonique juvénile et l'épilepsie avec crises toniques-cloniques généralisées isolées. Dans des cas particuliers, le

clinicien peut les caractériser également d'épilepsie génétique si une étiologie génétique est impliquée.

En outre, les termes « symptomatique » et « cryptogénique », encore couramment employés, sont de préférence substitués par « structurelle/métabolique » et « cause inconnue » respectivement.(14) (18)

Quelques exemples des syndromes les plus connus :

- *Syndrome de West* : Ce syndrome apparaît lors des premières années de vie des personnes atteintes, il apparaît au maximum entre 3 et 7 mois. Il se manifeste par des spasmes épileptiques, c'est-à-dire des contractures musculaires involontaires, capables de laisser des séquelles intellectuelles à l'enfant. L'incidence de ce syndrome est de 2,9 à 4,5/100 000 naissances vivantes. (19)
- *Syndrome de Jeavons* : Apparaissant durant l'enfance, ce syndrome présente un pic autour des 6 à 8 ans, principalement chez les filles. Le signe pathognomonique de ce syndrome est la myoclonie des paupières ressemblant à de brèves absences en raison d'une photosensibilité. Rarement, la crise évolue en convulsions tonico-cloniques généralisée.(20)
- *Syndrome de Dravet* : Egalement nommé « épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, EMSN », ce syndrome d'origine génétique apparaît avant l'âge d'un an sous forme de crises convulsives déclenchées souvent par la fièvre. La mutation du gène SCN1A sur le chromosome 2 est la signature de la maladie. Le canal sodium voltage-dépendant est altéré, conduisant à une mauvaise transmission de l'influx nerveux. (21)
- *Syndrome de Rasmussen* : Appelé aussi « encéphalite focale de Rasmussen », il s'agit d'une maladie inflammatoire dégénérative du système nerveux central. Cliniquement, il provoque des crises motrices partielles, sensorielles partielles ou tonico-cloniques qui se poursuivent par un état de mal épileptique.(22)

- *Syndrome de Lennox-Gastaut* : Ce syndrome repose sur une triade de symptômes typiques : (a) différentes crises épileptiques sous forme généralisée (absences atypiques, crises toniques, chutes atoniques ou mycloniques), (b) un EEG sous forme de pointes d'ondes lentes, diffuses intercritiques et des rythmes rapides durant le sommeil, (c) et un ralentissement du développement mental avec des troubles de la personnalité. Le syndrome représente 5 à 10 % des patients épileptiques et 1 à 2 % des enfants épileptiques. (23)
- *Syndrome de Doose ou Epilepsie-myoclonono-astatique* : Cette épilepsie généralisée polygénétique est assez rare, elle apparaît en moyenne entre 2 et 5 ans. Elle se manifeste deux fois plus chez les garçons que chez les filles. Tout d'abord, la maladie débute par des crises tonico-cloniques puis peu de temps après, elle se différencie en crises myoclonono-astatiques. Le patient chute en raison d'une perte brutale et totale du tonus musculaire. (24)

#### 4.4. Les étiologies et facteurs de risque (13)

Chez un patient épileptique, certains facteurs favorisent le déclenchement des crises. La littérature recense principalement : la privation de sommeil, le stress, l'utilisation d'écran prolongée, la fièvre, la prise d'alcool et le sevrage brutal d'alcool ou de drogue.

Un patient peut être sujet à plusieurs étiologies, donc leurs connaissances sont importantes pour le traiter au mieux.

##### 4.4.1. Etiologie structurelle

Confirmées par IRM morphologique, les anomalies structurelles déclenchant des crises peuvent provenir de différentes causes sous-jacentes d'origine génétiques, acquises ou les deux comme un Accident Vasculaire Cérébral, un traumatisme crânien ou une infection. Certaines crises sont typiquement associées à une anomalie structurelle comme les crises mésales du lobe temporal avec la sclérose hippocampique.

#### 4.4.2. *Etiologie génétique*

La mutation génétique peut être responsable de la maladie. L'étiologie génétique est relative à deux cas, des antécédents familiaux ou bien provenir d'une mutation *de novo*. Par exemple, « l'encéphalopathie développementales et épileptiques » est aussi à étiologie génétique. Nous la définissons comme « une situation où l'activité épileptique elle-même contribue à de graves déficiences cognitives et comportementales au-delà de ce que la pathologie sous-jacente seule pourrait provoquer ». La mutation génétique possède alors un impact sur les conséquences développementales du patient.

#### 4.4.3. *Etiologie infectieuse*

La cause infectieuse est la première cause des épilepsies dans le monde. Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), la tuberculose, la neurosysticercose ou par exemple la toxoplasmose cérébrale sont autant de pathologies infectieuses responsables d'épilepsie.

#### 4.4.4. *Etiologie métabolique*

La LICE rapporte qu'une majorité des étiologies métaboliques comme la porphyrie, l'urémie ou les amino-acidopathies peuvent se révéler être des causes génétiques. Mettre en évidence ces étiologies permet de traiter de façon appropriée le patient épileptique.

#### 4.4.5. *Etiologie immune*

Lorsque l'inflammation auto-immune du système nerveux central est démontrée, l'étiologie immune est évoquée. Le dosage des anticorps est d'une aide extrême pour montrer par exemple la présence d'auto-anticorps récepteur NMDA.

#### 4.4.6. *Etiologie inconnue*

Ces patients nécessitent des études plus approfondies pour déterminer la cause.

## 5. Le diagnostic

Le diagnostic de l'épilepsie se base sur plusieurs versants, tout d'abord la clinique du patient et son histoire. Les signes symptomatiques et tous les éléments qui ont participé au déclenchement de la crise sont pris en compte. Le diagnostic est posé par un médecin spécialiste, épiléptologue ou neurologue. Il conforte son hypothèse par l'association de plusieurs critères comme les antécédents familiaux, la combinaison des signes cliniques et surtout les examens tels que l'électro-encéphalogramme ou diverses imageries.

### *5.1. Le diagnostic différentiel*

Le médecin doit réussir à poser le diagnostic de l'épilepsie en étant certain d'avoir éliminé toutes les hypothèses d'anomalies paroxystiques autres que l'épilepsie. Parmi tous les diagnostics différentiels les plus courants à identifier sont la syncope convulsivante, la parasomnie ou tous mouvements anormaux (13). L'erreur de diagnostic face à une crise d'épilepsie est de l'ordre de 20 %, c'est pourquoi la connaissance des signes différentiels est essentielle.

#### *5.1.1. La syncope*

Elle se présente sous la forme d'une perte de conscience brutale due à une diminution de flux sanguin et d'apport en oxygène au cerveau. Elle provoque une crise anoxique, qui se manifeste par un raidissement avec ou sans mouvement tonico-clonique en lien avec la perte de contrôle cortical du tronc cérébral. Ce ne sont pas des décharges épileptiques mais la clinique peut l'imiter (25). Sheldon et al ont publié en 2002 une étude menée sur 671 patients qui permettait d'établir un score différenciant la syncope de l'épilepsie. Si le score est supérieur ou égal à 1, le diagnostic oriente en faveur d'une crise épileptique, si le score est inférieur à 1, cela oriente plutôt en faveur d'une syncope.(26)

Question	Points (si oui)
1/ Réveil avec morsure de langue après l'épisode	2
2/ Impression de déjà-vu avant l'épisode	1
3/ Stress émotionnel associé à la perte de conscience	1
4/ Version de la tête durant l'épisode	1
5/ Rupture de contact, posture inhabituelle, mouvements des membres, amnésie de l'épisode (oui pour une seule réponse positive)	1
6/ Confusion post épisode	1
7/ Sensations vertigineuses	-2
8/ Sueur avant l'épisode	-2
9/ Épisode lié à une station assise ou debout prolongée	-2

*Figure 5: Questions pour déterminer si la perte de conscience est due à une crise d'épilepsie ou une syncope selon Sheldon (26).*

### *5.1.2. Les troubles psychiatriques et du comportement.*

Plusieurs troubles psychiatriques ou du comportement sont facilement confondus avec l'épilepsie. Tout d'abord, l'épilepsie d'absence chez l'enfant est largement trompée par la rêverie éveillée, souvent observée chez les enfants autistes. Néanmoins, un enfant en crise d'absence ne peut pas être distrait alors qu'en cas de rêverie il peut être ramené rapidement à la raison par l'environnement qui l'entoure. D'autres signes, comme l'hallucination, des crises de panique, d'anxiété, des vertiges peuvent imiter une épilepsie (25). Tabatabaei et al ont montré que la majorité des patients âgés avec des crises d'épilepsies étaient initialement mal diagnostiqués, par exemple 41,8% étaient considérés comme atteints d'un trouble mental, 37,5% confus, 17,2% avec des troubles de la mémoire et 16,8% de syncope. (27)

### *5.1.3. Les troubles du sommeil*

Les terreurs nocturnes, l'excitation du sommeil, la parasomnie d'éveil ou l'éveil confusionnel sont généralement les troubles du sommeil les plus importants à différencier de l'épilepsie. La parasomnie par exemple est plus longue qu'une crise (en moyenne 10 minutes), et se manifeste par des événements variables alors que les crises épileptiques sont très stéréotypées. (25)

#### *5.1.4. Autres signes évocateurs*

Tous mouvements anormaux, migraines avec aura, ictus amnésique ou accidents ischémiques transitoires sont volontiers confondus avec l'épilepsie. Une anamnèse doit être menée auprès du patient pour écarter la piste de l'épilepsie.

## **6. Les traitements**

La stratégie thérapeutique des médicaments antiépileptiques (AE) dépend de plusieurs critères comme le syndrome, l'étiologie, le type d'épilepsie (focal, généralisé, mixte), l'âge, les comorbidités, l'envie de grossesse, le mode de vie de la personne (activité professionnelle, conduite automobile...). In fine, l'objectif est la diminution de la fréquence et de la gravité des crises. (6)(28)

### *6.1. Initiation du traitement*

La première question fondamentale est la justification de l'introduction d'un traitement médicamenteux. Son initiation est justifiée par la récurrence des crises, ainsi que par des anomalies paroxystiques visibles en EEG ou en imageries. Si ces critères ne sont pas présents, il n'est pas recommandé d'introduire une thérapie au risque de provoquer des effets secondaires iatrogènes. En effet, le risque de récurrence d'une crise avec traitement pendant un an est de 20 % alors que sans traitement le risque est de 25 %. Les traitements AE sont introduits progressivement par palier de 7 à 14 jours pour atteindre une posologie efficace et éviter les effets indésirables causés par des doses trop fortes. Un suivi régulier est préconisé afin de s'assurer de la bonne observance, de la tolérance et de l'efficacité du médicament.

La seconde question à évoquer est la molécule à choisir. En cas de forme généralisée présumée génétique, une molécule à large spectre est choisie comme la lamotrigine, le lévétiracetam, la dépakine ou l'éthosuximide. Dans le cas d'une épilepsie focale, le patient peut être traité par une molécule à spectre large ou étroit comme la carbamazépine, la lamotrigine ou le lévétiracetam en première intention.(28)

### *6.1.1. La personne âgée*

La personne âgée est particulièrement sujette à une polymédication donc à des interactions médicamenteuses. Un grand nombre d'AE sont des inducteurs enzymatiques, c'est-à-dire qu'ils boostent la dégradation d'autres médicaments ainsi que leur propre dégradation. Les principales molécules inductrices enzymatiques sont la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone. D'ailleurs, la mise en place du traitement est progressive pour stabiliser la concentration plasmatique et pour vérifier qu'il n'y a aucune fluctuation en raison de la prise d'autres traitements. (28)

### *6.1.2. Grossesse et contraception*

La femme en âge de procréer possède une palette d'AE assez réduite en raison du risque tératogène de certaines molécules. La lamotrigine (à moins de 300 mg/j) et le lévétiracetam actuellement ne démontrent pas de sur-risque malformatif par rapport à la population générale. L'acide valproïque, quant à lui, est à risque dose-dépendant (au-delà de 750 mg/j). La carbamazépine, la (fos)phénytoïne, le topiramate, le phénobarbital et la primidone, augmentent le risque malformatif sans relation dose-effet. En cas de grossesse, la molécule privilégiée est la lamotrigine. Elle est recommandée en première intention par la Haute Autorité de Santé. Dès qu'une grossesse est annoncée, il est essentiel d'assurer un équilibre avec la posologie minimale pour être le moins tératogène possible. Concernant la contraception orale, les molécules AE inductrices enzymatiques influencent les oestroprogestatifs en réduisant leur efficacité. Mais également les contraceptions orales sont elles-mêmes des inductrices enzymatiques diminuant l'efficacité des AE. De fait, il est conseillé d'opter pour une autre contraception, telle que le dispositif intra-utérin.(28)



Le comité scientifique de l'ANSM recommande la mise en place d'un carnet de suivi et pour les molécules à risque le renforcement de l'information par un document signé par la patiente (ou son représentant légal) appelé « document d'information » à chaque délivrance. Les professionnels de santé sont soumis à un renforcement des conditions de prescription/dispensation au regard du risque médicamenteux, ils doivent veiller à : (29)

- Aucun risque de grossesse avec le valproate
- Mettre en place une consultation annuelle obligatoire avec un spécialiste de l'épilepsie pour s'assurer que le médicament est encore nécessaire
- Informer sur les risques et s'assurer que tout projet de grossesse doit être discuté en amont
- Conditionner la délivrance en mentionnant sur l'ordonnance la date de signature du document d'information.

### *6.2.Mécanisme d'action des médicaments antiépileptiques*

Il existe sur le marché plus de 25 médicaments antiépileptiques (6) dont leurs mécanismes d'actions se partagent principalement en deux catégories :

- Diminuer l'activité excitatrice nerveuse en favorisant des neurotransmetteurs inhibiteurs et/ou en inhibant des neurotransmetteurs excitateurs en jouant sur les deux systèmes GABA-ergique inhibiteur ou glutamatergique excitateur. L'augmentation GABAergique se fait par les récepteurs GABA-A ou GABA-B, la réduction glutamatergique est réalisée à travers les récepteurs NMDA, AMPA ou rarement les récepteurs Kaïnate.
- Diminuer l'activité des canaux ioniques en modifiant les flux sodiques, potassiques, calciques, c'est-à-dire bloquer les canaux ioniques voltage-dépendants.
- Enfin, certaines molécules retardent le métabolisme des neurotransmetteurs par inhibition de l'activité enzymatique de l'anhydrase carbonique.

*Tableau 1 principales molécules classées en générations (30)*

Première génération		Deuxième génération		Troisième génération	
phénobarbital	1912	vigabatrin	1990	stiripentol	2001
phénytoïne	1938	gabapentine	1994	lévétiracetam	2003
primidone*	1953	felbamate	1995	prégabaline	2004
carbamazépine	1960	lamotrigine	1995	zonisamide	2005
ethosuximide	1962	clonazépam	1995	rufinamide	2007
diazépam	1963	tiagabine	1997	lacosamide	2008
valproate	1960	topiramate	1998	eslicarbazépine	2009
*Supprimé de la pharmacopée européenne		oxcarbazépine	2000	pérampanel	2012
				brivaracétam	2016

Chaque molécule possède une action principale et parfois elle s'accompagne d'autres mécanismes secondaires. La palette des médicaments AE est assez large, elle est divisée en trois générations. Communément, la première génération caractérise les médicaments AE datant d'avant les années 1990, la deuxième génération des médicaments AE de 1990 à 2000 et la troisième génération marque les nouveaux antiépileptiques depuis les années 2000. (30)

*Tableau 2: Mécanismes d'action des principales molécules en 2019 (11)(31)(32)*

Principaux sites d'action	Molécules	Cibles			
		Canal Na <sup>+</sup>	Canal Ca <sup>2+</sup>	Transmission GABAergique	Autres
	phénytoïne	●		○	
	carbamazépine	●			

Inhibition canaux Na <sup>+</sup>	eslicarbazépine	●			
	zonisamide	○	○		○ Anhydrase carbonique
	topiramate	●		○	○ Inhibition AMPA-R
	lamotrigine	●			○ Inhibition AMPA-R
	rufinamide	●			
	oxcarbazépine	●			
	lacosamide	●			
Augmentation de la Transmission GABAergique	phénobarbital			●	
	primidone			●	
	Acide valproïque	●	○	●	
	clonazépam			●	
	clobazam			●	
	diazépam			●	
	stiripentol			●	
	tiagabine			●	
	vigabatrine			●	
Canal Ca <sup>2+</sup>	ethosuximide		●		
	gabapentine		●	○	

	prégabaline		●		
Autres	lévétiracetam		○	○	○ Inhibition relargage de Ca <sup>2+</sup> intracellulaire ○ Inhibition canaux GLYCINergique ○ Fixation aux protéines SV2A
	felbamate		○	○	● Inhibition NMDA-R
	perampanel				● Inhibition AMPA-R

● Site d'action majeur, ○ Site d'action mineur, AMPA-R : alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisozazol-4-propionate : Récepteurs post-synaptiques Ionotropiques activés par le glutamate ; SV2A : protéines de vésicules synaptiques impliquées dans la fusion vésiculaire et l'excrétion de neurotransmetteurs.

### 6.3. Indications

Chaque médicament AE possède une autorisation de mise sur le marché pour une ou des indications particulières. Le non-respect de l'indication du traitement peut entraîner une aggravation des crises épileptiques. Les molécules sont administrées en monothérapie ou polythérapie et peuvent traiter plusieurs indications. Plusieurs auteurs rapportent que la combinaison la plus efficace est un médicament à mécanisme d'action unique plus un autre médicament à mécanismes d'actions multiples. Par exemple, privilégier tout d'abord un bloqueur des canaux sodiques voltage-dépendants puis une autre molécule à multiples

actions pour exercer un effet synergique. Il n'est pas recommandé d'effectuer une combinaison à trois molécules car ceci procure rarement une inhibition de l'épilepsie mais majore le risque d'effets indésirables et de toxicité. (6)(31)

Le rufinamide et le stiripentol ont reçu le grade de « traitement pour maladie orpheline » par l'Agence Européenne du Médicament, car ils répondent aux syndromes rares de Lennox-Gastaut et de Dravet respectivement.(33)

*Tableau 3: Indications des antiépileptiques. TC : Tonico-clonique, T-AC : Tonico-atonique, MC : Myoclonique, Abs : Absence. (30)(31)(32)(33)(34)*

Molécules	Crise focale	Crise généralisée				Spasme épileptique	Syndrome
		TC	TAT	MC	Abs		
Acide valproïque	+	+	+	+	+		
brivaracétam	+						
carbamazépine	+	(+)					
clobazam	+	+		+	+		
clonazépan	+	+	+	+	+	+	Lennox-Gastaut
diazépan	+	+					État de mal épileptique
eslicarbazépine	+	+					
ethosuximide				+	+		
felbamate				+			
gabapentine	+						
lacosamide	+						
lamotrigine	+	+	+	(+)			Lennox-Gastaut
lévétiracétam	+	+	(+)	+			

oxcarbazépine	+						
perampanel	+	(+)					
phénobarbital	+	+	+	+			
phenytoïne	+	+					
prégabaline	+	+					
primidone	+	+					
rufinamide	+						Lennox-Gastaut
stiripentol		+		+			Dravet
tiagabine	+						
topiramate	+	+	+	+	+	+	Lennox-Gastaut
vigabatrine	+					+	West
zonisamide	+						

#### 6.4. Effets indésirables

Les médicaments AE sont fréquemment associés à des effets indésirables. Le plus souvent, les symptômes neuropsychiatriques sont rapportés comme la fatigue, l'étourdissement, l'instabilité et l'irritabilité (6). 8 à 10 % des patients sont sujets à une dépression parfois une manie induit par les médicaments AE. On retrouve aussi les vertiges, les céphalées, les somnolences ou les troubles de la concentration. Certains AE provoquent des effets indésirables comme la diminution du QI (Quotient d'Intelligence), de l'agressivité et des troubles du comportement suite à la prise de lévétiracétam ou l'apparition d'autisme chez les enfants des femmes sous valproate (>1000 mg/jour) (31). Le tableau 4 recense les principaux effets indésirables des AE.

Tableau 4: liste tabulée des principaux effets indésirables des AE (30)(31)(33)(34)

<b>Molécules</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Ac. valproïque</b>	Tératogène, trouble hématologique, prise de poids, tremblements
<b>carbamazépine</b>	Leucopénie, œdème, prise de poids, hyponatrémie, ataxie, vertiges, somnolences, nausées, troubles de la vision.
<b>brivaracétam</b>	Somnolences, vertiges, dépression, anxiétés, insomnies.
<b>clobazam</b>	Somnolences, fatigue, vertiges, ataxies, troubles cognitifs.
<b>clonazépam</b>	Troubles cognitifs, sédation, dépression, irritabilité, altération de la concentration.
<b>diazépam</b>	Troubles cognitifs, céphalées, tremblements.
<b>eslicarbazépine</b>	Hyponatrémie, appétit diminué, insomnies, vertiges, nausées, diplopies.
<b>ethosuximide</b>	Troubles gastro-intestinaux, diminution de l'appétit, nausées, vomissements, rash cutanée.
<b>felbamate</b>	Troubles cognitifs, perte de poids, troubles gastro-intestinaux, insomnies, somnolences, anémies.
<b>gabapentine</b>	Infections virales, troubles du métabolisme, agressivités, somnolences, dépression, étourdissements, ataxies, troubles gastro-intestinaux.
<b>lacosamide</b>	Dépression, confusions, insomnies, vertiges, céphalées, diplopies, rash cutanée.
<b>lamotrigine</b>	Rash cutanée, céphalées, somnolences, vertiges, insomnies,
<b>lévétiracétam</b>	Rhinopharyngite, perte de poids, dépression, insomnies, anxiétés, somnolences, céphalées, fatigue.
<b>oxcarbazépine</b>	Somnolences, céphalées, vertiges, fatigue, ataxies, trouble de l'attention, dépression, diplopies, troubles gastro-intestinaux, rash cutanée.
<b>perampanel</b>	Vertiges, somnolences, perte ou augmentation d'appétit, diplopies.
<b>phénobarbital</b>	Somnolences, troubles cognitifs, agressivité, rash cutanée, rétraction de l'aponévrose palmaire.
<b>phénytoïne</b>	Rash cutanée, hyperplasie gingivale, hypersensibilité.
<b>prégabaline</b>	Nasopharyngite, augmentation de l'appétit, confusions, irritabilités, insomnies, étourdissements, somnolences, céphalées, ataxies, diplopies, troubles gastro-intestinaux, crampes musculaire, fatigue.

<b>primidone</b>	Somnolences, vertiges, ataxies, vomissements, rash cutanée.
<b>rufinamide</b>	Rhinopharyngite, pneumonie, somnolences, céphalées, vertiges, rash cutanée, fatigue.
<b>stiripentol</b>	Anorexie, perte de poids, agressivités, irritabilités, somnolences, ataxies, troubles gastro-intestinaux.
<b>tiagabine</b>	Dépression, vertiges, tremblements, somnolences, nausées, fatigue.
<b>topiramate</b>	Somnolences, troubles cognitifs, fatigue, perte de poids.
<b>vigabatrine</b>	Agressivités, dépression, céphalées, étourdissements, diplopies, troubles gastro-intestinaux, fatigue, prise de poids.
<b>zonisamide</b>	Somnolences, vertiges, anorexie, irritabilités, dépression, ataxies, diplopies.

## 6.5. Interactions médicamenteuses

### 6.5.1. Interactions pharmacodynamiques

Une interaction pharmacodynamique est intéressante lorsque l'efficacité est additive et en l'absence de toxicité, on parle de synergie. Par exemple, l'association lamotrigine + acide valproïque semble procurer une meilleure efficacité que l'acide valproïque seul. Plusieurs essais cliniques ont été menés pour trouver les combinaisons synergiques. L'efficacité est augmentée en cas d'association tiagabine + vigabatrine ; vigabatrine + lamotrigine ; lamotrigine + topiramate ; lamotrigine + gabapentine.

Les interactions pharmacodynamiques sont difficiles à analyser et à quantifier contrairement aux interactions pharmacocinétiques. (35)

### 6.5.2. Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques peuvent apparaître lors de n'importe quelles étapes : absorption, distribution, métabolisation et excrétion. L'interaction pharmacocinétique la



plus significative est lors de la métabolisation, notamment l'inhibition ou l'induction du système enzymatique hépatique du Cytochrome P450 (CYP450).

#### *6.5.2.1. Interactions entraînant une diminution de la concentration sérique du médicament AE ou autre traitement*

L'induction enzymatique implique une production croissante d'enzymes (CYP450), ce qui induit une élimination accrue des médicaments métabolisés par ces enzymes. Les principaux inducteurs enzymatiques sont la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone. Ils stimulent le métabolisme hépatique et réduisent la concentration sérique de la plupart des autres médicaments AE administrés en même temps. Par exemple, la clairance du perampanel est multipliée par 2 ou 3 lorsqu'il est co-administré avec la carbamazépine.

Au-delà des AE, d'autres molécules métabolisées par les enzymes sont altérées par l'induction enzymatique. Les oestroprogestatifs voient leur élimination accélérée sous l'effet des inducteurs enzymatiques donc leur efficacité diminuée, tout comme les anti-vitamines K, les inhibiteurs calciques, la ciclosporine, le tacrolimus, la simvastatine, ou le tramadol (36) (37). Ces inductions sont à prendre en compte pour adapter au mieux la posologie des médicaments et en cas d'arrêt ou de switch, la dose doit être ajustée de façon appropriée.(28) (36)

#### *6.5.2.2. Interactions entraînant une augmentation de la concentration sérique du médicament AE ou autre traitement*

L'inhibition enzymatique est le résultat d'une compétition pour la même enzyme métabolique du foie. Les inhibiteurs enzymatiques potentialisent l'effet des médicaments métabolisés normalement par le cytochrome, c'est pourquoi la concentration plasmatique de l'AE est augmentée nécessitant une réduction de la dose. Le principal AE inhibiteur enzymatique du CYP450 est l'acide valproïque. L'exemple le plus frappant est l'augmentation de 2 à 3 fois la demi-vie de la lamotrigine lorsqu'elle est associée à l'acide valproïque. Donc pour minimiser le risque d'éruption cutanée, l'un des principaux effets

secondaires de la lamotrigine, il est fortement recommandé de débiter à dose très faible et d'augmenter progressivement la dose chez les patients co-médiés avec l'acide valproïque.

L'acide valproïque augmente la concentration sérique de certaines molécules comme la zidovudine, le lopinavir, le lorazépam, la paroxétine ou l'amitryptiline. D'autres AE comme le felbamate et le stiripentol sont des inhibiteurs enzymatiques de plusieurs sous-unités du CYP450, il faut dans ce cas aussi ajuster les traitements concomitants comme les anticoagulants (35) (36).

L'association de deux AE peut mener à des interactions cliniquement significatives, c'est-à-dire qu'elle affecte directement le suivi clinique du patient.

### *6.6. Suivi thérapeutique*

Le monitoring thérapeutique n'est pas indiqué en routine. La méta-analyse menée par Tomson et al a démontré qu'aucune donnée tangible prouve la nécessité de mesurer systématiquement les concentrations sériques du médicament AE en monothérapie afin d'atteindre les plages cibles prédéfinies (38). De plus, la HAS confirme que les dosages sanguins des médicaments AE doivent être effectués uniquement sur point d'appel clinique. Néanmoins, la surveillance des effets indésirables biologiques doit être adaptée selon le médicament AE et le terrain du patient (39). La lamotrigine, le lévétiracetam, le topiramate et le valproate de sodium sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, c'est-à-dire que les concentrations toxiques sont proches des concentrations efficaces. Pour ces molécules, tout changement au cours du traitement doit être fait avec précaution, qu'il s'agisse du changement d'un princeps vers un autre, du princeps vers un générique ou d'une spécialité générique vers une autre. Dans ces cas, un suivi thérapeutique peut être mis en place lors de la substitution. (40)

**PARTIE 2 : LA PHARMACO-RESISTANCE  
EPILEPTIQUE ET L'UTILISATION DES  
DIFFERENTES IMAGERIES**

## 1. Définition de l'épilepsie pharmaco-résistante

A l'inverse de « pharmaco-sensible », le terme « pharmaco-résistant » fut longtemps difficile à définir par la communauté médicale et scientifique. De ce fait, la LICE constitue en 2010 un groupe de travail pluridisciplinaire constitué d'épidémiologistes, d'épileptologues, de neurochirurgiens et cliniciens en pharmacologie pour définir de façon consensuelle « l'épilepsie pharmaco-résistante ». Ces experts de la maladie ont délibéré sur la définition suivante : « **échec d'un traitement adéquat malgré l'utilisation de deux thérapies antiépileptiques (en monothérapie ou en combinaison) à mettre fin aux crises épileptiques** ».

Le consensus des spécialistes a pour but de permettre à tous types de professionnels de santé de reconnaître une épilepsie réfractaire ; aussi bien les médecins généralistes que les neurologues. Pour cela, la définition est établie selon deux étapes : dans un premier temps catégoriser les résultats de la thérapie puis dans un second temps définir la pharmaco-résistance du patient. (41)

### *1.1. Première étape : Catégoriser les résultats d'une intervention thérapeutique*

La première étape consiste à catégoriser les résultats selon deux critères cliniquement pertinents : « le contrôle des crises » et « l'occurrence des effets indésirables ». Cette étape répond à un schéma établi par la LICE.

Les catégories du « contrôle des crises » incluent : « cat.1 : absence des crises », « cat.2 : échec du traitement » et « cat.3 : indéterminé ». Ces catégories sont sous-divisées selon « l'occurrence des effets » en « A : Non », « B : Oui » et « C : Indéterminé » (tableau 6 ci-dessous). (41)

*Tableau 5: catégorisation des résultats de la thérapie pour définir l'épilepsie pharmaco-résistante (41)*

<b>Contrôle des crises</b>	<b>Occurrences des effets indésirables</b>	<b>Résultats des catégories</b>
Cat. 1 : Absence des crises	A : Non	1A
	B : Oui	1B
	C : Indéterminé	1C
Cat 2 : Échec du traitement	A : Non	2A
	B : Oui	2B
	C : Indéterminé	2C
Cat 3 : Indéterminé	A : Non	3A
	B : Oui	3B
	C : Indéterminé	3C

Évidemment, pour catégoriser le patient, il faut en amont mettre en place une thérapie médicamenteuse, appelée aussi intervention thérapeutique, de façon appropriée et adaptée. Cela repose sur la mise en place d'une thérapie à long terme répondant à l'indication de la maladie, à la bonne posologie et à un bon dosage.

L'« absence de crise » en catégorie 1 est obtenue lorsque le patient ne présente aucun épisode épileptique ou d'aura depuis plus de 12 mois. Si les crises sont sporadiques la « règle des trois » permet de calculer à partir de quelle période le patient a une réelle diminution des effets de la maladie sous traitement. Pour déterminer une absence de crise durable sous traitement, la période sans crise doit représenter au moins trois fois la période entre deux crises avant de débiter le traitement. Par exemple, nous considérons qu'un patient qui avait un intervalle maximal entre deux crises de 6 mois avant intervention thérapeutique, doit présenter une durée d'au moins 18 mois sans crise sous antiépileptiques pour juger avec certitude à 95% d'une diminution des fréquences d'apparitions des effets. La LICE recommande donc la « règle des trois » comme indicateur positif du traitement. (41)

La catégorie 2 : « échec du traitement » est défini par la récurrence de crise malgré une thérapie adaptée.

La catégorie 3 « indéterminé » représente les patients respectant la « règle des trois » mais dans une période inférieure à 12 mois.

Cette première étape permet de poser les bases pour définir clairement la résistance pharmacologique.

### *1.2. Deuxième étape : Définition de la pharmaco-résistance épileptique du patient*

Les auteurs de nombreux articles relèvent qu'un patient ayant déjà échoué à deux thérapies antiépileptiques appropriées et adaptées a très peu de probabilité d'être soigné avec un troisième traitement (41) (42). Néanmoins, cette catégorisation n'est valable qu'au moment de l'évaluation et n'indique pas une éventuelle amélioration de la maladie.

Suite à la première étape, le patient est défini « pharmaco-sensible » s'il répond à au moins deux thérapies en moins d'un an et il est « pharmaco-résistant » s'il ne répond à aucun traitement pendant plus d'un an ou trois fois l'intervalle le plus long entre deux crises. Enfin il est dit « indéfini » s'il est en catégorie 3 ou si les thérapies choisies sont inappropriées.

Ainsi, reconnaître clairement la pharmaco-résistance du patient est nécessaire pour envisager un traitement chirurgical de l'épilepsie focale (41)(43). Outre la constatation des crises répétitives, cette définition permet d'écarter toute « pseudo-épilepsie » relative à (44) :

- Des pseudo-crisés d'origine psychogène ou cardiaque.
- Une thérapie incorrecte en raison de mauvais choix posologiques, mauvais choix de médicaments et interactions médicamenteuses.
- Une inobservance du patient.
- Une mauvaise hygiène de vie (manque de sommeil, alcool).

## 2. Épidémiologie de la pharmaco-résistance

La détermination d'une épidémiologie précise de la pharmaco-résistance (PR) épileptique s'avère compliquée en raison de biais importants. D'une part, tous les auteurs n'appliquent pas la définition de la LICE. D'autre part, la non-documentation systématique des crises sous traitements biaise les chiffres. Enfin, les données sont obtenues sur des populations hétérogènes en termes d'âge, de conditions socio-démographiques et d'étiologies.

En France, 20 à 30 % des épileptiques sont résistants aux traitements, chiffre bien inférieur à la moyenne mondiale de 30 à 40%. (45)

### *2.1. Incidence, prévalence et mortalité*

Selon une méta-analyse comprenant 13 080 patients répartis dans tout le globe, 3941 patients étaient diagnostiqués PR avec une prévalence évaluée à 0,30 % et une incidence à 0,15 % (45).

En France, on comptabilise près de 60 000 à 80 000 patients pharmaco-résistants sur 300 000 à 400 000 cas d'épilepsie (44), soit environ une prévalence moyenne de 0,20 % des patients épileptiques (précisément 0,28% en épilepsie partielle et 0,18% en épilepsie généralisée)(45). On constate, in fine, que 4500 à 12 000 patients en France nécessitent une exploration pré-chirurgicale avec une incidence de 450 patients annuels ayant recours à la chirurgie (44).

La littérature rapporte que seuls 10 % des patients PR se rétablissent suite à une seconde thérapie et moins de 4% après une troisième thérapie (46) (42). Le taux de mortalité des patients épileptiques partiels PR est 2 à 10 fois supérieur à celui de la population générale. C'est pourquoi les traiter de façon appropriée ou entreprendre un acte chirurgical doit être réfléchi précocement.(44) D'ailleurs, le risque de mort soudaine inattendue (SUDEP) en rapport avec un arrêt cardiaque lors d'une crise est de 3 chez les PR et 1,2 chez les épileptiques non PR.(7)

### 3. Les facteurs prédictibles d'une épilepsie pharmaco-résistante (EPR)

Combattre au plus tôt la maladie permet de limiter les risques de mortalité suite à une crise en lieu ou moment inopportun. On propose désormais de déceler la PR par anticipation et ne pas attendre d'observer l'évolution de la maladie sous une thérapie. Plusieurs possibilités s'offrent afin de prédire cela : l'analyse génomique, les techniques de neuroimagerie, l'analyse des données épidémiologiques et la classification syndromique.

De ce fait, de nombreuses études ont permis de démontrer les facteurs prédictibles d'une EPR. En effet, la déclaration de la maladie chez les moins de 12 ans est annonciatrice d'un fort taux de PR (80 % de PR versus 24 % d'épileptiques non-PR). Les enfants épileptiques ont une évolution de la maladie plus longue et sont sujets à tester plusieurs thérapies avant de trouver celle qui sera efficace. L'épilepsie est plus fréquente chez les patients présentant un retard de développement que dans la population générale, et cela de façon significative. De plus, les syndromes mentaux comme le syndrome Lennox-Gastaut sont typiquement associés à une EPR. Nous prédisons aussi un patient PR via certaines manifestations cliniques comme les pertes de conscience ou l'apparition de différents types de crises plusieurs fois par mois (47) (43).

A contrario, nous relevons des facteurs protecteurs de PR comme une bonne réponse au premier traitement antiépileptique, des antécédents de convulsions fébriles, une épilepsie idiopathique ou une étiologie inconnue. (47)

### 4. Causes potentielles de la pharmaco-résistance.

Les mécanismes de pharmaco-résistance sont multiples en raison de nombreuses causes sous-jacentes responsables de la non-efficacité thérapeutique.



#### 4.1. Les transporteurs surexprimés

Étant donné la persistance de la maladie malgré l'essai de multiples médicaments AE, une résistance à la cible paraît être un phénomène possible mais peu probable. De ce fait, une des premières hypothèses soulevées par les scientifiques est la présence excessive de transporteurs de drogues, dont la famille de protéines à ATP Binding Cassette (ABC).

Les transporteurs ABC sont des protéines transmembranaires composées de quatre domaines : deux cassettes hydrophiles de liaison à l'ATP et deux domaines hydrophobes qui permettent la fixation des substances. Le fonctionnement de ces transporteurs est unidirectionnel grâce à l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP. Ceci permet d'éliminer les substances (substrats de drogue, ions, stéroïdes...) par un système d'efflux, c'est-à-dire de relargage en dehors de la cellule (48).

Les transporteurs ABC sont divisés en 7 sous-familles (ABCA, ABCB, ABCC, ABCD, ABCE, ABCF, et ABCG). La famille ABCB1 contient la protéine responsable de nombreuses résistances médicamenteuses : la P-glycoprotéine (P-gp). Elle est classifiée également de *Multi-Drug-Resistant* obtenu par le gène MDR1. (48)

La P-gp est principalement située dans le tube digestif, le foie et les reins, organes ayant pour rôle principalement et respectivement l'absorption, la métabolisation et l'excrétion. Nous retrouvons ces transporteurs aussi au niveau des barrières protectrices comme la BHE. Au sein des cellules endothéliales capillaires du cerveau, les P-gp s'expriment à niveau basal physiologiquement. Elles éliminent les xénobiotiques de l'espace intracellulaire vers la lumière capillaire pour empêcher leur accumulation dans le cerveau. Dans ce cas, la PR est relative à une augmentation du nombre de transporteurs d'efflux Pgp, ce qui minimise la concentration de médicament atteignant la zone épileptique. (48)

Dombrowski et al ont isolé des cellules endothéliales capillaires du lobe temporal suite à une résection chirurgicale de patients atteints d'épilepsie PR (EPR). Une étude de biologie moléculaire a été menée sur ces échantillons par l'hybridation d'une sonde à ADNc MDR1 (ABCB1) pour mesurer l'expression du gène MDR1. Les auteurs ont démontré que

l'expression de MDR1 dans les cellules endothéliales vasculaires du lobe temporal des patients PR était plus élevée que celle du groupe témoin. (49)

Des travaux plus récents ont d'ailleurs réussi à révéler qu'outre l'augmentation du nombre de transporteurs ABC, la localisation de ces derniers augmentait après la crise. Pour rappel, la localisation physiologique de la P-gp est sur les cellules endothéliales capillaires, mais aussi sur les astrocytes autour des capillaires. L'analyse immunohistologique des tissus cérébraux post-résection chez le rat met en évidence la présence non physiologique de P-gp sur les astrocytes parenchymateux et sur les neurones après une crise épileptique, en plus de leur position habituelle. De même, une autre protéine codée par la famille ABC (sous-famille ABCC), nommée MRP1 (*Multi Resistance-associated Protein*), a été retrouvée au niveau des neurones et astrocytes de façon anormale dans des échantillons de patients PR. Il faut noter que la surexpression de ces protéines n'est pas seulement limitée au cerveau. La PR peut s'expliquer aussi en raison d'un manque d'absorption digestive des AE causé par la surexpression de la P-gp intestinale.(48)

#### *4.2. Cause génétique*

Génétiquement, deux points de vue peuvent être envisagés. D'une part, un trop-plein de transcription du gène MDR puis un excès de traduction de l'ARNm en protéine P-gp ou bien, d'autre part, une mutation du gène.

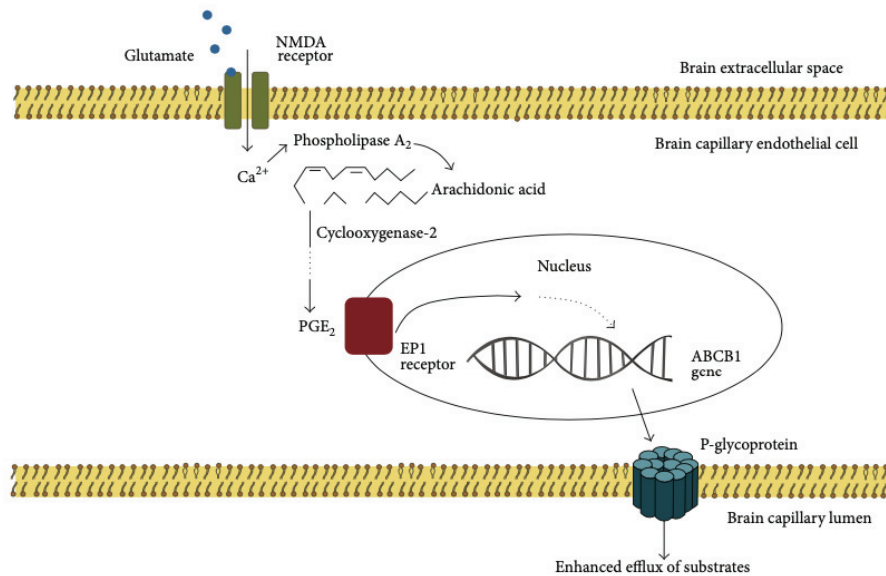


Figure 6: Production des transporteurs P-gp par l'excès de glutamate causé par les crises épileptiques (48)

Les explications sous-jacentes à cette PR restent encore assez floues pour les chercheurs. L'excès de glutamate s'avère responsable des crises épileptiques, il s'engage en excès dans une cascade cellulaire. L'acide glutamique se fixe sur les récepteurs NMDA ce qui produit in fine la Cox2, qui entraîne alors la liaison de la prostaglandine E2 à son récepteur pour déclencher la transcription du gène ABCB1 puis la traduction en protéine P-gp (voir figure 6).

D'ailleurs la mutation du gène ABCB1-C3435T est associée à une PR aux AE. Il s'agit d'un SNP (*Single-Nucleotidique-Polymorphism*), c'est une variation allélique dont les individus sont soit porteurs homozygotes de l'allèle C (CC), de l'allèle T (TT), ou hétérozygote (CT). Certains auteurs comme Siddiqui et al. (50) tendent à démontrer que les allèles CC sont plus à risque de PR, alors que la méta-analyse menée par Chouchi et al (51) avancent que ce sont les allèles TT les plus responsables de la PR. Cette notion est controversée. (48) (51)(52)

### 4.3. Cause immunologique

Le rôle du système immunitaire dans le développement des crises épileptiques a été confirmé dans des études humaines et animales. La « neuro-inflammation » est définie comme une réponse inflammatoire retrouvée au niveau des microglies, des astrocytes et des neurones. Suite à l'étude tissulaire cérébrale post-résection de patients PR sans étiologie auto-immune, des cellules immunitaires, mais également des médiateurs de l'inflammation comme les cytokines, les chimiokines ou les prostaglandines ont été retrouvés. (53)

Les cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF- $\alpha$ , jouent un rôle considérable dans la liaison de l'acide glutamique au récepteur NMDA, ce qui a pour conséquence de provoquer davantage de crises épileptiques. L'activateur transcriptionnel NF- $\kappa$ B est aussi un acteur de la régulation de l'inflammation. En effet, l'inflammation provoquée par la crise appelle de nombreux acteurs dont NF- $\kappa$ B, qui joue d'autant plus son rôle de facteur de transcription du gène MDR1. L'expression de P-gp est aussi augmentée (48).

Certains patients présentent des auto-anticorps contre des canaux ioniques d'excitation et d'inhibition neuronaux, dont le potassium, le calcium ou les récepteurs GABA<sub>B</sub>. (42)

Ces découvertes encouragent les chercheurs à développer de nouveaux traitements anti-inflammatoires prodiguant un effet neuro-protecteur. L'immunothérapie se révélerait comme un moyen de libérer potentiellement les patients PR.

## 5. Conduite à tenir lors de l'échec de la thérapie médicamenteuse

Comme l'a défini la LICE, la PR implique de façon indéniable la nécessité d'évaluer au moins deux thérapies seules ou en combinaison. Un comité scientifique d'experts a mis à jour le 19 novembre 2019 les recommandations de prise en charge de l'épilepsie chez l'adulte.

En cas d'épilepsie généralisée, le valproate de sodium ou la lamotrigine sont prescrits en première intention. La règle est l'instauration à doses croissantes par paliers de 7 à 15 jours jusqu'à atteindre la dose minimale tolérée. Suite à l'échec, il est demandé d'effectuer une substitution de la monothérapie par relai. Si le patient est toujours non-répondeur, un suivi plus complet doit être mise en place avec le commencement d'une bithérapie à deux mécanismes d'actions différents : valproate de sodium + lamotrigine par exemple. L'échec de la bithérapie amène à discuter d'un bilan pré chirurgical. (54)

La logique est la même pour une épilepsie partielle. Le comité recommande en première ligne le valproate de sodium ou la lamotrigine ou carbamazépine ou oxcarbazépine ou gabapentine ou lévétiracétam ou zonisamide. Concernant l'association, le topiramate, lévétiracétam, tiagabine, vigabatrine, zonisamide, prégabaline, lacosamide et eslicarbazépine peuvent être associés aux molécules de première intention. Le pérampanel, quant à lui, sera prescrit en cas d'échec ou intolérance d'autres associations. Dans le syndrome de Lennox-Gastaut, le rufinamide est uniquement indiqué en association. (54)

Globalement, il est recommandé (43):

- d'éviter les AE avec des profils de toxicité similaires
- d'évaluer la balance bénéfico-risque de l'association (effets indésirables ou amélioration)
- de toujours personnaliser le traitement selon l'épilepsie du patient.

## 6. Impact psycho-social et comorbidités psychiatriques associés à l'EPR

Les patients PR sont sujets à une qualité de vie amoindrie en raison des crises qui impactent leur état physique, psychologique et la stigmatisation qu'ils vivent. En 2011, une étude a montré que l'épilepsie chronique réfractaire était un fardeau plus important chez les femmes que le cancer du sein ; et chez les hommes, ce fardeau était quatre fois plus important que le cancer de la prostate. Ceci a été calculé selon l'indicateur DALYs (*Disability-Adjusted Life*

*Years* en anglais ou « années de vie ajustées sur l'incapacité ») qui indique le nombre d'années de vie perdues. (55)

La littérature est unanime sur la relation causale entre épilepsie réfractaire et apparition de déficits cognitifs, sous-performance professionnelle et scolaire, ainsi qu'une incapacité à remplir des actes sociaux (55). La Haute Autorité de Santé rapporte que 50 à 60 % ont des troubles de l'humeur, 10 à 20 % des troubles anxieux et 5 à 10 % des psychoses (44). Les patients PR sont pour un cas sur deux dépressifs et avouent avoir des comportements ou idées suicidaires (54). Les effets sont majorés en raison des polythérapies qui induisent une lenteur ou seulement la décompensation même de la maladie. La prise en charge des patients est donc globale et surtout multidisciplinaire, d'où un accompagnement spécifique médico-social.

## 7. Revue des diagnostics utiles à la détermination des foyers épileptogènes

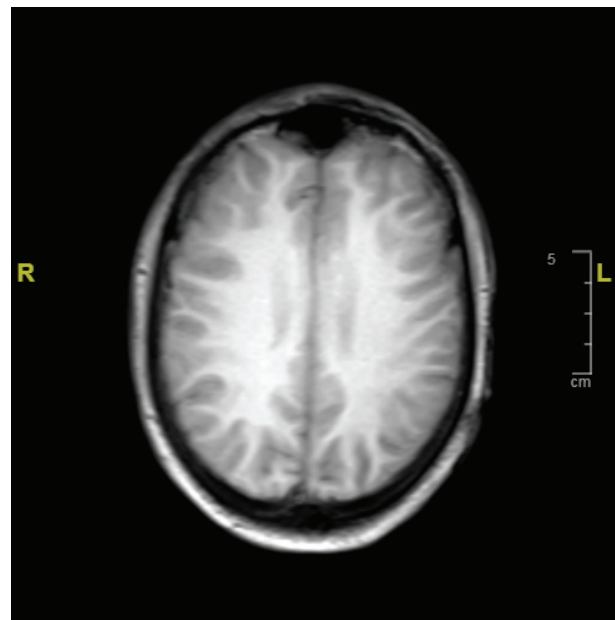
### *7.1.L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)*

L'IRM anatomique est un phénomène de résonance magnétique découvert par Bloch et Purcell en 1946. Cette méthode repose sur les noyaux des atomes d'hydrogène assimilés à des petits aimants avec un moment magnétique nucléaire, nommé spin. Lorsque ces atomes sont plongés dans un champ magnétique, ils s'orientent tous dans la même direction du champ imposé. Ensuite, les atomes sont mis en résonances par l'excitation d'un champ magnétique. Leur retour à l'équilibre induit un courant électrique enregistré puis amplifié. Tous les tissus n'ont pas la même quantité d'atomes d'hydrogène d'où les différences d'énergie restituées donc analysées : plus le signal est intense, plus il est blanc à l'imagerie.

Concernant l'épilepsie, une IRM est préconisée en première intention pour tous les patients. Les sujets récalcitrants aux traitements bénéficieront d'une nouvelle IRM. En effet, elle est privilégiée pour trois indications : poser le diagnostic étiologique ou différentiel, déterminer le contrôle de suivi pour un trouble connu et troisièmement dans le cas d'un bilan

préchirurgical. L'IRM est capable de montrer une « lésion épileptogène » définie comme une anomalie responsable des crises. Toutefois, toutes les lésions détectées ne sont pas forcément responsables des crises et, a contrario, les crises ne proviennent pas nécessairement de lésions épileptiques visibles. L'IRM permet ainsi de mettre en évidence des signes pathognomoniques et d'établir un diagnostic valide. (56)

En outre, une façon de déterminer les changements de flux sanguin in vivo est l'outil d'IRM fonctionnelle (IRMf). En effet, cet examen qui utilise le même appareillage que l'IRM conventionnelle (ou anatomique) décrite ci-dessus, détecte les changements du signal de résonance magnétique dépendante de l'oxygénation (appelé aussi signal *BOLD* : *Blood Oxygen Level-Dependent*) en corrélation directe avec les modifications transitoires de l'activité neuronale. Les changements électriques et métaboliques du cerveau apportent une augmentation du volume local cérébral et du débit sanguin. L'IRMf détecte la concentration en désoxyhémoglobine (hémoglobine débarrassée de son oxygène) car les électrons libérés de la désoxyhémoglobine ont un pouvoir magnétique qui modifie le champ magnétique local par rapport à l'oxyhémoglobine. Néanmoins, le signal BOLD nécessite une modélisation mathématique pour être interprété et une superposition à l'IRM anatomique. (57)



*Figure 7: IRM d'un patient épileptique PR gaucher ne montrant aucune malformation morphologique (source : Easily HCL du GHE Lyon)*

*La figure ci-dessus ne montre pas de lésions focales et une dominance de l'hémisphère cérébral droit pour le langage.*



## 7.2.L'exploration électro-clinique

### 7.2.1. Électro-encéphalographie (EEG) non- invasive

L'EEG enregistre les ondes électriques transmises par les connections avec les neurones dans les diverses régions du cerveau, on parle de connectivité cérébrale représenté sous forme de tracé en fonction du temps. L'EEG est un outil clé dans le diagnostic de l'épilepsie. Il permet de classifier le syndrome épileptique mais également d'envisager une chirurgie grâce à la mise en évidence de la zone épileptogène.

#### 7.2.1.1. Principe de l'exploration

L'exploration par EEG se base sur le principe de l'excitation neuronale et la transmission des ions aux jonctions synaptiques des neurones. Ces ions sont à l'origine des potentiels électriques post-synaptiques. Le cerveau est composé de plusieurs milliards de neurones disposés en six couches, la majorité de l'activité EEG relevée provient des neurones pyramidaux des couches III, V et VI.

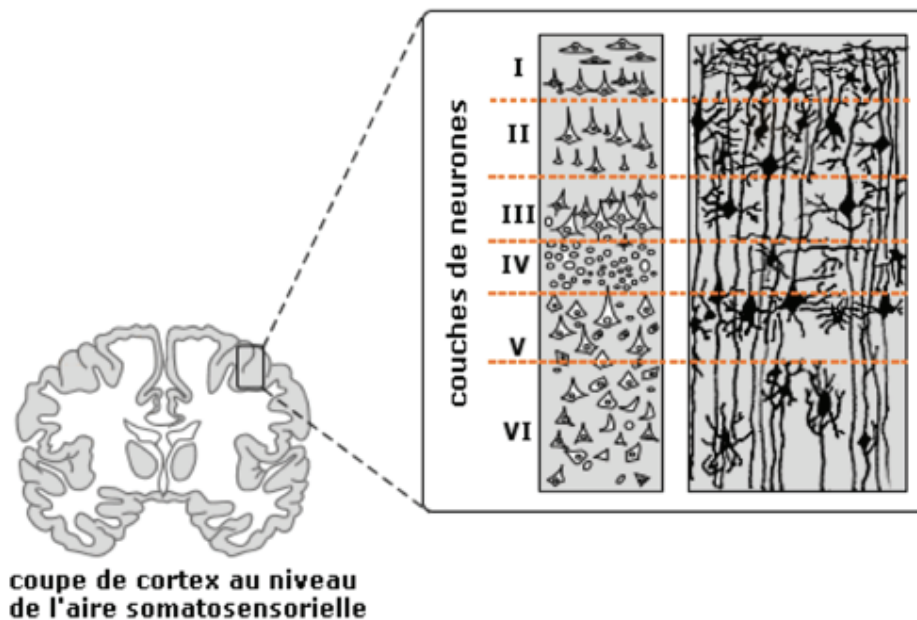


Figure 8: Organisation du cortex en 6 couches horizontales (58)

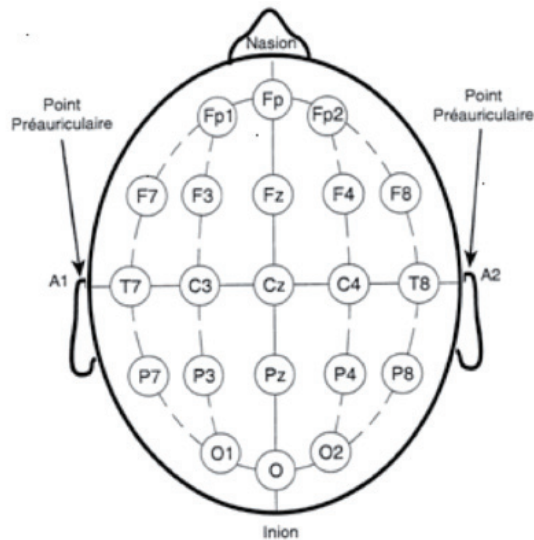
*(I) Couche moléculaire, (II) Couche granulaire externe, (III) Couche pyramidale externe, (IV) Couche granulaire interne, (V) Couche pyramidale interne, (VI) Couche fusiforme.*

La position parallèle en colonnes des neurones pyramidaux provoque un potentiel électrique plus fortement réceptionné en signale EEG alors que les neurones non pyramidaux ou les cellules gliales, orientés aléatoirement, provoquent un signal plus faible. (58)

#### *7.2.1.2. Appareillage*

La réception des signaux électriques est réalisée par le biais d'électrodes en chlorure d'argent directement posées sur le cuir chevelu ou à l'aide d'un bonnet. En moyenne, en routine clinique, le nombre d'électrodes est de 21, mais les appareils plus modernes peuvent en contenir jusqu'à 32. La pose des électrodes n'est pas anodine, la nomenclature est standardisée en pratique. Chaque lettre représente un lobe ou une aire cérébrale (A : Auriculaire, F : Frontal, Fp : Fronto-polaire, C : Central, T : Temporal, P : Pariétal, O : Occipital) accompagnée d'un chiffre pair pour identifier l'hémisphère droit ou impair pour l'hémisphère gauche. La localisation médiane est remplacée par la lettre « z » au lieu d'un chiffre.

La standardisation de pose 10/20 des électrodes est la technique internationale la plus couramment utilisée. Deux électrodes adjacentes doivent être distantes l'une de l'autre entre 10 et 20 % de la distance totale entre le devant et le derrière du crâne ou du côté droit au côté gauche de la tête.



*Figure 9: Positionnement standardisé des électrodes à la surface du scalp selon la standardisation 10/20. Fp = Fronto-polaire; A = Auriculaire; F = Frontale; T = Temporale; C = Centrale; P = Pariétale; O = Occipitale.(59)*

### 7.2.1.3. Déroulement de l'examen

L'EEG est un examen pratiqué chez les enfants et les adultes en position assise ou allongée. La durée est en moyenne de vingt minutes durant laquelle des stimulations (par exemple, lumineuses ou visuelles) sont effectuées pour optimiser les chances d'observer une activité paroxystique cérébrale. Il est nécessaire d'éliminer toutes les ondes électromagnétiques environnantes qui pourraient potentiellement polluer la réception du signal EEG telles que les ordinateurs ou les téléphones. D'ailleurs, les mouvements oculaires et des membres peuvent influencer les signaux électriques, c'est pourquoi les patients doivent rester calmes durant l'examen.

L'EEG peut être couplé à une surveillance vidéo pour interpréter en parallèle l'activité cérébrale avec les manifestations cliniques. Lorsque le recueil de résultats s'avère difficile, les praticiens procèdent à des enregistrements plus longs dans différentes conditions telles que pendant ou lors de privation de sommeil.

#### 7.2.1.4. Analyse et interprétation des résultats

Les schémas des crises ont été définis par la Fédération Internationale de Neurophysiologie (IFCN), qui illustre l'activité cérébrale sous forme d'ondes périodiques de grande amplitude comparées aux périodes interictales (sans crises). Les ondes delta, thêta, alpha, beta et gamma du cerveau sont reçues par les électrodes de façon plus importante en phase ictale. Le phénomène se compose de décharges répétitives avec un début et une fin relativement abruptes qui s'étendent sur plusieurs secondes. Les complexes électriques sont généralement rythmiques avec une amplitude croissante et une fréquence décroissante au cours du même épisode. Étant donné la faiblesse des ondes transmises par les neurones, elles sont amplifiées numériquement des milliers de fois. (60)

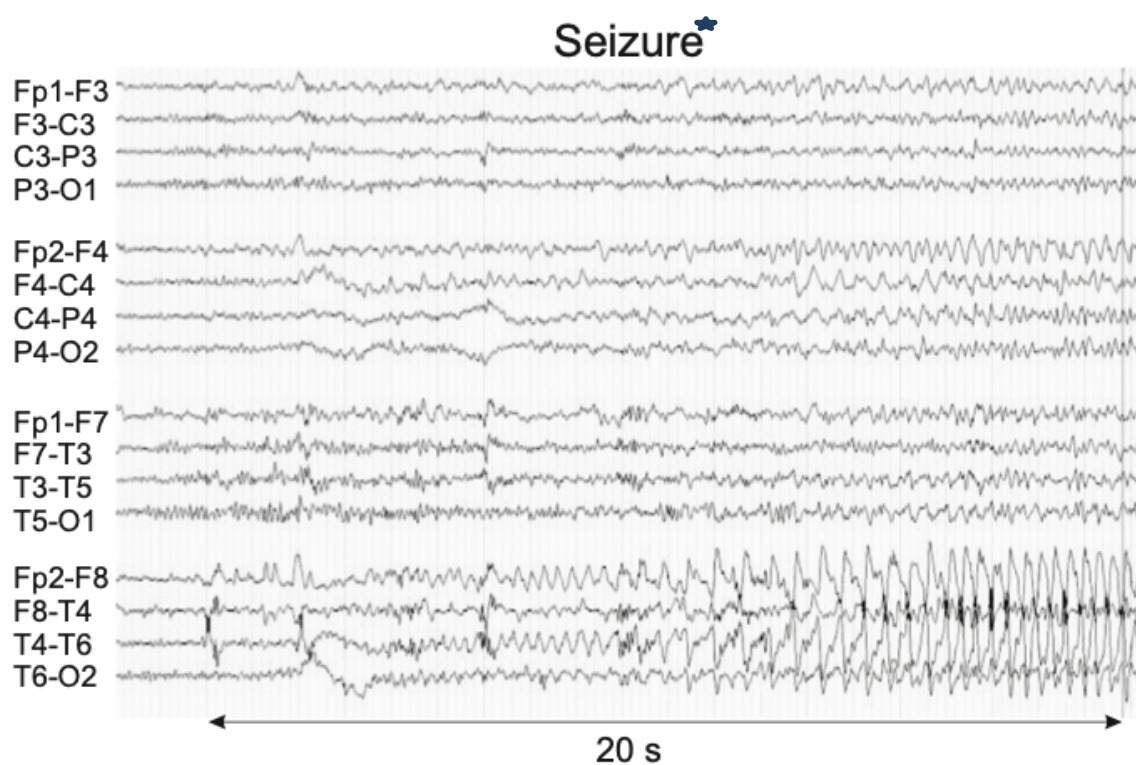


Figure 10: Electroencéphalogramme d'une activité paroxystique chez un patient. (60)

★ Seizure : Crise (d'épilepsie)

*L'activité rythmique de la figure 10 se trouve au niveau des électrodes couvrant l'hémisphère droit. Ce patient présente une épilepsie du lobe temporal mésial droit.*

## *7.2.2. Électro-encéphalographie invasive*

### *7.2.2.1. Intérêt*

L'EEG non-invasive a montré ses preuves pour localiser la zone épileptogène. Néanmoins, cette technique est sujette à des bruits de fond ou à des interférences en raison de la boîte crânienne, donnant un résultat approximatif. Lorsqu'un patient épileptique partiel s'avère PR, la chirurgie résectrice est une issue favorable à la maladie. Or, l'EEG non invasive n'est pas assez précis pour délimiter la zone responsable des crises épileptiques. Pour cela, la détermination de la zone doit être parfaitement mise en évidence par d'autres examens comme l'EEG invasive, qui est utile lorsque les praticiens veulent cartographier avec confiance la zone à opérer. (61)

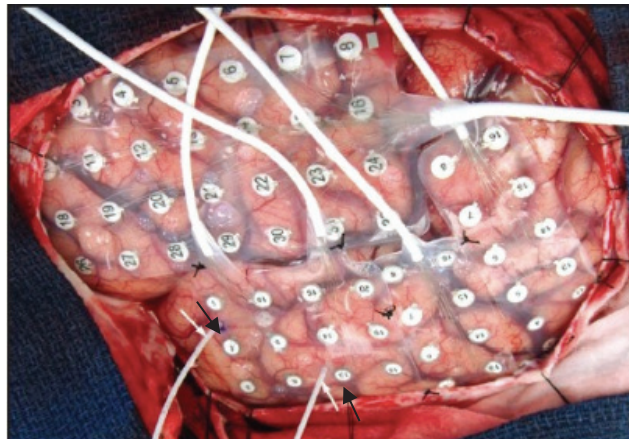
### *7.2.2.2. Appareillages*

L'enregistrement EEG invasive peut s'effectuer via deux techniques : soit l'électrocorticographie (ECoG) c'est-à-dire par la mise en place d'électrodes à grilles ou à bandelettes sous la dure-mère après craniotomie, soit par stéréo-électro-encéphalographie (SEEG), c'est-à-dire des électrodes placées en profondeur au niveau du parenchyme cérébral, implantées par incision dans les lésions épileptiques. (61)

#### *7.2.2.2.1. Appareillage ECoG*

Les électrodes sont des disques en acier inoxydable ou en platine noyés dans du téflon et connectées à un fil métallique recouvert de matière plastique. Lorsque les électrodes sont dans une seule colonne nous les caractérisons de bande, lorsqu'elles sont configurées en lignes et en colonnes elles sont nommées électrodes à grille subdurale. Les queues en plastiques des électrodes ressortent des méninges, du crâne et même, du cuir chevelu lors de

la fermeture de la boîte crânienne. Les électrodes sont reliées à un amplificateur afin de mesurer les signaux EEG. (61)



*Figure 11: Photographie per-opératoire de l'hémisphère gauche couverte avec des électrodes à grilles sub-durales et deux électrodes en profondeur (flèches) qui pénètrent dans le parenchyme.(62)*

#### 7.2.2.2.2. Appareillage SEEG

La technique d'exploration SEEG permet un enregistrement électrophysiologique intracrânien par l'implantation de 10 à 13 électrodes en platines au niveau du lieu hypothétique du déclenchement des crises. Cette méthode s'appuie sur la stéréotaxie couplée à un enregistrement électrique, *Stéréo-* signifie un « espace tridimensionnel » et *Taxie-* signifie un « arrangement ».

Une semaine avant l'opération le patient réalise une IRM qui permet à l'équipe de neurologie de discuter des positions pertinentes des électrodes à planter. Le jour de l'opération, l'IRM est fusionnée à une angiographie dans le but de confirmer que l'incision et l'implantation des électrodes ne risquent pas de léser des vaisseaux. Puis, les électrodes sont implantées par un chirurgien à l'aide d'un bras robotisé qui indique la trajectoire programmée en amont.





*Figure 12: (a) implantation des embases en titane vissées au crâne puis insertion manuelle des électrodes. Résultat (b). Contrôle radiographique (c) (62)*

### 7.2.2.3. L'interprétation des techniques ECoG et SEEG

Suite à l'implantation des électrodes au niveau de la zone épileptique présumée, le patient est examiné en vidéo-SEEG ou vidéo-ECoG durant plusieurs jours à l'hôpital. La prise de décision se base sur l'interprétation de plusieurs crises. Ces deux techniques invasives apportent des informations précieuses quant aux marges de résections envisageables et les potentiels déficits post-opératoires encourus par une chirurgie de la zone épileptogène.

Il faut noter que l'ECoG n'est dorénavant proposée qu'à très peu de patients en raison des risques. En effet, elle implique une trépanation et expose les patients à des infections (61). C'est pourquoi les hôpitaux français optent seulement aujourd'hui pour la SEEG.

### 7.3. Magnétoencéphalographie (MEG)

La MEG a été découverte dans les années 60 par le Dr Cohen. Sa technique se base sur la mesure des champs magnétiques induits par l'activation des neurones cérébraux. Le neuromagnétomètre mesure le signal magnétique produit par le courant électrique synchrone des neurones pyramidaux. L'appareil est un dispositif d'enregistrement sous forme de casque placé au niveau de la tête du patient durant 20 à 30 min. Les champs magnétiques sont recueillis par des capteurs de champ magnétique ultra-sensibles appelés SQUIDS (détecteurs magnétiques supraconducteurs refroidis à l'hélium). Une image reconstruite par des logiciels spécifiques est ensuite obtenue permettant de déterminer des hypothèses

localisatrices des anomalies paroxystiques détectées. La MEG, contrairement à l'EEG, combine une précision spatiale et temporelle de très bonne qualité, c'est pour cela que la MEG est considérée comme l'une des techniques non invasives les plus précises pour trouver la zone épileptogène sans chirurgie. (63)



**PARTIE 3 : L'IMPORTANCE DE LA  
MEDECINE NUCLEAIRE DANS LE BILAN  
PRE-CHIRURGICAL AVEC L'ILLUSTRATION  
D'UN CAS CLINIQUE D'EPILEPSIE  
REFRACTAIRE AU SEIN DU GHE.**

# 1. La médecine nucléaire

## *1.1. Définition de la médecine nucléaire*

Il s'agit d'une discipline qui permet le diagnostic, le pronostic et la thérapie par l'utilisation de substances radioactives. Dans le cadre du diagnostic, la médecine nucléaire se base sur la propriété ionisante des rayonnements émis par un radiotraceur (64). Ce dernier est aussi communément appelé traceur ou radio-médicament marqué par un radionucléide émetteur de rayonnements gamma ou émetteur de positons. Lorsque le radionucléide se désintègre, des rayons gamma ou des positons sont émis puis ils sont réceptionnés respectivement par une gamma-caméra ou une TEP-caméra qui réalisent la reconstitution en image de la fixation du traceur dans le corps (65).

## *1.2. L'intérêt dans le diagnostic de l'épilepsie (66)*

Lorsqu'un patient est déclaré PR, les imageries en médecine nucléaire sont fondamentales dans le bilan pré-chirurgical. En effet, elles permettent d'apporter davantage de précisions sur les foyers épileptogènes, principalement lorsque les autres diagnostics sont discordants ou ne montrent pas de lésions épileptogènes.

Les examens en médecine nucléaire dans le cas de l'épilepsie PR présentent principalement les intérêts suivants :

- Montrer la localisation ou la latéralisation des foyers épileptogènes.
- Éviter la pose d'électrodes dans le cas de l'EEG invasive chez certains patients (sous réserve que les autres diagnostics et la localisation des foyers soit bien déterminés).
- Aider à la détermination des localisations en cas de pose d'électrodes pour l'EEG invasive (surtout si l'IRM est normale).
- Mettre en évidence des régions métaboliques focales anormales.
- Aider à la compréhension de la physiopathologie de l'épilepsie.
- Apporter des informations supplémentaires bien que le patient ait ou non l'opportunité d'une opération curatrice.

## 2. La radiopharmacie

### *2.1. Définition et missions de la radiopharmacie*

La radiopharmacie est un secteur à part entière de la pharmacie à usage intérieur situé à proximité d'un service de médecine nucléaire. Elle a pour mission l'approvisionnement, la détention, la préparation, la dispensation des médicaments radio-pharmaceutiques (MRP), trousse et générateurs, des contrôles-qualité, de la traçabilité et de la gestion des déchets radioactifs. Au sein du GHE à Lyon, sa gestion est dirigée par un radiopharmacien praticien hospitalier temps plein, un radiopharmacien assistant à mi-temps, trois préparateurs en pharmacie hospitalière, un interne en pharmacie et un étudiant en 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire en pharmacie. La radiopharmacie doit suivre la réglementation concernant la préparation de médicaments (Bonnes Pratiques de Préparations) mais aussi celle concernant la radioactivité émise par l'Agence de Sûreté Nucléaire (ASN). (67) (68)

### *2.2. Organisation des locaux en radiopharmacie.*

La radiopharmacie possède une organisation qui doit répondre aux exigences pharmaceutiques, techniques et à la radioprotection imposée par l'ASN. La radiopharmacie du GHE se sectorise en deux domaines distincts, l'un permettant la pratique technique et l'autre permettant la gestion administrative.

Le secteur technique est une zone contrôlée accessible uniquement par le personnel autorisé avec un badge. Il comporte les éléments suivants :

- Le vestiaire qui impose le port d'une tenue de bloc et d'une paire de sur-chaussures.
- Un sas qui contient le contaminomètre mains-pieds, les dosimètres actifs et passifs.
- Un local de préparation qui impose le port d'une sur-blouse, une charlotte, une paire de gants et un tablier plombé.
- Un local de contrôle dans lequel nous devons porter une sur-blouse et une paire de gants.
- Un sas de livraison.

- Un local à déchets radioactifs.

La communication entre le local de préparation et le local de contrôle s'effectue par un passe-plat transmurale blindé. Un monte-doses est utilisé pour dispenser les MRP du laboratoire de préparation au service de médecine nucléaire qui est situé à l'étage supérieur.

Le secteur administratif comporte les bureaux en dehors de la zone contrôlée.

## *2.3. Les équipements*

### *2.3.1. Les équipements de protection*

Des équipements sont mis en place à la radiopharmacie pour éviter tout risque comme les enceintes blindées avec flux laminaire dans lesquelles les préparations sont effectuées, les enceintes blindées pour le contrôle des MRP et le tablier plombé. Pour éviter tout contact rapproché avec la substance radioactive, l'utilisation de pinces pour tenir un flacon permet d'établir une distance. De plus, les substances radioactives circulent uniquement dans des protections en plomb (protège-seringues, protège-flacons, boîtes de transport plombées).

### *2.3.2. Les équipements de mesure*

La mesure de l'activité reçue par le personnel est essentielle pour ne pas dépasser le seuil autorisé. Nous retrouvons les équipements de mesures suivants :

- Les dosimètres actifs et passifs permettent de vérifier que le personnel ne dépasse pas le seuil de 6 mSv par an.
- Le débitmètre sert à mesurer l'irradiation externe en rayons X, gamma et bêta. Cet appareil sert principalement à vérifier l'activité émise lors de la réception des commandes. C'est un outil aussi utile pour déterminer la localisation d'une contamination.
- Le radiochromatographe mesure la pureté radiochimique lors de la lecture d'une bandelette de chromatographie sur couche mince.

- Le spectromètre gamma permet l'obtention d'un spectre représentant les pics caractéristiques du radioélément mesuré.
- Le contaminomètre mains-pieds est un détecteur de contamination externe à utiliser par le personnel avant de quitter la radiopharmacie.

### 3. Les médicaments radiopharmaceutiques (MRP)

Les MRP sont clairement définis dans le Code de la Santé Publique (article L.5121-1) comme « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ». (67)

Le MRP peut comprendre un simple radionucléide comme le thallium 201 largement utilisé en scintigraphie cardiaque ou l'iode 123 pour la scintigraphie thyroïdienne, mais il peut aussi être composé de deux éléments tels qu'une **trousse** (médicament non radioactif) et un **marqueur** (radionucléide). Dans ce dernier cas, le MRP est obtenu soit par un marquage, on parle de « préparation extemporanée » au sein de la radiopharmacie, soit il peut s'agir d'une spécialité radiopharmaceutique prête à l'emploi en conditionnement unitaire achetée directement auprès d'un laboratoire.

- Une trousse se définit comme « toute préparation qui doit être reconstituée ou combinée avec des radionucléides dans le produit radiopharmaceutique final ». Son objectif est de guider le MRP dans un organe cible.
- Le marqueur, aussi appelé précurseur, est « tout autre radionucléide produit pour le marquage radioactif d'une autre substance avant administration ». Il peut provenir d'un générateur. (67)

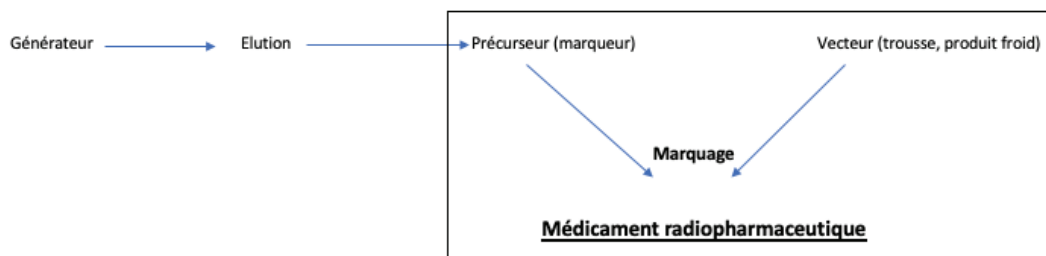


Figure 13 Composition d'un médicament radiopharmaceutique

### 3.1. Le générateur de $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (64)

Un générateur est un dispositif qui permet d'obtenir sur le lieu d'utilisation, à partir d'un radionucléide père de longue période (quelques heures à plusieurs mois), un radionucléide fils d'intérêt médical de courte période (de quelques secondes à quelques heures). Le générateur de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (molybdène-technétium) est le plus utilisé. La filiation radioactive à l'origine du générateur  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  est la suivante :

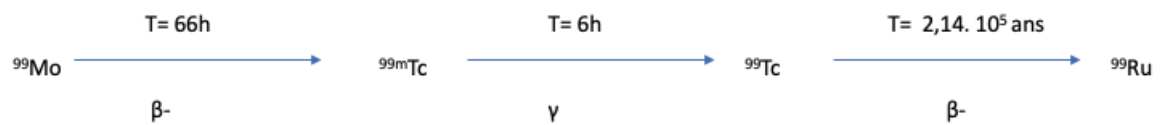


Figure 14 Filiation radioactive du générateur de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  se désintègre en  $^{99}\text{Tc}$  en émettant un seul rayonnement gamma à 140 KeV d'énergie.

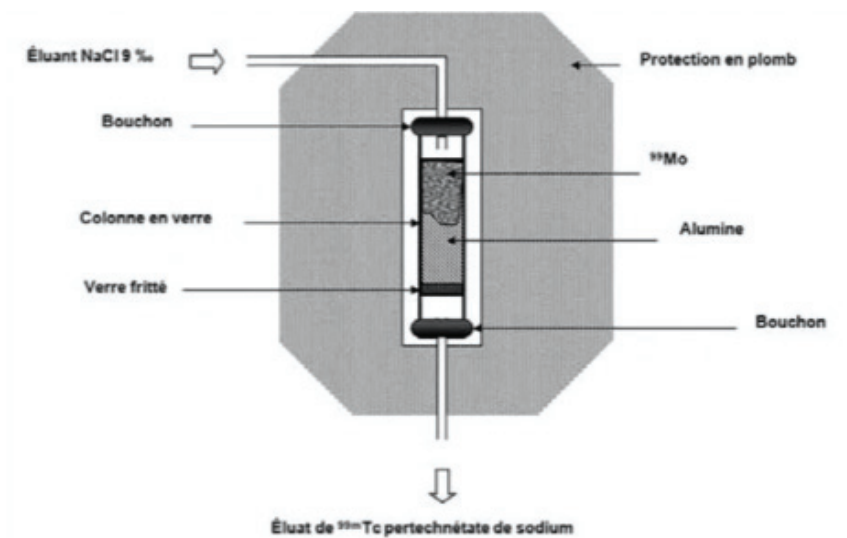


Figure 15 Schéma d'un générateur de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (64)

### 3.2. L'éluion du générateur $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (64)

Afin d'obtenir le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  utilisable en diagnostic, il faut éluer le générateur  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Il est composé d'une colonne d'oxyde d'aluminium chargée en  $^{99}\text{Mo}$ . Le  $^{99}\text{Mo}$  molybdate forme avec l'alumine un complexe qui lui permet de rester fortement fixé. Par le passage d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,9 % sur la colonne, on récupère le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  issu de la désintégration du  $^{99}\text{Mo}$ . L'éluat obtenu est alors composé de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  sous forme de pertechnétate de sodium ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4\text{Na}$ ), qui a une demi-vie de 6 h. Ce dernier en tant que tel rendrait la complexation avec le vecteur impossible. En effet, le pertechnétate de sodium possède un degré d'oxydation très élevé (+ VII) incompatible avec la réaction de complexation, il doit donc être préalablement réduit car seuls les degrés d'oxydation du  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  inférieurs à +VII ont un pouvoir complexant. L'agent réducteur couramment utilisé est le chlorure stanneux ( $\text{SnCl}_2$ ). Il permet la réduction de l'ion  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  qui pourra se complexer avec un vecteur.

Il est possible d'éluer au moins 2 fois par jour le générateur. Il est préférable d'éluer au dernier moment et d'utiliser l'éluat le plus rapidement possible afin d'avoir une activité élevée.

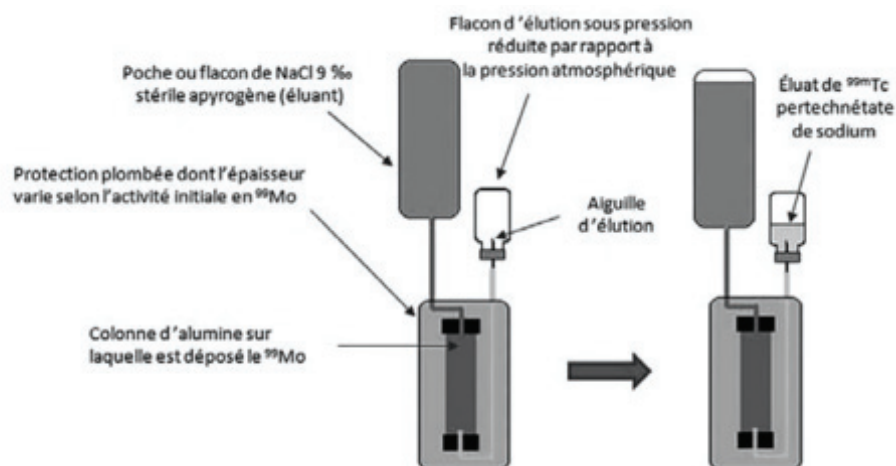


Figure 16 Éluion du générateur de  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (64)

### 3.3. Contrôle-qualité de l'éluat du générateur $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Les contrôles à réaliser sur l'éluat sont les suivants (64):

- Test visuel : solution incolore et limpide.
- pH : mesure par l'utilisation de bandelettes à pH colorées.
- La spectrométrie gamma afin de vérifier la présence du rayonnement à 140 KeV.
- Chromatographie sur couche mince par le dépôt d'une goutte de l'éluat sur un support de type ITLC-SG (Instant Thin Layer Chromatography - Silica Gel). Le support sera lu avec un radiochromatographe et le pourcentage de  $\text{TcO}_4^-$  doit être supérieur à 95%.
- Test à l'aluminium  
L'aluminium pouvant provenir de la colonne d'alumine est recherché. Le test à l'aluminium est un kit qui permet de donner la dose d'aluminium présente dans l'échantillon d'éluat. La conformité de l'éluat est établie si la quantité d'aluminium est inférieure à 5mg/L.

## 4. Les MRP pour le diagnostic de l'épilepsie

### 4.1. Présentation du Cerestab®, Ceretec® et Neurolite® (69) (70) (71)

Les MRP sont utilisés dans le cadre du diagnostic de l'épilepsie afin de mettre en évidence la perfusion cérébrale lors d'une scintigraphie. Au moyen d'une gamma-caméra, la distribution tridimensionnelle d'un traceur qui traverse la BHE est démontrée. En France, trois types de trousse radiopharmaceutiques nécessitant un marquage technétié sont utilisées. En effet, le Cerestab® et le Ceretec® sont composés d'HMPAO (exametazime ou Héxa Méthyl Propylène Amine Oxime) et le Neurolite® est composé d'ECD (biscate ou éthyl-cystéine-dimère).



Le Cerestab® et le Ceretec® présentent comme principale différence l'ajout de chlorure de cobalt dans le Cerestab® ce qui augmente sa stabilité. Le tableau, ci-dessous, illustre les indications de ces trois MRP.

*Tableau 6 Indications du Neurolite®, Ceretec® et Cerestab®*

<b>MRP</b>	<b>Indications</b>
Neurolite®	Indiqué pour la réalisation d'une Tomographie par Émission MonoPhotonique. Détecte les anomalies de la perfusion régionale cérébrale chez l'adulte
Ceretec®	<p>Indiqué pour la réalisation d'une Tomographie par Émission MonoPhotonique pour détecter les anomalies des débits sanguins régionaux cérébraux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspicion de démence</li> <li>- Latéralisation et localisation des foyers épileptogènes lors du bilan préchirurgical au stade ictal.</li> <li>- Déficit neurologique aigu</li> <li>- Évaluation des lésions cérébrales post-traumatiques</li> <li>- Après marquage in vitro des leucocytes : détection des foyers infectieux, ostéomyélites, diagnostic des maladies inflammatoires (rectocolite hémorragique...)</li> </ul>
Cerestab®	<p>Indiqué pour la réalisation d'une Tomographie par Émission MonoPhotonique pour détecter les anomalies des débits sanguins régionaux cérébraux</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspicion de démence.</li> <li>- Latéralisation et localisation des foyers épileptogènes lors du bilan préchirurgical au stade ictal.</li> <li>- Déficit neurologique aigu.</li> <li>- Évaluation des lésions cérébrales post-traumatiques.</li> </ul>

#### 4.2. La préparation du Cerestab® (69) (64)

La trousse de Cerestab® est composée de deux flacons A et B. Le flacon A, sous forme de poudre blanche, contient l'examétazime et le chlorure stanneux dihydraté (le réducteur). Le flacon B contient une solution de chlorure de cobalt hexahydraté qui joue le rôle de stabilisant. Une solution de pertechnétate de sodium de 500 à 1000 MBq est ajoutée dans le flacon A. La préparation est complétée à un volume de 5mL avec une solution isotonique stérile de NaCl 0.9% puis bien agitée. Cinq minutes après, le chlorure de cobalt du flacon B est ajouté dans le flacon A. Le mélange est agité énergiquement pendant 10 secondes pour assurer une bonne homogénéité. Le temps de marquage de la préparation d'examétazime-<sup>99m</sup>Tc est de 30 minutes.

Le marquage consiste en une étape de réduction puis de complexation. Comme expliqué ci-dessus, le chlorure stanneux réduit le pertechnétate de sodium pour qu'il puisse se complexer avec le vecteur et former un chélate.

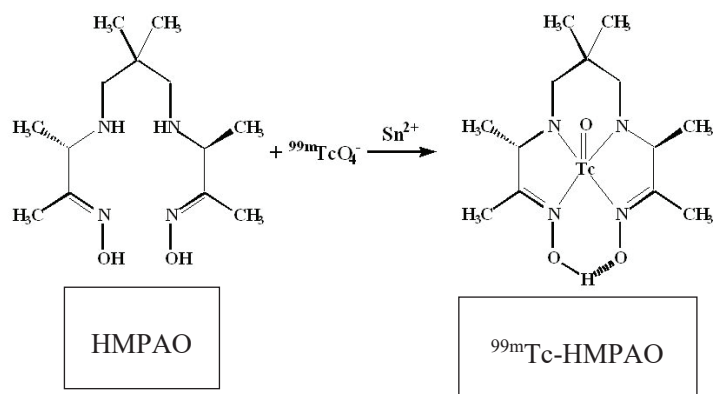


Figure 17 Synthèse de <sup>99m</sup>Tc-HMPAO

#### 4.3. Le contrôle-qualité et la dispensation du Cerestab® (69)

Le Cerestab® est contrôlé après le marquage. Un échantillon de 0,1 ml est envoyé dans une seringue avec un protège-seringue dans le laboratoire de contrôle-qualité.

#### *4.3.1. Contrôle-qualité visuel*

La solution obtenue est limpide jaune paille pâle.

#### *4.3.2. Contrôle-qualité du pH*

Le contrôle du pH se réalise à l'aide d'une bandelette de papier pH par le dépôt d'un très faible volume de solution. La bandelette est alors comparée à une échelle de coloration. La solution doit présenter un pH compris entre 5,0 et 8,0.

#### *4.3.3. Contrôle-qualité de la pureté radiochimique*

La pureté radiochimique est définie par le rapport du radionucléide sous sa forme attendue, c'est-à-dire liée au vecteur, à l'activité totale de ce radionucléide dans la préparation. La pureté radiochimique s'exprime en pourcentage. La solution du Cerestab® est susceptible de contenir trois types d'impuretés : le pertechnétate sous forme libre, le complexe secondaire d'examétazine-(<sup>99m</sup>Tc) et du <sup>99m</sup>Tc réduit et hydrolysé. Le seuil de pureté radiochimique est établi par le fabricant. Si la préparation s'avère en-dessous du seuil, cela signifie une trop grande proportion d'impuretés qui pourraient altérer la qualité de l'imagerie. La pureté radiochimique du Cerestab® est contrôlée par chromatographie sur couche mince. Cette technique permet de séparer les composés dans un mélange. De fait, il faut déposer une goutte de la préparation à environ 1 cm du bord inférieur d'une feuille de papier en cellulose de type Whatman® puis placer le support dans une cuve fermée contenant une phase mobile d'acétate d'éthyle. La bandelette est retirée de la cuve en déterminant un front d'élution à environ 1 cm du bord supérieur. Cette limite permettra de calculer le rapport frontal (Rf) qui établit le rapport entre la distance « ligne de dépôt-composé » sur la distance « ligne de dépôt-front d'élution ». Ce rapport est caractéristique selon chaque composé et est défini entre 0 et 1. La bandelette est placée dans un radiochromatographe qui l'analysera pendant une minute. Le logiciel d'interprétation GINA® au GHE met en évidence les pics et leur pureté radiochimique. Il calcule aussi automatiquement les Rf.

Nous observons ci-dessous le radiochromatogramme du Cerestab® après interprétation par le logiciel GINA®. Le complexe II (secondaire), le  $^{99m}\text{Tc}$  réduit et le pertechnétate de sodium doivent présenter un Rf de 0. Le complexe I représente le complexe technétié (le MRP qu'on souhaite majoritairement retrouver), il doit avoir un Rf entre 0,8 et 1.

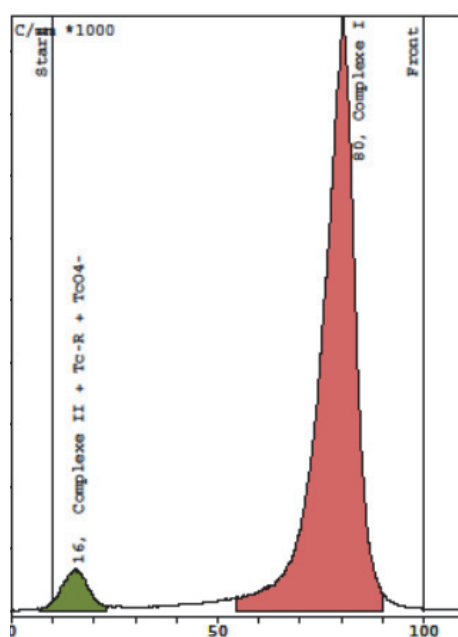
Le logiciel effectue le calcul suivant :

$$100-(A\%+B\%+C\%)$$

A = le pourcentage d'activité du complexe secondaire,

B = le pourcentage d'activité du  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (le pertechnétate),

C = le pourcentage d'activité du  $^{99m}\text{Tc}$  réduit et hydrolysé.



Le radiochromatogramme ci-contre montre un pic correspondant au complexe primaire supérieur à 90%. Nous concluons que la pureté radiochimique est conforme.

*Figure 18 Radiochromatogramme du Cerestab®*

#### 4.3.4. Contrôle-qualité de la stérilité

Le contrôle-qualité de la stérilité est essentiel pour assurer l'asepsie des préparations injectables. Ce contrôle est effectué une fois par semaine à posteriori sur une préparation radiopharmaceutique choisie aléatoirement, il peut s'agir du Cerestab® par exemple. Pour ce faire, deux types de milieux nutritifs sontensemencés avec le MRP : le thioglycolate qui favorise le développement de bactéries anaérobies, et le trypticase-soja qui favorise le développement de bactéries aérobies, levures et moisissures. En parallèle, des témoins positifs et négatifs sont effectués. Le tube avec le MRP dans le milieu de thioglycolate est conservé à l'étuve à 32°C et le MRP dans le milieu trypticase-soja est conservé à température ambiante. A intervalles de temps régulier durant la semaine, les tests de stérilité sont contrôlés visuellement en comparaison avec les témoins. Les tests négatifs restent limpides, tandis que les tests positifs sont troubles. Si le contrôle s'avère positif, il faut renouveler l'ensemencement avec le MRP qui a été au préalable conservé afin d'avoir une confirmation de la contamination.

Suite à la conformité de ces contrôles-qualité, le radiopharmacien vérifie toutes les données et engage sa responsabilité en libérant le lot du MRP. Seul le test de stérilité est contrôlé à posteriori de la libération du lot.

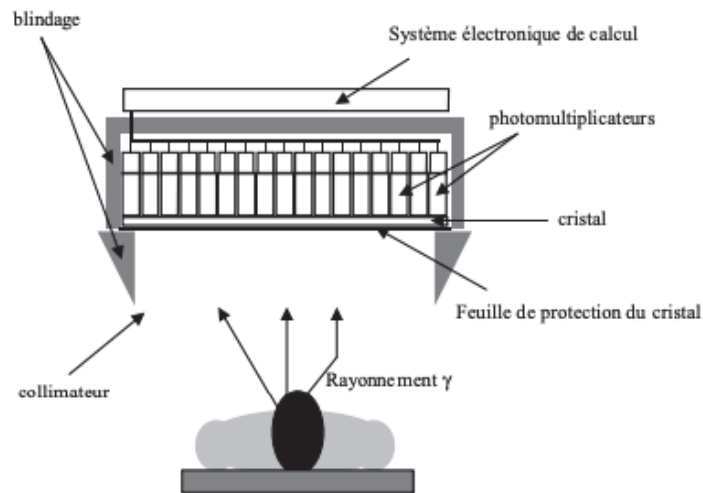
## 5. L'imagerie médicale en médecine nucléaire

### 5.1. Tomographie par Émission MonoPhotonique (TEMP)

#### 5.1.1. Principe de la TEMP

Couramment appelée scintigraphie ou SPECT en anglais pour *Single Photon Emission Computed Tomography*, cet examen de médecine nucléaire permet d'explorer l'aspect circulatoire et métabolique des organes. La TEMP reconstitue une image par la réception de photons gamma émis suite à la désintégration des radioéléments fixés sur le MRP injecté au patient. Le MRP cible sélectivement un organe et met en évidence un processus biologique.

L'imagerie fonctionnelle est reconstituée à l'aide d'une gamma-caméra qui est constituée d'un collimateur, d'un cristal scintillant, d'un guide de lumière, de tubes photomultiplicateurs et d'un système électronique capable de convertir les données numériques par un algorithme (72).



*Figure 19 Représentation schématique d'une gamma-caméra (72)*

La reconstruction d'une image tomographique nécessite l'acquisition de plusieurs projections planaires sous différents angles. Alors, les gamma-caméras sont équipées d'une double ou triple caméra aussi appelée double ou triple tête en rotation autour du patient. Ce mode d'acquisition est dit en balayage.

### *5.1.2. Déroulement de l'examen TEMP au Cerestab®*

La TEMP se déroule sur deux jours distincts. Une première injection est réalisée en condition interictale, hors crise épileptique, et une autre imagerie TEMP est planifiée un second jour durant une période ictale, c'est-à-dire lors d'une crise épileptique.

Lors de l'imagerie en condition interictale, nous administrons directement le Cerestab® au patient puis il est installé sous la gamma-caméra pour une acquisition de 20 minutes. En cas d'examen en phase ictale, le patient est accueilli à 8h du matin. La seringue de Cerestab® est alors dispensée avec une activité de 1200 MBq au service. L'activité est volontairement

élevée car l'heure de la crise est non prévisible donc elle doit être suffisante à n'importe quel moment de la journée pour mettre en évidence les foyers à la caméra. Durant l'attente du déclenchement de la crise, le patient est soumis à divers stimuli comme une lumière pulsatile ou des jeux vidéo. Une fois la crise déclenchée, il est recommandé d'injecter par voie intraveineuse le MRP le plus rapidement possible puis d'effectuer l'acquisition des images.

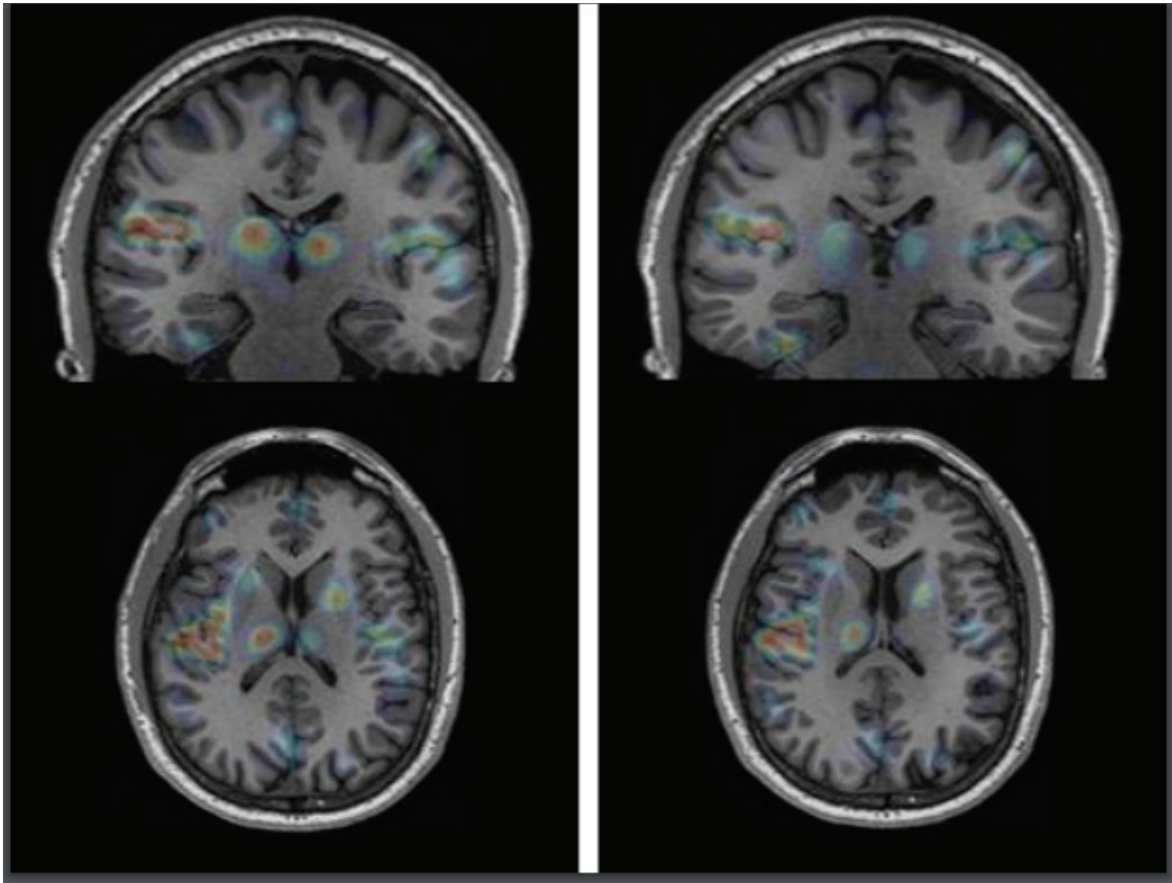
Certains praticiens n'effectuent que la TEMP ictale car elle possède une sensibilité de 90 %, alors qu'en phase interictale les anomalies ne sont démontrées que dans 50 % des cas environ. (66)(73) (74).

### *5.1.3. Détermination des foyers épileptogènes grâce à la TEMP*

La TEMP est une technique capable d'affirmer la nature focale d'une crise, même secondairement généralisée. Elle démontre les anomalies perfusionnelles du foyer épileptogène. En effet, un foyer épileptogène actif présente une décharge neuronale synchrone de forte intensité qui se manifeste par une perfusion cérébrale et un métabolisme fortement augmenté. La TEMP met alors en évidence les trois situations suivantes (74):

- En phase ictale : une hyperperfusion,
- En phase post-ictale (s'étendant jusqu'à 72h après la crise) : une hyperperfusion du foyer qui persiste mais d'intensité décroissante.
- En phase interictale : une hypoperfusion chronique due à une « inhibition fonctionnelle » des neurones ainsi qu'à une perte neuronale partielle.

La résolution spatiale de la TEMP ictale est de 5 à 10 mm. Elle présente une résolution spatiale largement suffisante pour localiser avec précision la région épileptogène en fonction des modifications du flux sanguin cérébral en phase ictale. Plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que les résultats en TEMP ictale sont significativement corrélés au délai d'injection et au lobe cérébral d'origine de la crise. Une injection du MRP directement au déclenchement de la crise et la localisation temporelle favorisent la mise en évidence d'une zone focale d'hyperperfusion nettement identifiable. (75)



*Figure 20 TEMP ictale d'un patient épileptique PR au GHE montrant une hyperperfusion des deux régions insulaires, plus à gauche qu'à droite.*

## *5.2. Tomographie par émission de positons au $^{18}$ -Fluorodésoxyglucose*

### *5.2.1. Principe de la TEP*

La TEP est un examen qui permet d'étudier le métabolisme cérébral régional. Son principal objectif est de mettre en évidence les zones cérébrales avec un fonctionnement anormal en raison d'un hypométabolisme en période interictale. Cette technique s'appuie sur l'utilisation de marqueurs radioactifs bêta-plus émetteurs de positons. Lors de l'émission bêta-plus, la transformation d'un proton en un neutron mène à l'émission d'un positon et d'un neutrino. La rencontre d'un positon et d'un électron produit la réaction d'annihilation où deux photons gammas sont créés avec une énergie chacun de 511 keV se dirigeant en



sens opposé dans la même direction. Par le biais d'une TEP-caméra autour du patient, les couples de photons émis sont détectés en coïncidence lors de leurs frappes au niveau des scintillateurs. Une reconstruction d'image est ainsi réalisée informatiquement en 3D avec une résolution spatiale de 4 à 7 mm (76).

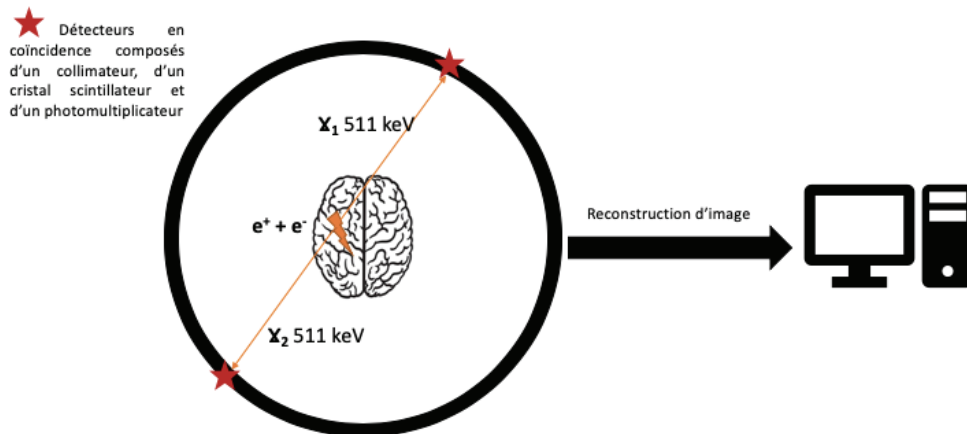


Figure 21: Principe de la tomographie par émission de positons



Figure 22: Photographie de l'appareillage TEP-caméra au CERMEP de Lyon

### 5.2.2. Le marquage du fluor 18 au glucose

Le glucose est le principal substrat énergétique du cerveau. De fait, son analogue, le 18-fluorodésoxyglucose est utilisé pour démontrer son métabolisme cérébral. Le fluor 18 est incorporé dans une molécule de glucose pour former le 18-fluorodésoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG)

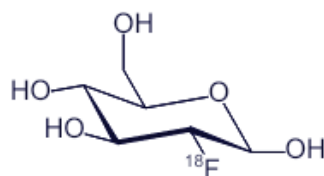


Figure 23: Molécule de  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $^{18}\text{F}$ -Fluorodésoxyglucose)(77)

Le  $^{18}\text{F}$ -FDG possède les mêmes propriétés de captation que le glucose, c'est-à-dire qu'il franchit la membrane cellulaire cérébrale via le transporteur GLUT. Il est ensuite phosphorylé par l'hexokinase en fluorodésoxyglucose-6-phosphate. Mais la substitution du groupement hydroxyle OH avec le fluor 18 bloque le  $^{18}\text{F}$ -FDG dans la cellule, il ne peut ni sortir ni se dégrader en fructose pour entamer une glycolyse. Ceci expose le patient à une accumulation de  $^{18}\text{F}$ -FDG intracellulaire. (78)

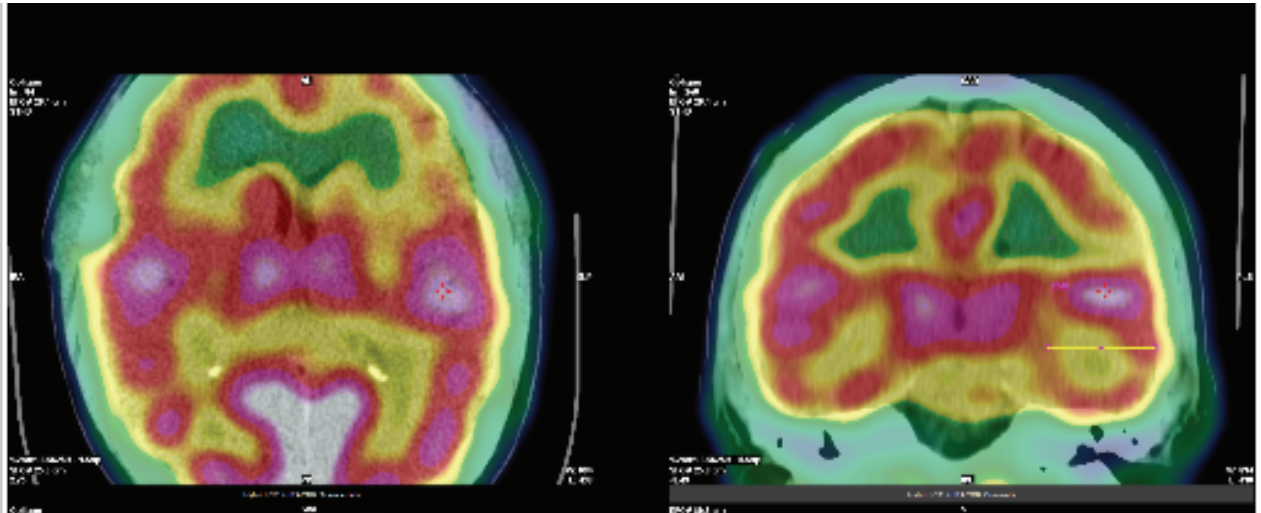
### 5.2.3. Déroulement de l'examen

La TEP se déroule sur des patients à jeun depuis au moins 6h. Afin que l'examen soit le plus sensible possible, le manipulateur en électroradiologie médicale (MERM) vérifie la glycémie capillaire pour s'assurer de l'absence d'hyperglycémie. L'équilibre glycémique est considéré optimal lorsqu'elle est de 2g/L (11 mmol/L) à jeun. Si le résultat est supérieur, le rendez-vous sera reporté. Suite à ce contrôle, le patient est placé en position allongée et les bras le long du corps. Le  $^{18}\text{F}$ -FDG, à l'activité de 150 MBq, est injecté par voie intraveineuse et le patient reste en repos neurosensoriel pendant 60 minutes. Les mouvements du corps sont fortement déconseillés pour éviter la fixation du MRP sur les muscles actifs. Après le

temps de pause, le patient devra uriner et sera guidé pour s'allonger sous la caméra TEP afin de procéder à la collecte des données tomographiques. (79)

#### *5.2.4. L'intérêt de la TEP en épilepsie.*

La TEP est un examen toujours réalisé en période interictale car l'absorption cérébrale du FDG nécessite environ 45 à 60 min et sa demi-vie est courte (environ 110 min). Ceci ne permet pas d'effectuer aisément l'imagerie durant une crise. L'image classiquement attendue d'un patient épileptique est une zone hypométabolique représentant le foyer épileptogène qui est la signature d'un dysfonctionnement. La TEP au <sup>18</sup>F-FDG démontre une sensibilité de 85-90% en cas d'épilepsie du lobe temporal alors qu'en cas d'épilepsie extra-temporale la sensibilité est moindre, aux alentours de 50 % pour la détection du foyer hypométabolique (73)(66). D'ailleurs, elle présente l'intérêt d'énoncer un potentiel pronostic post-opératoire. Par exemple, l'hypométabolisme temporal est corrélé à un bon pronostic du succès de la chirurgie alors que le l'hypométabolisme extra-temporal est prédicteur de moins bons résultats post-chirurgicaux (80). Néanmoins, cette imagerie possède un inconvénient majeur. De nombreux auteurs soulèvent que la zone d'hypométabolisme trouvée est de plus large étendue que la zone épileptique, c'est pourquoi il est indispensable de mettre en parallèle cette imagerie avec d'autres techniques fonctionnelles ou morphologiques. La TEP est principalement appréciée pour démontrer la latéralisation hémisphérique et la localisation lobaire générale en cas de discordance entre l'EEG et l'IRM (81) (82).



*Figure 24 Images fusionnées de Tomographie par Émission de Positons (TEP) au  $^{18}\text{F}$ -FDG couplées au scanner du cerveau, en phase interictale, en coupe axiale à gauche et coronale à droite. Nous observons un hypométabolisme frontal gauche.*

### *5.3.SISCOM (Subtracting ictal SPECT images Co registered to MRI) et PISCOM (PET Interictal Subtracted ictal SPECT Co registered with MRI).*

Plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que la fidélité de la TEMP ictale est meilleure lorsqu'elle est soustraite à l'image interictale puis co-enregistrée à l'IRM. Cette méthode nommée SISCOM a été décrite pour la première fois par O'Brien et al afin d'évaluer la zone épileptique en 1998 (83)(84). e Cette méthode s'est révélée intéressante pour éviter l'EEG invasive.(73)(85)

Parallèlement à l'invention du SISCOM, la méthode PISCOM est née. Elle consiste à soustraire l'image TEP interictale à l'image TEMP ictale puis de superposer cette image soustraite à l'IRM. (83)

Les méthodes SISCOM ou PISCOM présentent les mêmes étapes sauf que l'image interictale en PISCOM est une TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG. L'étape de fusion des deux images est très importante ; pour cela le logiciel FocusDET permet le calcul de la position exacte des voxels. Ensuite, la superposition à l'IRM est faite également par le logiciel en faisant en sorte d'établir un seuil d'intensité minimum afin de ne pas détecter d'artefacts. L'étude menée par Perissinotti et al compare ces deux méthodes sur un panel de 23 patients ayant une épilepsie réfractaire. Les deux méthodes possèdent des sensibilités équivalentes, aucune différence significative entre PISCOM et SISCOM dans l'identification de la zone de déclenchement de la crise n'a été révélée. Néanmoins, il est possible de constater des discordances importantes entre ces deux techniques. (83)

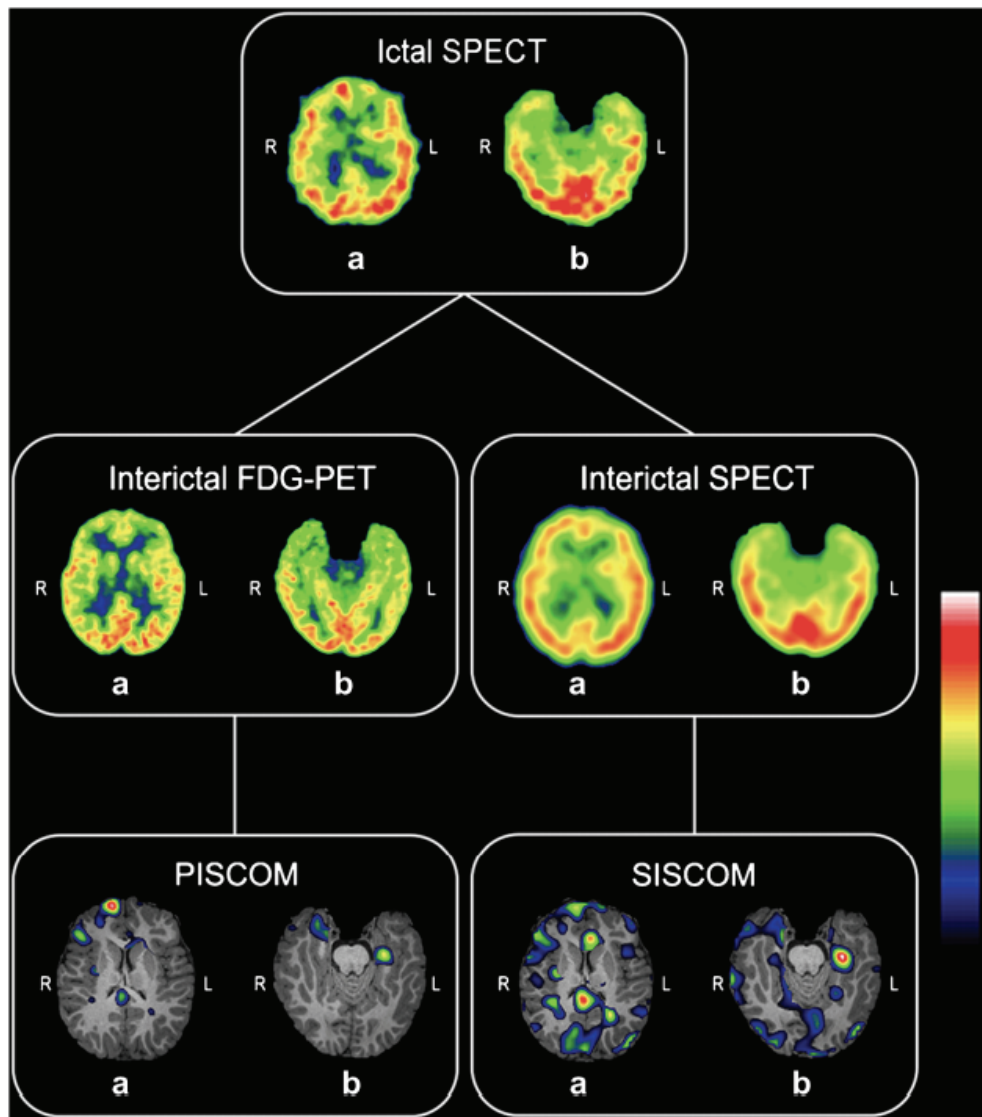


Figure 25: Exemple d'un patient de 4 ans montrant une discordance entre SISCOM et PISCOM.

Les images (a) et (b) mettent en évidence les zones frontales et temporales respectivement. L'image PISCOM montre une zone épileptique dans le lobule frontal droit et une absorption focale avec une activité plus faible interprétée comme une propagation dans le lobe temporal médian gauche. Les images SISCOM montrent une absorption différente dans le lobe frontal droit et une zone épileptique incorrectement identifiée dans le lobe temporal médian. Les images sont discordantes. (83)

En pratique courante, l'utilisation du SISCOM est rare en France. Le GHE, par exemple, ne possède pas le logiciel nécessaire. On relève toutefois que les hôpitaux qui l'ont inclus dans leur activité ont une plus-value sur le pronostic post-opératoire du patient. En effet, le SISCOM fait partie intégrante de la prise de décision chirurgicale : 75 % des patients ont été libérés de leurs crises suite à une chirurgie dans la zone indiquée en SISCOM et 100 % des patients opérés en dehors des marges obtenues en SISCOM connues à postériori, continuaient à avoir des crises (73).

## 6. Les traitements chirurgicaux

### *6.1. Critères d'éligibilité à la chirurgie*

Tous les patients EPR ne sont pas éligibles à la chirurgie, le rapport bénéfice-risque doit être longuement étudié au préalable. Le bilan pré-chirurgical est commencé au plus tôt chez les patients EPR, notamment chez les enfants dont le développement cognitif et la capacité scolaire pourront être améliorés en abrégant la maladie. (86)

Le bilan pré-chirurgical passe en revue différents types d'examens afin de localiser au mieux la zone épileptogène et trouver si possible l'étiologie de la maladie. Il comprend au moins les examens considérés comme gold-standard par la communauté médicale, c'est-à-dire l'EEG (si possible en vidéo-EEG), l'IRM et une évaluation neuropsychologique. Pour compléter au mieux le bilan, la médecine nucléaire contribue à localiser de façon plus précise le foyer. En outre, le bilan pré-chirurgical est le moment d'établir la stratégie opératoire tout en analysant les potentiels risques de séquelles. Le patient est entouré d'une équipe multidisciplinaire telle que des psychiatres, des épiléptologues et des neurochirurgiens (43) (60)(86)

Nous utilisons les critères suivants afin d'élire les patients au bilan pré-chirurgical :

- Une qualité de vie fortement détériorée par des crises non gérées sous AE.
- Un diagnostic d'épilepsie réfractaire établi depuis au moins 2 ans (exceptés les cas menaçant la vie).

- Être sujet à un syndrome épileptique recensé dans la littérature comme opérable avec de bons résultats.

Certains critères excluent les patients à la chirurgie :

- Lorsque l'étiologie de la maladie est une maladie neurologique progressive (sauf l'encéphalite de Rasmussen).
- Être sujet à une maladie concomitante qui peut altérer les résultats post-opératoires.
- Un QI inférieur à 70 ce qui indiquerait un très faible pronostic positif.

## *6.2. Les techniques chirurgicales*

Selon la localisation, la lésion sous-jacente ou l'étendue de la zone, la stratégie chirurgicale est différente. Couramment, la résection consiste à déconnecter la zone du cerveau responsable de la crise. Par exemple, lors d'une épilepsie du lobe temporal mésial secondaire à une sclérose hippocampique, l'amygdalo-hippocampectomie est la résection la plus pratiquée. Elle permet de réduire les risques de séquelles cognitives. La léSIONECTOMIE, quant à elle, est une pratique plutôt recommandée pour effectuer l'ablation d'un foyer néocortical. Dans des cas exceptionnels, lorsque la maladie est sévère et touche la majeure partie d'un hémisphère due par exemple à une malformation corticale étendue, ou une ischémie pré ou périnatale, l'approche par hémisphérectomie libère 60 à 80% des patients de leur crise. Cet acte chirurgical consiste à déconnecter l'hémisphère de ses liaisons inter-hémisphères et intra-hémisphères. Cette pratique effectuée chez les enfants de moins de cinq ans, a montré que l'hémisphère sain pouvait reprendre certaines fonctions de l'hémisphère déconnecté comme le langage. (43)(86)

De nouvelles technologies de pointe basées sur la neuromodulation se sont développées cette dernière décennie. Ces approches se révèlent parfois comme une dernière issue pour les patients PR non éligibles à une résection. La stimulation programmée du nerf vague est une méthode consistant en l'implantation d'un générateur d'impulsion dans la paroi thoracique relié à une sonde de stimulation bipolaire hélicoïdale fixée autour de la partie cervicale du



nerf vague (voir figure ci-dessous). Les impulsions déclenchées par la fréquence cardiaque permettraient de diminuer les crises de plus de 50% et également de réduire la mort subite causée par l'épilepsie. En outre, une stimulation directement du foyer épileptogène via des électrodes intracrâniennes est pratiquée dans certains hôpitaux, on parle de stimulation réactive. Cette technique délivre des impulsions en captant les changements de fréquence électrique accrue synonyme d'une crise. (43)(87)

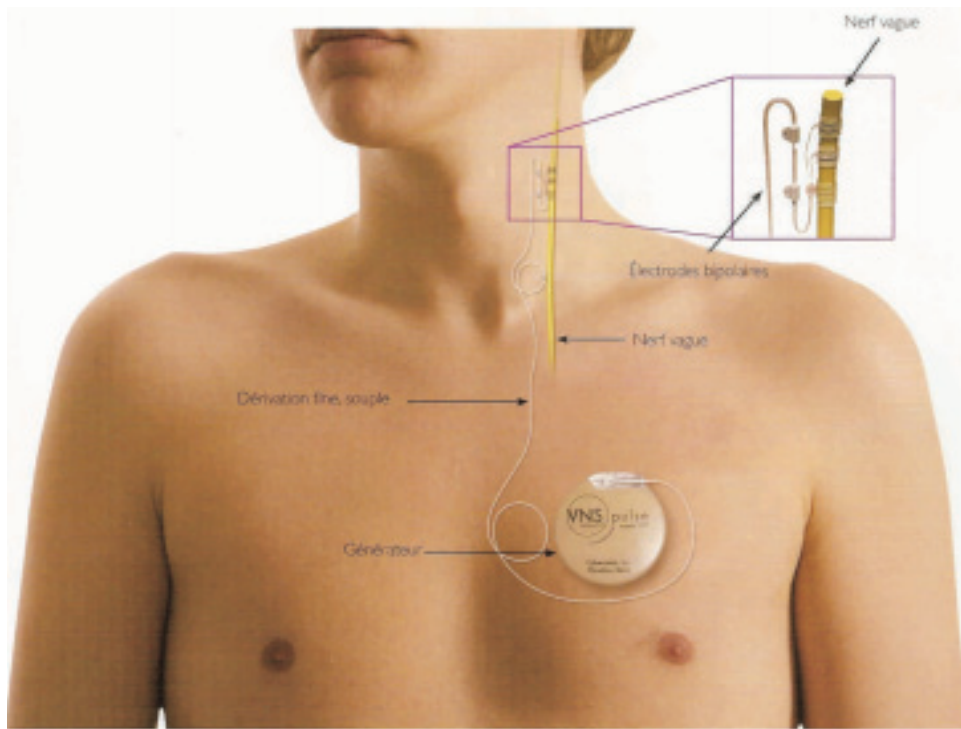


Figure 26: schéma de la neurostimulation vagale(88)

### 6.3.L'échelle de mesure de la réussite post-opératoire

Les résultats post-opératoires sont jugés selon la répétition des crises. Engel et al sont les pionniers de cette classification en 1993 permettant de caractériser le succès de l'opération.

- La classe I représente les patients libres de toute crise ou de très rares crises ou avec des auras non invalidantes.
- La classe II indique une réduction de la maladie de plus de 75%

- La classe III indique une réduction de la maladie entre 50 et 75%
- La classe IV indique une réduction de la maladie de moins de 50% ou un état inchangé ou aggravé.

De multiples raisons peuvent expliquer pourquoi les crises persistent après une chirurgie. Les plus courantes sont les mauvaises localisations des foyers, une ablation ou résection incomplète de la zone, la présence d'autres générateurs de crises ou bien la progression de la maladie sous-jacente. Dans ces cas, une seconde opération peut être envisagée.(87)

## 7. Présentation d'un cas clinique d'épilepsie réfractaire

### *7.1.L'histoire du patient et ses antécédents*

M.BM est un patient né le 30/05/1993, diagnostiqué épileptique à l'âge de 7 ans à Roanne. Dès sa première année de diagnostic il présente une PR, obligeant les médecins à changer de thérapie puis à entamer une bithérapie et enfin une trithérapie mais sans succès. Il est alors officiellement déclaré PR en 2000 à hauteur de 2 à 3 crises par mois.

M.BM, âgé de 26 ans, pèse 79 kg pour 182 cm et est un fumeur de plus de 10 paquets-années (soit l'équivalent d'un paquet de cigarettes par jour depuis 10 ans). Il a réussi à conserver un parcours scolaire classique entouré par sa famille. Après son brevet, il se dirige vers un CAP installateur thermique et est actuellement cariste depuis 2016. Initialement suivi à l'Hôpital Nord de Saint Etienne en neurologie, il est dirigé par son médecin en 2015 à l'Hôpital Pierre Wertheimer du GHE pour investiguer davantage sur la maladie dans l'éventualité de l'opérer.

Concernant les antécédents médicaux du patient, rien n'est potentiellement en lien avec le déclenchement de la maladie. Aucun antécédent néonatal, pas de convulsion hyperthermique, pas de traumatisme crânien, ni méningite, ni encéphalite et également aucun antécédent familial d'épilepsie. Les seuls antécédents médicaux du patient sont une chirurgie d'un kyste sacro-coccygien dans l'enfance et une fracture du nez en 2015.

## *7.2. Les manifestations cliniques de sa maladie*

M.BM présente une EPR rupture de contact avec sensation rétro-sternale à type de serrement, clignements palpébraux, parfois élévation du bras droit et déviation de la tête. Rarement l'épilepsie se généralise secondairement. Ce patient est sujet à des crises d'épilepsies de veille mais également durant le sommeil. Deux fois par mois il présente une crise éveillée qui se manifeste par des fourmillements dans la bouche et un blocage de la mâchoire, il rapporte également une fois par semaine une crise durant son sommeil. Lorsque la crise en période de sommeil commence, le patient se réveille en restant figé et asymptomatique pendant 20 secondes puis apparaissent des fourmillements dans la bouche, un faciès douloureux et tardivement des clonies hémi-faciès inférieures gauches, une respiration bruyante, une dystonie du membre supérieur droit avec quelques secousses cloniques du membre supérieur droit, plus modérées au membre supérieur gauche, enfin une sensation d'étouffement et d'une striction rétro-sternale ascendante.

Les facteurs favorisant ses crises sont la fatigue et la contrariété.

## *7.3. Diagnostic et incertitude médicale*

Les comptes rendus faits à Saint-Etienne rapportent une épilepsie fronto-temporale gauche PR. D'après un rapport rédigé par son neurologue en 2015, le médecin affirme que l'IRM cérébrale montre une impression de polymicrogyrie du pôle temporal gauche qui serait éventuellement compatible avec la clinique. Dans le cadre de cette épilepsie, suspectée malformative, il souhaiterait insérer son patient dans le circuit d'un bilan préchirurgical. Dès lors, plusieurs examens sont prescrits afin de localiser parfaitement le foyer épileptogène. D'ailleurs, M.BM étant gaucher, il était donc essentiel de déterminer la latéralisation du langage par IRM fonctionnelle pour être certain de ne pas retirer une zone d'éloquence.

Or, l'EEG en phase interictale montre en période de veille des ondes lentes et des rythmes rapides à droite sur Fp2-F8, et pendant le sommeil des pointes bifrontales prédominant à droite sur Fp2-F8. La localisation du foyer épileptogène s'avère ainsi difficile : l'EEG est plutôt en faveur d'une latéralisation à droite et l'IRM plutôt à gauche. De plus, la clinique

du patient n'oriente pas clairement les médecins sur le côté responsable des crises. Pendant longtemps considéré comme PR temporal gauche par le CHU de Saint-Etienne, les médecins lyonnais décident de discuter le cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Ils soulèvent qu'en IRM fonctionnelle l'activation bilatérale se présente sans nette prédominance hémisphérique, la première TEP n'a rien mis en évidence et l'IRM cérébrale n'est pas nette mais évoque un épais sillon en orbito-frontal droit. L'hypothèse d'un foyer épileptogène droit est avancée par les médecins lyonnais au vu de cette sémiologie d'allure insulo-operculaire droit à origine orbito-frontale.

L'épilepsie de ce patient est caractérisée de focale à étiologie cryptogénique, c'est-à-dire de cause inconnue.

#### *7.4. Tests psychologiques*

Comme démontrée dans la littérature, l'épilepsie développée chez l'enfant n'est pas sans conséquence cognitive. Elle peut altérer le développement mental en le ralentissant. C'est pourquoi il est essentiel de mettre en évidence une éventuelle atteinte psychologique. Le neuropsychologue procède à une batterie de tests et accorde des scores à chaque examen. La mémoire épisodique de M.BM est évaluée sur le plan matériel visuel, matériel verbal (chiffré et spatial), sur son abstraction conceptuelle et sa vitesse de réflexion et de lecture.

Sur le plan matériel visuel, les résultats sont satisfaisants, le rappel d'image ou dessin est bon. Néanmoins, sur le plan verbal, le rappel d'une histoire structurée est largement en deçà des normes, tout comme sur les empan chiffrés plus faibles que les empan spatiaux. Son abstraction conceptuelle est également altérée, ceci a été démontré lors de l'épreuve de raisonnement non verbal.

En somme, sur le plan neuropsychologique, il présente une difficulté à mobiliser sa mémoire de travail verbale et sa mémoire à court terme. Son raisonnement est abstrait en terme verbal et visuel. Ces résultats sont concordants avec la localisation operculo-insulaire droite de ce patient gaucher, mais le psychologue avance ceci avec la suspicion d'une mauvaise coopération de la part du patient.

## 7.5. Biologie

Le bilan biologique de M.BM a été réalisé d'une part pendant son enfance pour rechercher une étiologie infectieuse et d'autre part assez régulièrement lors de ses hospitalisations. Dans le cadre de son bilan pré-chirurgical un bilan assez récent, datant du 14 décembre 2019 ne montre aucune anomalie particulière.

<b>HEMATOLOGIE</b>			
<b>Numération globulaire</b>			
<small>(Impédance et focalisation hydrodynamique (GR, Ht) / Spectrophotométrie (Hb) – XN Sysmex)</small>			
<small>09-04-2019</small>			
Hématies	4.28	téra/l	(4.30–5.80) 4.23
Hémoglobine	14.5	g/dl	(13.4–16.7) 14.6
Hématocrite	42.3	%	(39.2–48.6) 41.9
Volume globulaire moyen	98.8	fl	(80.2–95.0) 99.1
T.G.M.H	33.9	pg	(27.2–32.8) 34.5
C.C.M.H.	34.3	g/dl	(32.4–36.3) 34.8
RDW	12.3	%	(12.0–17.0) 13.2
<b>Leucocytes</b>	5.80	giga/l	(4.10–10.80) 6.58
<small>(Fluorocytométrie en flux – XN Sysmex)</small>			
Polynucléaires neutrophiles	50.9 %	2.95 giga/l	(1.80–6.80) 2.76
Polynucléaires éosinophiles	1.2 %	0.07 giga/l	(0.05–0.56) 0.10
Polynucléaires basophiles	0.5 %	0.03 giga/l	(0.00–0.09) 0.03
Lymphocytes	36.2 %	2.10 giga/l	(1.30–3.80) 2.92
Monocytes	11.2 %	0.65 giga/l	(0.20–0.74) 0.77


Figure 27: Bilan biologique de M.BM

## 7.6. Traitements

M.BM a tout d'abord été traité durant son enfance en monothérapie par valproate de sodium. Puis, en raison d'aucune amélioration thérapeutique, le médecin procède au changement du valproate de sodium par la carbamazépine. La PR semble se manifester, une bithérapie par carbamazépine + lamotrigine est débutée.

En 2015, il entame une trithérapie avec l'ajout du clobazam le soir mais il est sujet à une aggravation de la fréquence et de l'intensité des crises morphéiques. Son médecin décide d'arrêter au plus tôt la clobazam et de la remplacer progressivement par le valproate de sodium.

Voici l'ordonnance actuelle de M.BM.

 **Ordonnance Bizone**  
Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du code de la sécurité sociale.

n° 14465 \* 01 Ambierle, le 11/10/2019

--	--

---

**Prescriptions relative au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONERANTE)**

---

- CARBAMAZEPINE 400 MG CP LP (TEGRETOL LP 400 mg Cpr pell séc LP 3Plq/10)  
1 comprimé le matin et 1 cp et 1/2 le soir .  
Traitement pour 6 mois. *on sait dcp TEGRETOL 200 mg -*
- LAMOTRIGINE 100 MG CP DISPERS/CROQUER (LAMICTAL 100 mg Cpr à croq/disp Plq/30)  
Prendre 1 comprimé le matin et le soir .  
Traitement pour 6 mois.
- LAMOTRIGINE 50 MG CP DISPERS/CROQUER (LAMICTAL 50 mg Cpr à croq/disp Plq/30)  
Prendre 1 comprimé le soir .  
Traitement pour 6 mois.
- VALPROATE DE SODIUM 500 MG CP LP (DEPAKINE CHRONO 500 mg Cpr pell séc LP 1Fl/30)  
Prendre 1 comprimé le soir .  
Traitement pour 6 mois.

Figure 28: Ordonnance de ville de M.BM datant du 11 octobre 2019

### 7.7. Le bilan préchirurgical

Suite à la RCP à Lyon de M.BM en 2017, les médecins ont décidé de recommencer la batterie de diagnostic en examinant par MEG, IRM, TEP et SEEG. Il entre ainsi dans le circuit du bilan préchirurgical.

### 7.7.1. Vidéo-EEG

L'examen de vidéo-EEG a mis en évidence un rythme rapide en localisation Fp2-F8. La vidéo a permis de confirmer les manifestations cliniques présentées ci-dessus.

### 7.7.2. TEP au $^{18}\text{F}$ -FDG

La TEP s'est déroulée au CERMEP de Lyon, le 3 septembre 2019. Le patient a reçu une injection intraveineuse de 147 MBq de  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglucose. L'acquisition est réalisée 40 min après l'injection du  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Le résultat montre une bonne fixation cérébrale du  $^{18}\text{F}$ -FDG, avec la présence de deux foyers hypométaboliques significatifs :

- Au niveau de la partie inférieure de la région centrale droite (région operculaire)
- Au niveau du carrefour temporo-pariéto-occipital gauche.

L'imagerie ci-dessous est la TEP de M.BM seule ou fusionnée à une base de données d'images appelées « images paramétriques ». Ces dernières comparent l'image du patient à des valeurs de sujets normaux. De la sorte, les régions anatomiques du patient et du panel de témoins sont superposées.

Le nombre d'écart-types positifs représenté par les couleurs du vert au rouge indique une bonne fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDG, alors que les nombres d'écart-types négatifs, du bleu au noir, indiquent une hypofixation.



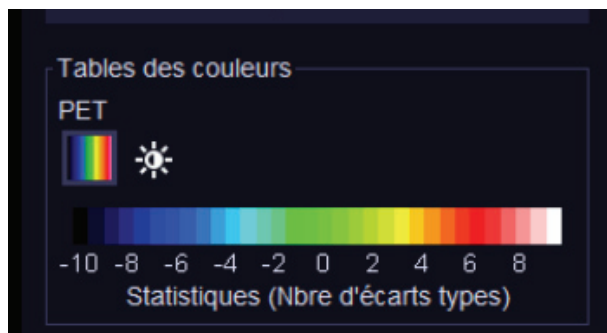
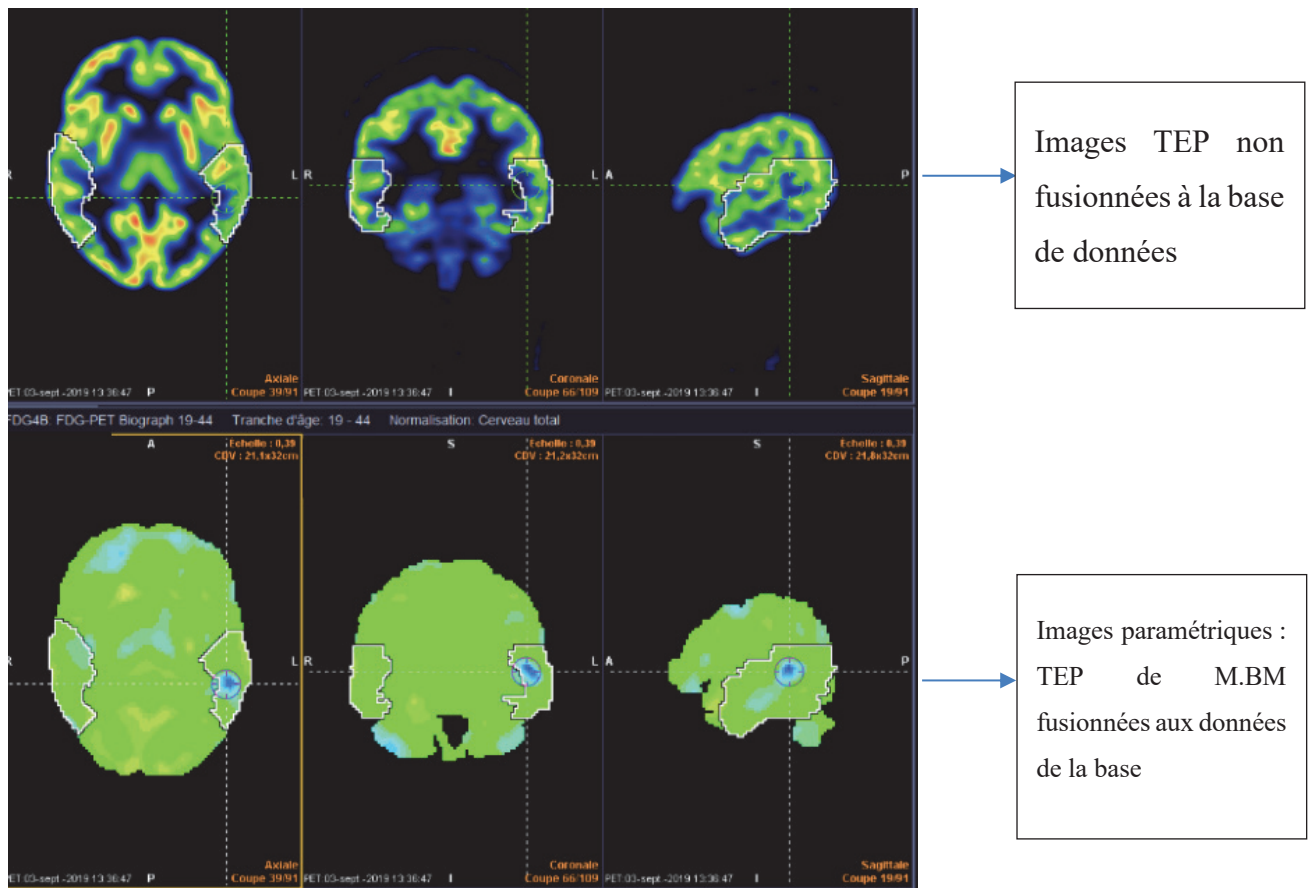
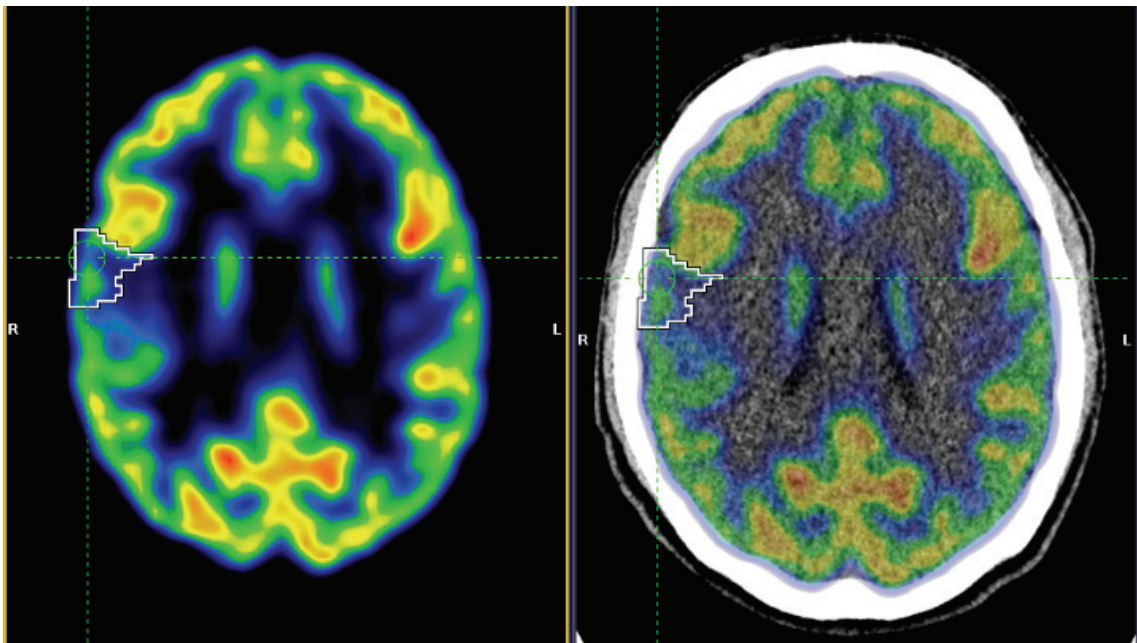


Figure 29: Coupes axiales, coronales et sagittales fusionnées ou non aux données paramétriques

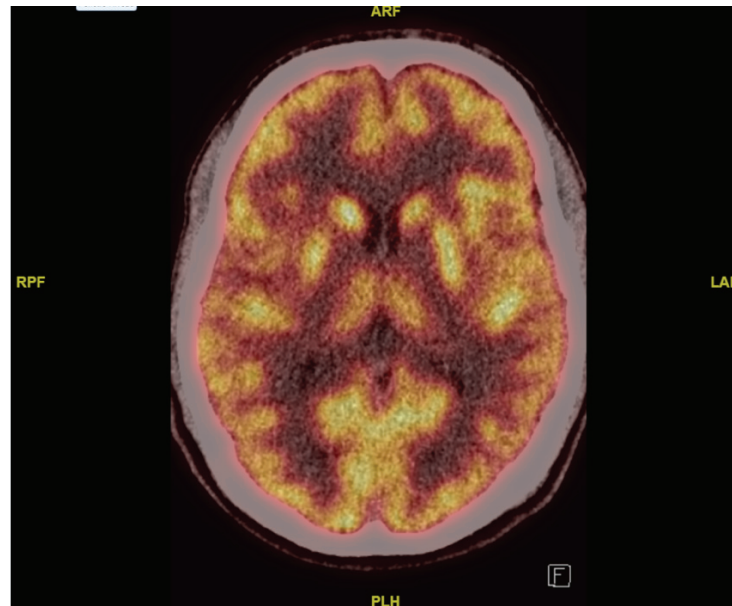
La TEP a été superposée à l'IRM anatomique. L'examen montre un métabolisme symétrique sur les structures temporales internes, externes, sur les structures occipitales et pariétales. Au niveau des structures frontales et insulo-operculaires à droite, nous observons un petit



*gyrus operculaire frontal avec un discret hypométabolisme en regard (voir la zone entourée sur l'image ci-dessous).*



*Figure 30: A gauche la TEP seule, à droite TEP fusionnée à l'IRM*

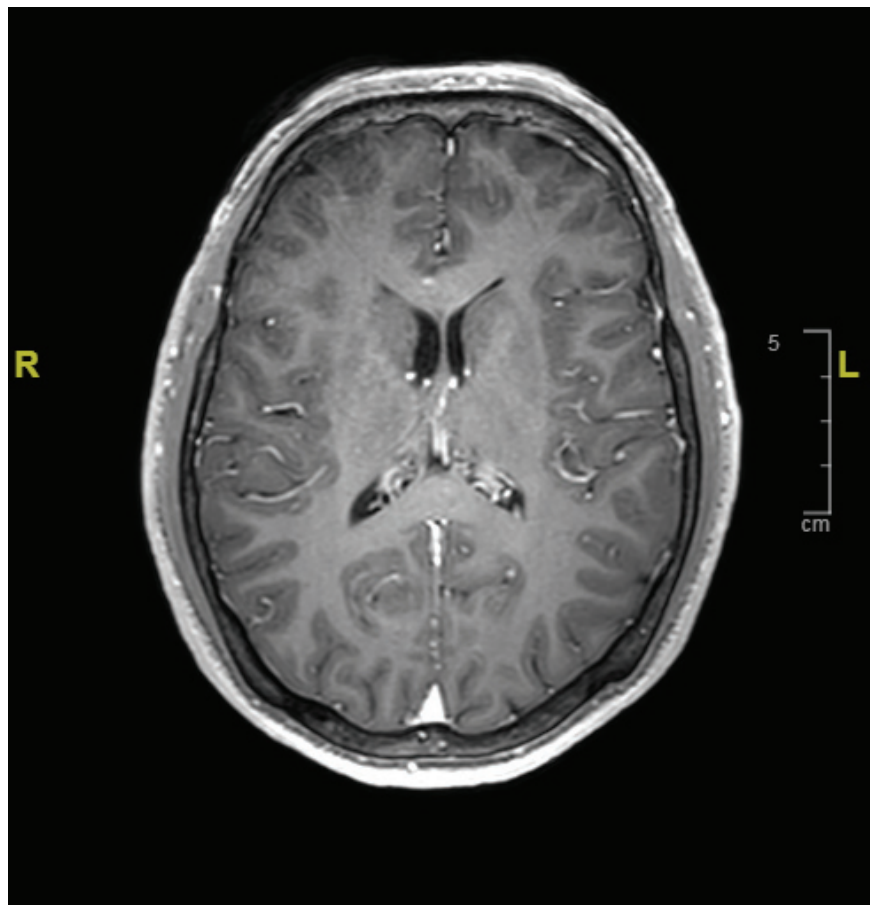


*Figure 31 TEP superposée à l'IRM sans outil de comparaison paramétrique*

*Nous constatons sur cette image de TEP superposée à l'IRM sans outil de comparaison paramétrique que la mise en évidence des zones hypométaboliques est plus difficile.*

### 7.7.3. IRM

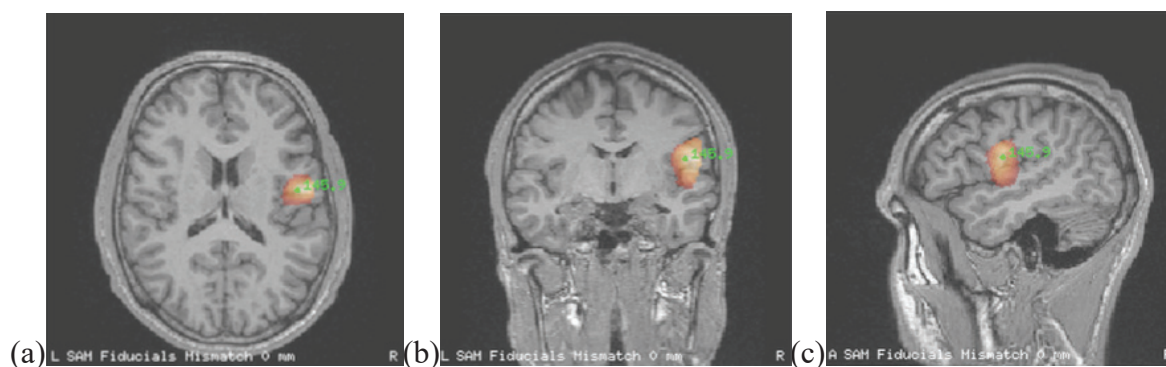
L'ancienne IRM de M.BM était difficilement interprétable. Alors une nouvelle IRM du 19/12/2019 a permis de détecter aucune anomalie parenchymateuse cérébrale focalisée, y compris en regard des anomalies décrites en TEP. Les suppositions des médecins stéphanois sont réfutées à Lyon, l'épilepsie ne semble pas être de cause malformative. En effet, le système ventriculaire des espaces sous arachnoïdiens est normal, il n'y a pas de prise de contraste intracrânienne et la perméabilité du réseau veineux intracrânien est aussi normale.



*Figure 32: IRM de M.BM du 19/12/2019, aucune malformation mise en évidence*

#### 7.7.4. MEG

L'analyse visuelle du tracé révèle la présence de très nombreuses anomalies paroxystiques focales au niveau temporal droit et central, à type de pointes ou de polypointes abondantes pendant le sommeil. La région operculo-insulaire droite est significativement mise en évidence comme génératrice d'ondes anormales.



*Figure 33: MEG de M.BM, anomalies paroxystiques operculo-insulaires droites identifiées par les techniques de filtrage spatial automatisées visibles en MEG selon (a) coupe axiale, (b) coupe coronale, (c) coupe sagittale.*

#### 7.7.5. Stéréo-électro-encéphalographie (SEEG)

##### 7.7.5.1. L'acte opératoire

Dès la RCP de 2017, la SEEG s'est positionnée comme un examen essentiel pour déterminer la localisation du foyer épileptogène. Au vu des imageries peu précises, la SEEG est incontournable avant d'envisager l'acte chirurgical par ablation ou résection.

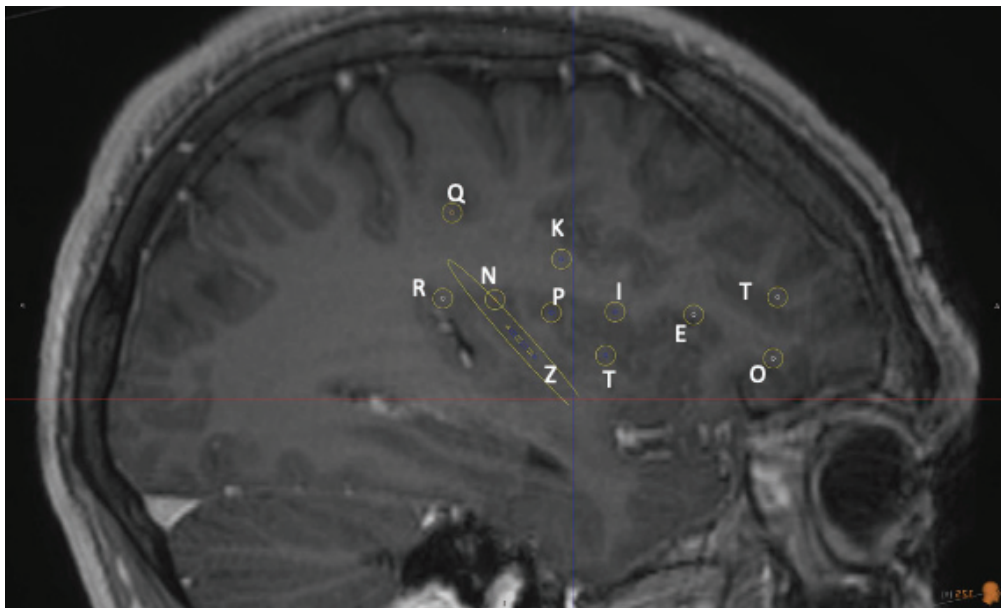
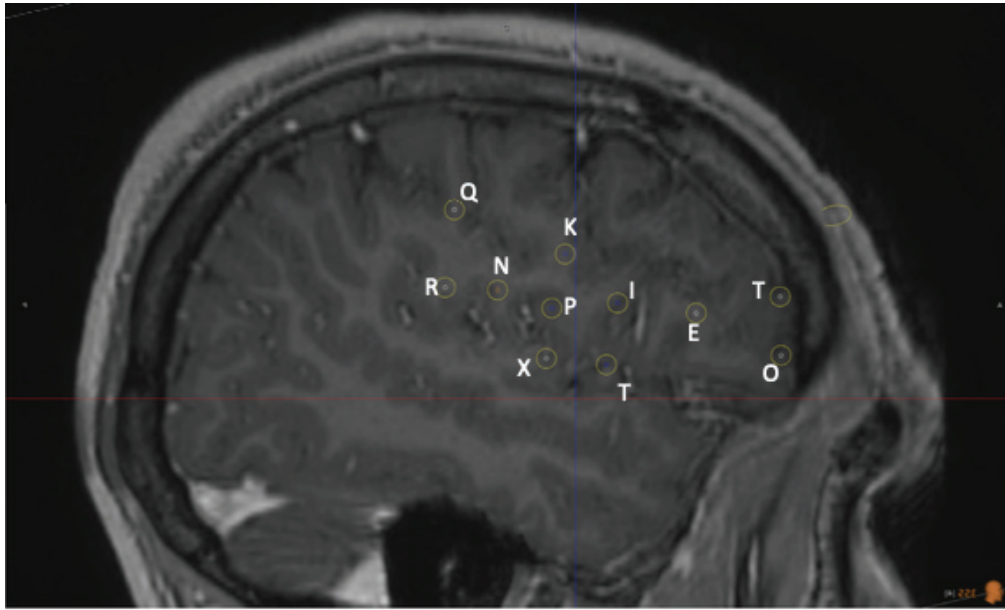
Comme présentée en amont, la SEEG est une technique exploratoire invasive qui nécessite la mise en place d'électrodes profondes pour l'enregistrement. L'intervention a été évoquée la première fois en 2017, mais elle est officiellement programmée le 21 janvier 2020. Durant ces trois années (2017-2020) le suivi du patient a été difficile. C'est fin 2019 qu'il se manifeste à

son médecin pour relancer son cas et être pris en charge à nouveau. La SEEG marque le point final à son bilan pré-chirurgical.

Avant l'intervention pour la pose d'électrodes SEEG, l'IRM sert de cartographie au neurochirurgien, il détermine ainsi les positions stratégiques des électrodes.

L'opération est d'une durée de 4h. La complexité du geste opératoire est due à la difficulté à ne pas rompre des veines lors de l'insertion des électrodes, d'où l'angiographie et les multiples IRM réalisées durant l'opération. 12 électrodes de l'ordre du millimètre sont implantées à droite au niveau temporo-occipital.

Le patient restera 10 jours hospitalisé, connecté 24h/24 à un lecteur d'enregistrement en attendant le déclenchement d'une crise pour l'analyse par vidéo-SEEG. Puis, le 31 janvier 2020, une seconde intervention nommée « thermocoagulation multiples des foyers épileptogènes guidées par la S.E.E.G » est programmée pour retirer les électrodes.



*Figure 34: Position des électrodes E, I, K, N, O, P, Q, R, S, T, X, Z au niveau temporel droit implantées à M.BM*

#### 7.7.5.2. *Le suivi post-opératoire et la désimplantation.*

Durant les 10 jours d'enregistrement SEEG, l'objectif est d'enregistrer au maximum les tracés en temps réel. L'idéal est le déclenchement d'une crise au plus tôt. C'est pourquoi les antiépileptiques sont progressivement diminués. Le 23 janvier 2020, la carbamazépine est diminuée à 400mg au lieu de 600mg le soir. Le 25 janvier, le sevrage continu car M.BM n'a pas eu de crise. La carbamazépine diminue à 200 mg le soir et la lamotrigine et le valproate de sodium sont inchangés. Le 27 janvier, aucune crise ne s'est manifestée, impliquant l'arrêt total de la carbamazépine le soir. Le 30 janvier, le patient signale durant la nuit une sensation de début de crise. Les tracés sont encore lus durant 24h puis la désimplantation est programmée.

L'examen SEEG est éprouvant pour M.BM, il ressent des céphalées et des douleurs au niveau des électrodes. Une nette crise épileptique ne s'est pas déclenchée mais les vidéos et enregistrements en continu ont pu montrer des anomalies paroxystiques.

Suite à l'opération du retrait des électrodes, M.BM reprend son traitement habituel.

#### 7.8. *Éducation thérapeutique*

Le 19 décembre 2019, M.BM commence sa première séance d'éducation thérapeutique (ETP). Ce patient semble peu coopérant avec les médecins comme le montrait déjà son test neuropsychologique. L'ETP est un moyen de mieux connaître sa maladie chronique et d'acquérir des compétences pour pouvoir la gérer. Elle se décline en 3 séances avec un diagnostic éducatif, un programme personnalisé et un bilan des compétences.

Le diagnostic éducatif de M.BM a lieu le 19 décembre 2019. L'éducateur lui demande ses connaissances de la maladie, ses croyances, ses difficultés ou facilités, ses motivations ou besoins, mais également comment il envisage l'avenir. M.BM évoque ses craintes, il dit craindre que « l'opération soit faite n'importe comment », qu'elle « échoue », il demande « est-il possible de revenir en arrière si ça ne marche pas ? ».



### *7.9.Sortie d'hôpital : quel avenir pour ce patient ?*

Le bilan préchirurgical de M.BM est enfin clôturé. La batterie d'examens doit être encore analysée par les médecins et une décision concrète doit être prise. La question en suspens est « va-t-il être opéré pour enfin réséquer le foyer épileptogène ? ». Les professionnels de santé doivent encore se réunir pour répondre cette question. Une suite favorable serait l'opération permettant ainsi de diminuer significativement le nombre de crises et donc progressivement sa prise d'AE, dans l'espoir de les arrêter totalement un jour.

Suite à son dernier examen SEEG, M.BM est rentré chez lui et bénéficie d'un arrêt maladie. Il poursuivra ses rendez-vous d'éducation thérapeutique, ce qui pourrait l'aider à mieux connaître et accepter sa maladie.

# Conclusion

Ce travail de thèse constitue un état de l'art sur l'épilepsie réfractaire. Cette maladie se montre complexe en termes de manifestations cliniques, syndromes, étiologies ou encore en facteurs de risque. C'est pourquoi, il est préférable d'évoquer « des épilepsies » en raison des diverses facettes qu'elle présente. Cette pathologie est un fardeau qui altère fortement la qualité de vie des patients. Pour près d'un quart d'entre eux, la thérapie médicamenteuse est un échec. Cette catégorie de patient voit pour seule issue une thérapie chirurgicale à condition d'une localisation parfaite des foyers épileptogènes. Les progrès dans le domaine de l'imagerie montrent que ces outils sont incontournables au diagnostic du patient, mais également à l'établissement d'une cartographie précieuse pour les praticiens. Néanmoins, l'interprétation de ces images est délicate, il est donc important de toutes les confronter car elles exposent souvent l'étendue du foyer à des régions annexes. Dans le bilan préchirurgical, la réalisation de différentes imageries est essentielle mais l'imagerie nucléaire possède une place privilégiée. Elle apporte une précision sur la localisation et permet d'évoquer le pronostic post-opératoire. D'ailleurs, l'imagerie nucléaire a démontré son rôle à pouvoir trancher lorsque les différentes imageries sont discordantes. Elle permet de conclure sur la confirmation ou l'infirmité des résultats des autres diagnostics. L'avancée des technologies ouvre un nouveau champ de recherche grâce à la SISCO (Subtracting Ictal SPECT images Co registered to MRI), ce moyen apporte une perspective prometteuse sur une nouvelle façon de prendre en charge les patients en bilan préchirurgical. Un nouvel espoir naît alors avec une prise en charge plus rapide et moins traumatisante comparativement aux techniques invasives. La présentation du cas clinique de M.BM a permis de mettre en avant la nécessité d'effectuer plusieurs imageries dans le bilan préchirurgical afin de confirmer les foyers épileptogènes. La TEP (Tomographie par Émission de Positons) et la SEEG (Stéréo-Electro-EncéphaloGraphie) ont permis d'offrir à ce patient l'espoir d'une chirurgie curatrice.



**Le Président de la thèse,**

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 27 janvier 2021

**Professeur Luc ZIMMER**  
Faculté de Pharmacie-Université Lyon 1  
Hospices Civils de Lyon



Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie  
Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,  
**Professeure C. VINCIGUERRA**



# BIBLIOGRAPHIE

1. Latour P. Épilepsie et psychiatrie aujourd'hui. Bull Dhistoire Depistemologie Sci Vie. Editions Kimé; 2013;Volume 20(1):63-78.
2. Polard A. L'épilepsie du sujet [thesis, en ligne]. <http://www.theses.fr>. Rennes 2; 2003 [cité le 26 mars 2020]. Disponible: <http://www.theses.fr/2003REN20001>
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. avr 2014;55(4):475-82.
4. FFRE [En ligne]. FFRE | L'épilepsie, qu'est-ce que c'est ?; [cité le 29 janv 2020]. Disponible: <https://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/quest-ce-que-cest/>
5. Yann C. Haute Autorité de santé. 2019;39.
6. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet Lond Engl*. 16 2019;393(10172):689-701.
7. EPILEPSIE-STAT\_2018.pdf [En ligne]. [cité le 29 janv 2020]. Disponible: [https://www.fahres.fr/wp-content/uploads/sites/16/2019/05/EPILEPSIE-STAT\\_2018.pdf](https://www.fahres.fr/wp-content/uploads/sites/16/2019/05/EPILEPSIE-STAT_2018.pdf)
8. [En ligne]. Principaux repères sur l'épilepsie; [cité le 29 janv 2020]. Disponible: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
9. Bernard C. Physiopathologie des épilepsies : avancées récentes. *Presse Médicale*. 1 mars 2011;40(3):256-64.
10. Morini D, Constant H. La place du régime cétogène dans l'épilepsie pharmacorésistante de l'enfant: étude rétrospective au sein du service de neurologie pédiatrique. Lyon : Bibliothèque Lyon 1; 2017.
11. Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov*. janv 2010;9(1):68-82.

12. Collège des Enseignants de Neurologie [En ligne]. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte; 16 sept 2016 [cité le 7 juin 2020]. Disponible: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte>
13. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. avr 2017;58(4):512-21.
14. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. avr 2017;58(4):522-30.
15. [En ligne]. AboutKidsHealth; [cité le 16 févr 2020]. Disponible: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=2071&language=French>
16. Manford M. Recent advances in epilepsy. *J Neurol*. août 2017;264(8):1811-24.
17. [En ligne]. Types De Crises D'épilepsie | Canadian Epilepsy Alliance; [cité le 5 févr 2020]. Disponible: <https://www.canadianepilepsyalliance.org/a-propos-de-lepilepsie/les-types-de-crisis-depilepsie/?lang=fr>
18. [En ligne]. Berg AT. Révision Terminologique et Conceptuelle de l'organisation des crises épileptiques et des épilepsies : Rapport de la Commission de ILAE sur la Classification et la Terminologie, 2005---2009; [cité le 4 févr 2020]. Disponible: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:vFKwSxGCJwkJ:https://www.ila.org/download.cfm%3Fdownloadfile%3D9BDE3412-76D2-11E7-A06D141877632E8F%26typename%3DdmFile%26fieldname%3Dfilename+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr>
19. [En ligne]. Orphanet: Syndrome de West; [cité le 16 févr 2020]. Disponible: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=3451](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=3451).
20. [En ligne]. Orphanet: Syndrome de Jeavons; [cité le 16 févr 2020]. Disponible:

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=fr&Expert=139431](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=139431)

21. Dravet C. Plus qu'une épilepsie, une maladie : le syndrome de Dravet. *Contraste*. 5 nov 2013;N° 38(2):177-93.
22. Concilio [En ligne]. Reinaud DF. Tout ce qu'il faut savoir sur l'encéphalite de Rasmussen; [cité le 16 févr 2020]. Disponible: <https://www.concilio.com/neurologie-encephalite-de-rasmussen>
23. [En ligne]. Orphanet: Syndrome de Lennox Gastaut; [cité le 16 févr 2020]. Disponible: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=2382](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2382)
24. [En ligne]. Orphanet: Epilepsie myoclonostatique; [cité le 16 févr 2020]. Disponible: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=1942](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=1942)
25. [En ligne]. EPILEPSY IMITATORS; [cité le 26 févr 2020]. Disponible: <https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>
26. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman M-L, Lee MA, et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol*. 3 juill 2002;40(1):142-8.
27. Tabatabaei SS, Delbari A, Salman-Roghani R, Shahgholi L, Fadayevatan R, Mokhber N, et al. Seizures and epilepsy in elderly patients of an urban area of Iran: clinical manifestation, differential diagnosis, etiology, and epilepsy subtypes. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. août 2013;34(8):1441-6.
28. Louise T. Prise en charge d'une épilepsie nouvellement diagnostiquée. *Presse Médicale*. mars 2018;47(3):227-33.
29. [En ligne]. CSST Renforcement des mesures de réduction des risques liés à l'exposition in utero aux antiépileptiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; [cité le 28 févr 2020]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-specialises-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/Comites-scientifiques-temporaires/CSST-Renforcement-des->

30. [En ligne]. Nouveaux et anciens antiépileptiques : ce que le pédiatre doit connaître; [cité le 28 févr 2020]. Disponible: [http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:gNlfP1P9nY4J:www.realites-pediatriques.com/wp-content/uploads/sites/3/2016/10/RP\\_203\\_Vallee.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr](http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:gNlfP1P9nY4J:www.realites-pediatriques.com/wp-content/uploads/sites/3/2016/10/RP_203_Vallee.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr)
31. Hanaya R, Arita K. The New Antiepileptic Drugs: Their Neuropharmacology and Clinical Indications. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(5):205-20.
32. [En ligne]. VIDAL - Épilepsie de l'adulte - Traitements; [cité le 28 févr 2020]. Disponible: [https://www.vidal.fr/recommandations/1679/epilepsie\\_de\\_l\\_adulte/traitements/#d2071e311](https://www.vidal.fr/recommandations/1679/epilepsie_de_l_adulte/traitements/#d2071e311)
33. Jacob S, Nair AB. An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. *Drugs RD*. déc 2016;16(4):303-16.
34. [En ligne]. VIDAL - Recherche : antiépileptique; [cité le 3 mars 2020]. Disponible: <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:anti%C3%A9pileptique/>
35. Delisle J. épilepsie: pharmacocinétique et interactions (2ème partie). :12.
36. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. déc 2014;16(4):409-31.
37. [En ligne]. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé; [cité le 5 mars 2020]. Disponible: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
38. Tomson T, Dahl M-L, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for

epilepsy. Cochrane Database Syst Rev [En ligne]. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cité le 4 janv 2021];(2). Disponible:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002216.pub2/full/fr>

39. Francine D. Épilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes. 2020;44.
40. Ministère des Solidarités et de la Santé [En ligne]. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Cas particuliers; 5 janv 2021 [cité le 5 janv 2021]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/cas-particuliers>
41. 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: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia*. 3 nov 2009;51(6):1069-77.
42. Kwan P. Drug-Resistant Epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;8.
43. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurol Engl Ed*. sept 2015;30(7):439-46.
44. PERRET J. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Conférence de consensus. HAS. mars 2004.
45. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59(12):2179-93.
46. Picot M-C, Baldy-Moulinier M, Dauris J-P, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. juill 2008;49(7):1230-8.
47. Voll A, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, Téllez-Zenteno JF. Predicting drug

resistance in adult patients with generalized epilepsy: A case-control study. *Epilepsy Behav EB*. déc 2015;53:126-30.

48. Xiong J, Mao D-A, Liu L-Q. Research Progress on the Role of ABC Transporters in the Drug Resistance Mechanism of Intractable Epilepsy. *BioMed Res Int*. 2015;2015:194541.

49. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, Cucullo L, Goodrich K, Bingaman W, et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*. déc 2001;42(12):1501-6.

50. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med*. 10 avr 2003;348(15):1442-8.

51. Chouchi M, Kaabachi W, Klaa H, Tizaoui K, Turki IB-Y, Hila L. Relationship between ABCB1 3435TT genotype and antiepileptic drugs resistance in Epilepsy: updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 15 févr 2017;17(1):32.

52. Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett*. 22 2018;667:27-39.

53. Vezzani A, Lang B, Aronica E. Immunity and Inflammation in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 18 déc 2015;6(2):a022699.

54. [En ligne]. VIDAL - Épilepsie de l'adulte - Prise en charge; [cité le 19 déc 2019]. Disponible:

[https://www.vidal.fr/recommandations/1679/epilepsie\\_de\\_l\\_adulte/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1679/epilepsie_de_l_adulte/prise_en_charge/)

55. Laxer KD, Trinkka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav EB*. août 2014;37:59-70.

56. Rüber T, David B, Elger CE. MRI in epilepsy: clinical standard and evolution. *Curr*

Opin Neurol. 2018;31(2):223-31.

57. Andreelli F, Mosbah H. IRM fonctionnelle cérébrale : les principes. Médecine Mal Métaboliques. 1 févr 2014;8(1):13-9.

58. Grouiller F. Cartographie fonctionnelle du cerveau épileptique lors des évaluations préchirurgicales [thesis, en ligne]. Université Joseph Fourier (Grenoble); 2008 [cité le 31 déc 2019]. Disponible: <http://www.theses.fr/2008GRE10116>

59. [En ligne]. CINQ - EEG; [cité le 31 déc 2019]. Disponible: <http://www.cinq.ulaval.ca/EEG>

60. van Mierlo P, Papadopoulou M, Carrette E, Boon P, Vandenberghe S, Vonck K, et al. Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization. Prog Neurobiol. 1 oct 2014;121:19-35.

61. Shah AK, Mittal S. Invasive electroencephalography monitoring: Indications and presurgical planning. Ann Indian Acad Neurol. 3 janv 2014;17(5):89.

62. Bourdillon P, Guénot M. De la thermocoagulation par radiofréquence guidée par électroencéphalographie intracrânienne stéréotaxique dans les épilepsies focales pharmaco-résistantes / Pierre Bourdillon ; sous la direction de Marc Guénot. Lyon : Bibliothèque Lyon 1; 2015.

63. [En ligne]. Site internet du CERMEP / Plateaux techniques / MEG / Pour en savoir plus...; [cité le 27 janv 2020]. Disponible: [https://www.cermep.fr/ged.php?login=vvv&catagenda=678404593d4722c&pk\\_orga=9&pkcateg=302](https://www.cermep.fr/ged.php?login=vvv&catagenda=678404593d4722c&pk_orga=9&pkcateg=302)

64. Marc GG FRAYSSE. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques. Lavoisier; 466 p.

65. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences; 2012. 546 p.



66. Ergün EL, Saygi S, Yalnizoglu D, Oguz KK, Erbas B. SPECT-PET in Epilepsy and Clinical Approach in Evaluation. *Semin Nucl Med.* 1 juill 2016;46(4):294-307.
67. [En ligne]. Chapitre Ier : Dispositions générales. (Articles L5121-1 à L5121-21) - Légifrance; [cité le 28 sept 2020]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000037950971/2019-01-01/>
68. [En ligne]. Décisions réglementaires - ASN; [cité le 26 sept 2020]. Disponible: <https://www.asn.fr/Reglementer/Bulletin-officiel-de-l-ASN/Fonctionnement-de-l-ASN/Decisions-reglementaires>
69. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - CERESTAB 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique - Base de données publique des médicaments; [cité le 3 oct 2020]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65487381&typedoc=R>
70. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - CERETEC 500 microgrammes, trousse radiopharmaceutique - Base de données publique des médicaments; [cité le 3 oct 2020]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64378030&typedoc=R>
71. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - NEUROLITE, trousse pour la préparation radiopharmaceutique : Injection de Biscate de Technétium (99mTc) - Base de données publique des médicaments; [cité le 3 oct 2020]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60635125&typedoc=R>
72. Petegnief Y, Barrau C, Caremeau C, Coulot J. Contrôle de qualité et mesure des performances des gamma caméras. :103.
73. la Fougère C, Rominger A, Förster S, Geisler J, Bartenstein P. PET and SPECT in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav.* mai 2009;15(1):50-5.
74. Rubinstein M, Laurent E, Stegen M. Médecine nucléaire: manuel pratique. De Boeck Université; 2000. 182 p.

75. Stamoulis C, Verma N, Kaulas H, Halford JJ, Duffy FH, Pearl PL, et al. The promise of subtraction ictal SPECT co-registered to MRI for improved seizure localization in pediatric epilepsies: Affecting factors and relationship to the surgical outcome. *Epilepsy Res.* 2017;129:59-66.
76. [En ligne]. Radioactivite : TEP : Principe; [cité le 6 janv 2020]. Disponible: [http://www.laradioactivite.com/site/pages/TEP\\_Principe.htm](http://www.laradioactivite.com/site/pages/TEP_Principe.htm)
77. [En ligne]. Le FDG; [cité le 9 janv 2020]. Disponible: <http://1s-tal-tpe.e-monsite.com/pages/le-tep-scan/le-fdg.html>
78. Gillet N. Analyse quantitative de la tomoscintigraphie par émission de positons au 18[indice]F-FDG dans l'épilepsie temporale pharmacorésistance: comparaison de deux méthodes de normalisation spatiale. *M P.* 2009;137.
79. Papathanassiou D, Domange-Testard A, Thiriaux A, Bruna-Muraille C, Cuif-Job A, Motte J, et al. Place de la TEP au FDG dans le bilan des épilepsies pharmacorésistantes. *Médecine Nucl.* 1 juin 2009;33(6):352-62.
80. Jaisani Z, Miletich RS, Ramanathan M, Weinstock AL. Clinical FDG-PET Findings in Patients with Temporal Lobe Epilepsy: Concordance with EEG and MRI. *J Neuroimaging.* 29 oct 2019;jon.12671.
81. Duncan JS. Brain imaging in epilepsy. *Pract Neurol.* oct 2019;19(5):438-43.
82. von Oertzen TJ. PET and ictal SPECT can be helpful for localizing epileptic foci: *Curr Opin Neurol.* avr 2018;31(2):184-91.
83. Perissinotti A, Niñerola-Baizán A, Rubí S, Carreño M, Marti-Fuster B, Aparicio J, et al. PISCOM: a new procedure for epilepsy combining ictal SPECT and interictal PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(13):2358-67.
84. O'Brien TJ, O'Connor MK, Mullan BP, Brinkmann BH, Hanson D, Jack CR, et al. Subtraction ictal SPET co-registered to MRI in partial epilepsy: description and technical

validation of the method with phantom and patient studies. Nucl Med Commun. janv 1998;19(1):31-45.

85. Martí Fuster B, Esteban O, Planes X, Aguiar P, Crespo C, Falcon C, et al. FocusDET, a new toolbox for SISCO analysis. Evaluation of the registration accuracy using Monte Carlo simulation. Neuroinformatics. janv 2013;11(1):77-89.

86. Revue Médicale Suisse [En ligne]. Netgen. Chirurgie de l'épilepsie : l'approche curative; [cité le 19 janv 2020]. Disponible: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-247/Chirurgie-de-l-epilepsie-l-approche-curative>

87. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. The Lancet. févr 2019;393(10172):689-701.

88. [En ligne]. La neurostimulation vagale comme traitement des MICI; [cité le 18 mars 2020]. Disponible: <https://www.afa.asso.fr/article/voir/traitement-mici-neurostimulation-vagale.html>

# Annexes

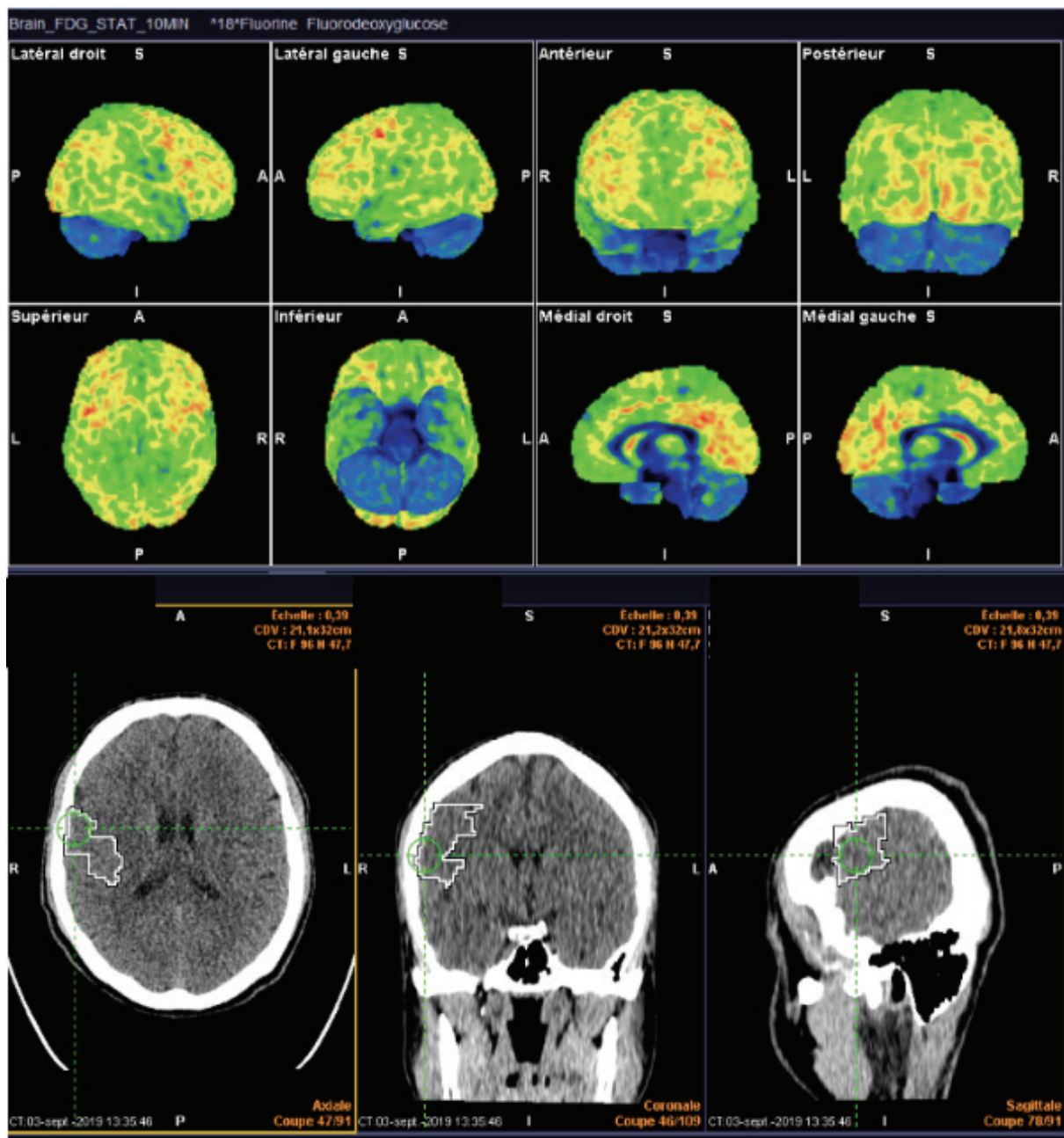
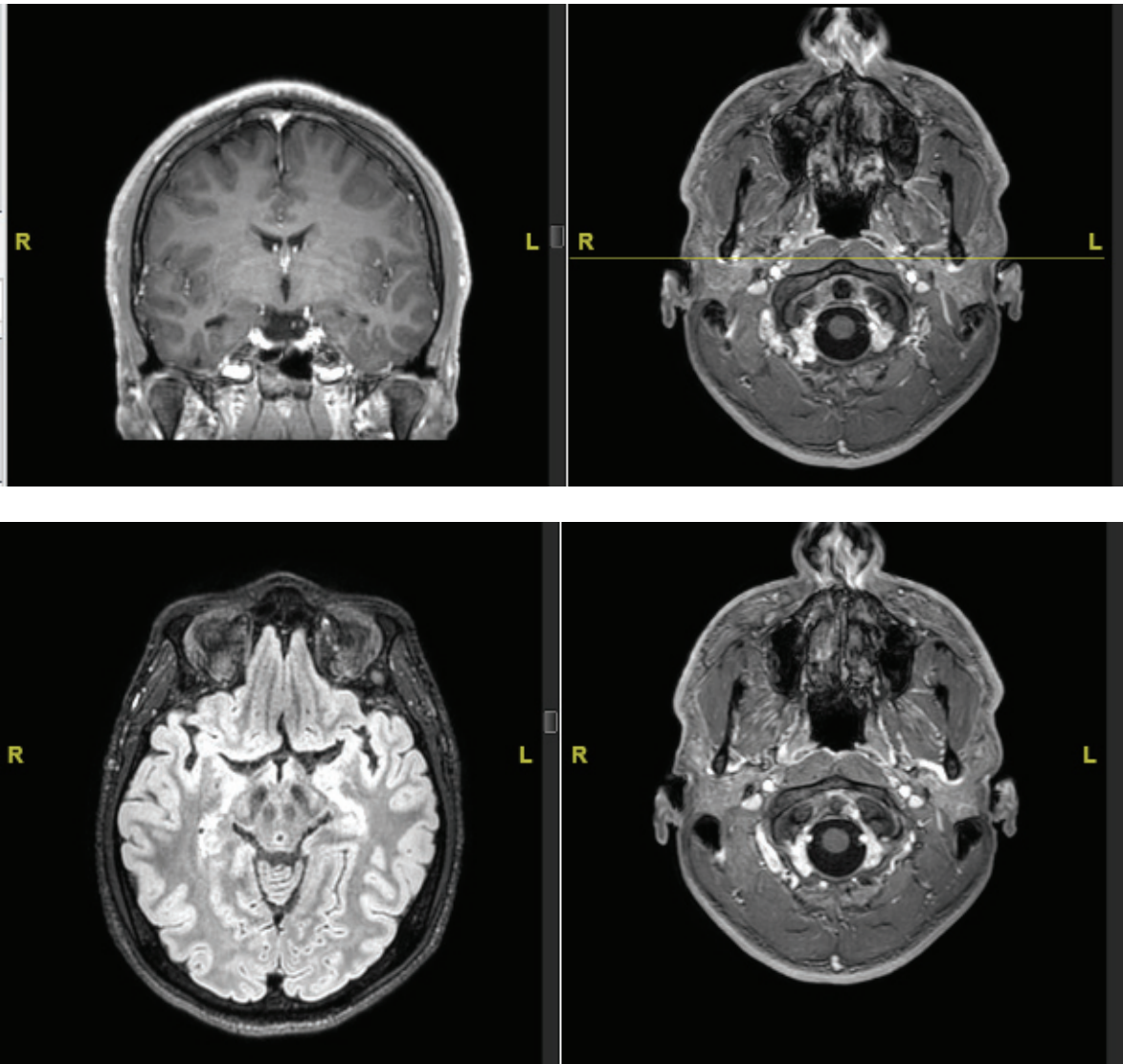


Figure 35 Images paramétriques de la TEP de M.BM (selon toutes les vues)



*Figure 36 Autres IRM de M.BM ne montrant aucune anomalie morphologique*

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.