

Abréviations

Liste des abréviations

- ATCD** : antécédent
- Av J-C** : avant Jésus-Christ
- CGTC** : crise généralisée tonico-clonique
- CHU** : centre hospitalier universitaire
- CP** : crise partielle
- CPC** : crise partielle clonique
- EEG** : électro-encéphalogramme
- EG** : épilepsie généralisée
- EPPR** : épilepsie partielle pharmaco-résistante
- ILAE** : international league against epilepsy
- IRM** : imagerie par résonance
- IRMf** : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
- MAE** : médicaments anti-épileptiques
- MNI** : Montreal neurological institute
- Nb** : nombre
- PET** : positron emission tomography
- RAS** : rien à signaler
- SPECT** : single-photon emission computed tomography
- TDM** : tomодensitométrie
- TEM** : tomographie d'émission monophotonique
- TEP** : tomographie par émission de positrons
-

Plan

<u>Introduction</u>	1
<u>Matériel et méthodes</u>	4
I. Nature de l'étude.....	5
II. Malades.....	5
1. Critères d'inclusion.....	5
2. Critères d'exclusion.....	5
III. Recueil des données.....	5
<u>Résumé des observations</u>	6
<u>Résultats</u>	15
I. Données épidémiologiques.....	16
1. Age.....	16
2. Sexe.....	16
II. Données cliniques.....	16
1. Durée d'évolution.....	16
2. Symptomatologie.....	17
2.1. Type de crise.....	17
2.2. Fréquence des crises.....	17
3. Données de l'examen somatique.....	18
III. Données paracliniques.....	19
1. Electro-encéphalogramme.....	19
2. Imagerie cérébrale.....	22
2.1. Imagerie par résonance magnétique.....	22
2.2. Tomodensitométrie.....	22
IV. Données thérapeutiques.....	23
1. Anesthésie.....	23
2. Position.....	23
3. Technique opératoire.....	24
V. Données évolutives.....	32
1. Evolution favorable.....	32

2. Evolution stationnaire.....	32
3. Complications.....	33
4. Décès.....	33
5. Recul.....	33
Discussion	34
I. Historique : les longs débuts de la chirurgie de l'épilepsie.....	35
II. Anatomie fonctionnelle du corps calleux.....	44
1. Définition.....	44
2. Physiologie et rôle du corps calleux.....	44
2.1. Influences inhibitrices et excitatrices du corps calleux.....	44
2.2. Transfert d'informations sensorimotrices.....	45
2.3. Transfert d'informations sémantiques.....	46
2.4. Transfert d'apprentissages.....	47
2.5. Coopération interhémisphérique.....	47
III. Les épilepsies pharmaco-résistantes.....	51
1. Définition de la pharmaco-résistance.....	51
1.1. Les risques de la pharmaco-résistance.....	52
1.2. Les pseudo pharmaco-résistances.....	53
1.2.1. L'existence de facteurs extérieurs de pharmaco-résistance.....	54
1.2.2. L'existence d'une mauvaise compliance.....	54
1.2.3. Le traitement inadapté avec aggravation paradoxale.....	55
1.3. La relativité de la pharmaco-résistance.....	55
1.4. La pharmaco-résistance en pratique clinique.....	57
1.5. Particularités des épilepsies partielles de l'enfant.....	61
1.5.1. Quand évoquer une pharmaco-résistance chez l'enfant ?	62
1.5.2. Critères prédictifs précoces.....	62
1.5.3. Quelles étiologies ?	63
2. Epidémiologie de la pharmaco-résistance.....	64
2.1. Le taux d'incidence.....	65
2.2. Le taux de prévalence.....	66
2.3. Le taux de rémission.....	66
2.4. Le taux de récurrence des crises sous traitement.....	69
2.5. Le taux de rechute après arrêt de la médication.....	69
2.6. A partir de quand doit-on parler de pharmaco-résistance ?	69
IV. Traitement des épilepsies pharmaco-résistantes.....	71
1. Qui opérer et quand ?	71

2. Recommandations générales pour l'évaluation préchirurgicale des patients.....	73
3. Bilan préchirurgical.....	74
3.1. Classification de l'épilepsie.....	74
3.2. Recherche d'une étiologie.....	74
3.3. Localisation des foyers épileptogènes.....	75
4. Techniques chirurgicales.....	77
4.1. Chirurgie curative.....	77
4.1.1. Résections cérébrales.....	77
4.1.2. Interventions de déconnexion.....	79
4.1.3. Chirurgie des hamartomes hypothalamiques.....	80
4.2. Chirurgie palliative.....	80
4.2.1. Callosotomie.....	80
A. Indications.....	81
B. Contre-indications ou facteurs de pronostic défavorable.....	84
C. Données spécifiques aux callosotomies chez l'enfant.....	84
4.2.2. Transsection sous piaie.....	88
4.3. Stimulation vagale.....	88
Conclusion	89
Résumés	91
Bibliographie	95

Introduction

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes. C'est une répétition des crises qui sont dues à des décharges excessives et hyper synchrones d'une population de neurones corticaux. Cette maladie représente un véritable problème de santé publique vu ses répercussions socioprofessionnelles majeures. Si le traitement médicamenteux est la règle on considère néanmoins que 20 % des épilepsies sont pharmacorésistantes.

Les épilepsies rebelles [1] se définissent par la persistance des crises d'épilepsie à une fréquence invalidante malgré un traitement médicamenteux bien conduit comportant l'usage des anti-épileptiques classiques et de nouvelles molécules isolément et en association. La fréquence élevée des crises, leur caractère parfois traumatique, le retentissement des crises répétées sur le développement psychomoteur et le comportement des individus, et les effets secondaires majeurs des médicaments anti-épileptiques sont autant d'éléments qui peuvent conduire dans certains cas à envisager un traitement chirurgical.

La spécificité de la chirurgie de l'épilepsie [3] est qu'il s'agit d'une chirurgie fonctionnelle : topographie et volume cérébral qui vont être réséqués seront déterminés, non par des anomalies anatomiques, mêmes si celles-ci sont souvent présentes, mais par des anomalies électrophysiologiques. Les indications chirurgicales et le succès de la chirurgie sont étroitement liés à la qualité des investigations pré-opératoires. La chirurgie de l'épilepsie relève donc d'une démarche pluridisciplinaire médico-chirurgicale.

Deux approches chirurgicales sont proposées en fonction du type d'épilepsie [4, 5] : la chirurgie dite curative ou d'exérèse dont l'objectif est de guérir l'épilepsie en supprimant le ou les foyers épileptogènes ; elle est indiquée dans les épilepsies partielles. La chirurgie palliative [10] qui a pour objectif de diminuer la fréquence ou la gravité de certaines crises en interrompant des connections calleuses « callosotomie » ou corticales : elle est proposée dans certaines épilepsies secondairement généralisées ou localisées aux régions fonctionnelles.

La callosotomie réalisée pour la première fois en 1940 [7] est une technique chirurgicale visant à déconnecter le foyer épileptogène des crises des régions normales du cerveau. Dans cette chirurgie, le corps calleux est sectionné afin de déconnecter les deux hémisphères du cerveau [8]. Par conséquent, les crises ne se propagent plus de l'hémisphère épileptique à

l'hémisphère plus normal du cerveau. Cette chirurgie ne guérit pas l'épilepsie mais peut aider à réduire la fréquence et la gravité des crises. Elle est particulièrement efficace chez les patients ayant des crises avec chutes. Ce type de crises est caractérisé par des chutes soudaines sans signes précurseurs [9, 13]. Cette technique chirurgicale a bien progressé au cours des dix dernières années et ceci grâce à la mise au point de meilleures techniques d'imagerie comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en particulier l'IRM fonctionnelle (IRMf) et une meilleure localisation des crises avec le perfectionnement de l'électro-encéphalogramme (EEG), de la tomographie d'émission monophotonique (TEM) et de la tomographie par émission de positrons (TEP) permettant ainsi d'augmenter l'innocuité et l'efficacité de la chirurgie dans le traitement de l'épilepsie.

Nous proposons de revoir une série de quatre malades ayant bénéficié de callosotomie réalisée au service de neurochirurgie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech entre l'année 2003 et l'année 2011 en collaboration étroite avec l'équipe du service de pédiatrie A sous la direction du professeur BOUSKRAOUI. Le but de notre travail est d'analyser les résultats de l'expérience du service de neurochirurgie à travers cette série et de mettre le point sur l'intérêt thérapeutique et évolutif de la callosotomie dans l'épilepsie rebelle.

Patients & méthodes

I. Nature de l'étude :

Notre travail est une étude rétrospective et analytique de quatre cas de callosotomie colligés sur une période de neuf ans allant de l'année 2003 jusqu'à l'année 2011 au service de neurochirurgie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech.

II. Malades :

Dans cette étude rétrospective, nous avons analysé une population de patients essentiellement pédiatriques souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante.

Chez ces patients, une callosotomie a été réalisée entre 2003 et 2011, selon une technique chirurgicale toujours identique.

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients ayant été hospitalisés et opérés au sein du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail de Marrakech et suivi en consultation au sein du service de pédiatrie A du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclus tous les dossiers incomplets et tous les patients perdus de vue en postopératoire.

III. Recueil des données :

Les données anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies à partir des dossiers des malades extraits respectivement des archives du service de neurochirurgie et des archives du service de pédiatrie A du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.

Toutes les données ont ainsi été rassemblées et puis traduites sous forme de petites observations.

Au terme de notre recherche, cinq callosotomies ont été réalisées dans le service de neurochirurgie du CHU Mohammed VI de Marrakech sur la période allant de l'année 2003 à l'année 2011 mais la perte d'un des dossiers nous a ramené à en retenir quatre seulement.

Résumé des observations

I. Observation n°1 :

1. Données anamnestiques :

- **Age** : 12 ans
- **Sexe** : masculin
- **ATCD** : RAS

2. Données cliniques :

- **Début de la maladie** :
 - **Age du début** : 4 mois
 - **Type de crises** : crises tonico-cloniques partielles de l'hémicorps gauche avec des myoclonies palpébrales
 - **Durée de la crise** : 2 à 10 minutes
 - **Déficit post-critique** : RAS
 - **Nombre de crises/jour** : une seule crise/jour
- **Examen somatique** : sans particularités en dehors d'un retard mental et d'un trouble du comportement apparus à l'âge de 2 ans

3. Données paracliniques :

- **EEG** : bouffés de pointes ondes généralisées
- **IRM cérébrale** : atrophie cortico-sous-corticale
- **TDM cérébrale** : normale

4. Données thérapeutiques :

- **Traitement médical** :
 - **Début du traitement médical** : à l'âge de 4mois
 - **Anti-épileptiques utilisés** : valproate de sodium, lamotrigine, diazépam
 - **Résultats** : persistance des crises qui se sont secondairement généralisées à raison d'une crise/jour avec des myoclonies palpébrales
- **Traitement chirurgical** :
 - **Moment de l'intervention** : à l'âge de 10 ans

- **Type d'intervention** : callosotomie
- **Complications peropératoires** : RAS
- **Suites post-opératoires** : simples

5. Données évolutives :

L'évolution de ce malade à été marquée par la persistance des crises épileptiques tonico-cloniques généralisées à raison d'une seule crise/jour d'une durée brève (<2minutes) avec apparition d'états de mal épileptique de façon fréquente entraînant l'augmentation des doses des anti-épileptiques prescrits avec passage de la bithérapie à la trithérapie en postopératoire (tableau I).

Tableau I : Traitement médical avant et après la callosotomie

Avant la callosotomie	Après la callosotomie
Valproate de sodium (30mg/kg/j)	Valproate de sodium (40mg/kg/j)
Carbamazépine (10mg/kg/j)	Carbamazépine (75mg/j)
	Phénobarbital (10mg/j)

II. Observation n°2 :

1. Données anamnestiques :

- **Age** : 9 ans
- **Sexe** : masculin
- **ATCD** : amygdalectomisé à l'âge de 7 ans

2. Données cliniques :

- **Début de la maladie** :
 - **Age du début** : 3 ans
 - **Type de crises** : crises tonico-cloniques généralisées + crises atoniques
 - **Durée de la crise** : 15 secondes à 30 minutes
 - **Déficit post-critique** : RAS
 - **Nombre de crises/jour** : 3 à 4 crises/jour
- **Examen somatique** : sans particularités

3. Données paracliniques :

- **EEG** : tracé très pathologique coïncidant notamment avec le diagnostic de Lennox-Gastaut
- **IRM cérébrale** : non faite par faute de moyens
- **TDM cérébrale** : normale

4. Données thérapeutiques :

- **Traitement médical** :
 - **Début du traitement médical** : à l'âge de 3 ans
 - **Anti-épileptiques utilisés** : valproate de sodium, phénobarbital, lamotrigine, carbamazépine, clobazam, clonazépam
 - **Résultats** : augmentation du nombre des crises à 5 crises/jour occasionnant chez lui des chutes à répétition avec traumatismes crâniens de degré variable
- **Traitement chirurgical** :
 - **Moment de l'intervention** : à l'âge de 8 ans

- **Type d'intervention** : callosotomie
- **Complications peropératoires** : RAS
- **Suites post-opératoires** : simples

5. Données évolutives :

L'évolution de ce malade a été marquée par la diminution du nombre des crises épileptiques à raison de trois crises/jour avec diminution des doses des médicaments anti-épileptiques prescrits (tableau II).

Tableau II : Traitement médical avant et après la chirurgie

Avant la callosotomie	Après la callosotomie
Valproate de sodium (40mg/kg/j)	Valproate de sodium (30mg/kg/j)
Phénobarbital (5mg/kg/j)	Phénobarbital (4mg/kg/j)
Clobazam (1 mg/kg/j)	Clobazam (0,8mg/kg/j)

III. Observation n°3 :

1. Données anamnestiques :

- **Age** : 12 ans
- **Sexe** : masculin
- **ATCD** : méningo-encéphalite à l'âge de 5 ans

2. Données cliniques :

- **Début de la maladie** :
 - **Age du début** : 5 ans
 - **Type de crises** : crises tonico-cloniques généralisées avec des myoclonies palpébrales
 - **Durée de la crise** : > 30 minutes
 - **Déficit post-critique** : RAS
 - **Nombre de crises/jour** :
- **Examen somatique** : hémiparésie droite

3. Données paracliniques :

- **EEG** : tracé très pathologique évoquant le diagnostic de Lennox-Gastaut
- **IRM cérébrale** : non faite faute de moyens
- **TDM cérébrale** : normale

4. Données thérapeutiques :

- **Traitement médical** :
 - **Début du traitement médical** : à l'âge de 5 ans
 - **Anti-épileptiques utilisés** : valproate de sodium, lamotrigine, phénobarbital, carbamazépine, lévétiracétam, clonazépam
 - **Résultats** : persistance des crises à raison de 4 crises/jour occasionnant chez lui des chutes fréquentes avec traumatismes ouverts de la face
- **Traitement chirurgical** :
 - **Moment de l'intervention** : à l'âge de 12 ans

- **Type d'intervention** : callosotomie
- **Complications peropératoires** : RAS
- **Suites post-opératoires** : simples

5. Données évolutives :

L'évolution de ce malade a été marquée par une amélioration sur le nombre de crises qui a diminué à raison de 2 crises/jour avec réduction des doses des médicaments anti-épileptiques prescrits et passage de la trithérapie à la bithérapie (tableau III).

Tableau III : Traitement médical avant et après la chirurgie

Avant la callosotomie	Après la callosotomie
Valproate de sodium (40mg/kg/j)	Valproate de sodium (30mg/kg/j)
Phénobarbital (5mg/kg/j)	Phénobarbital (4mg/kg/j)
Clonazépam (4mg/kg/j)	

IV. Observation n°4 :

1. Données anamnestiques :

- **Age** : 10 ans
- **Sexe** : masculin
- **ATCD** : retard des acquisitions psychomotrices

2. Données cliniques :

- **Début de la maladie** :
 - **Age du début** : 3 ans et 6 mois
 - **Type de crises** : crises tonico-cloniques généralisées+crises atoniques responsables de chutes fréquentes+myoclonies+absences atypiques
 - **Durée de la crise** :
 - **Déficit post-critique** : RAS
 - **Nombre de crises/jour** :
- **Examen somatique** : sans particularités

3. Données paracliniques :

- **EEG** : tracé évoquant le syndrome de Lennox-Gastaut
- **IRM cérébrale** : foyer de gliose hippocampique droit, atrophie cortico-sous-corticale
- **TDM cérébrale** : normale

4. Données thérapeutiques :

- **Traitement médical** :
 - **Début du traitement médical** : à l'âge de 3 ans et 6 mois
 - **Anti-épileptiques utilisés** : valproate de sodium, phénobarbital, diazépam, lamotrigine, lévétiracétam, vigabatrine
 - **Résultats** : persistance des crises à raison de 2 crises/jour
- **Traitement chirurgical** :
 - **Moment de l'intervention** : à l'âge de 10 ans
 - **Type d'intervention** : callosotomie

- Complications peropératoires : RAS
- Suites post-opératoires : simples

5. Données évolutives :

L'évolution de ce malade a été marquée par une réduction du nombre des crises à raison d'une seule crise tout les deux jours avec diminution de la dose d'un des anti-épileptiques prescrits (tableau IV).

Tableau IV : Traitement médical avant et après la callosotomie

Avant la callosotomie	Après la callosotomie
Valproate de sodium (40mg/kg/j)	Valproate de sodium (25mg/kg/j)
Phénobarbital (3mg/kg/j)	Phénobarbital (3mg/kg/j)
Lamotrigine (2,5mg/kg/j)	Lamotrigine (2,5mg/kg/j)

Résultats

Notre série porte sur 4 cas de callosotomie colligés durant une période de 105 mois s'étendant de Janvier 2003 à Octobre 2011 avec une moyenne de 0,46 cas/an.

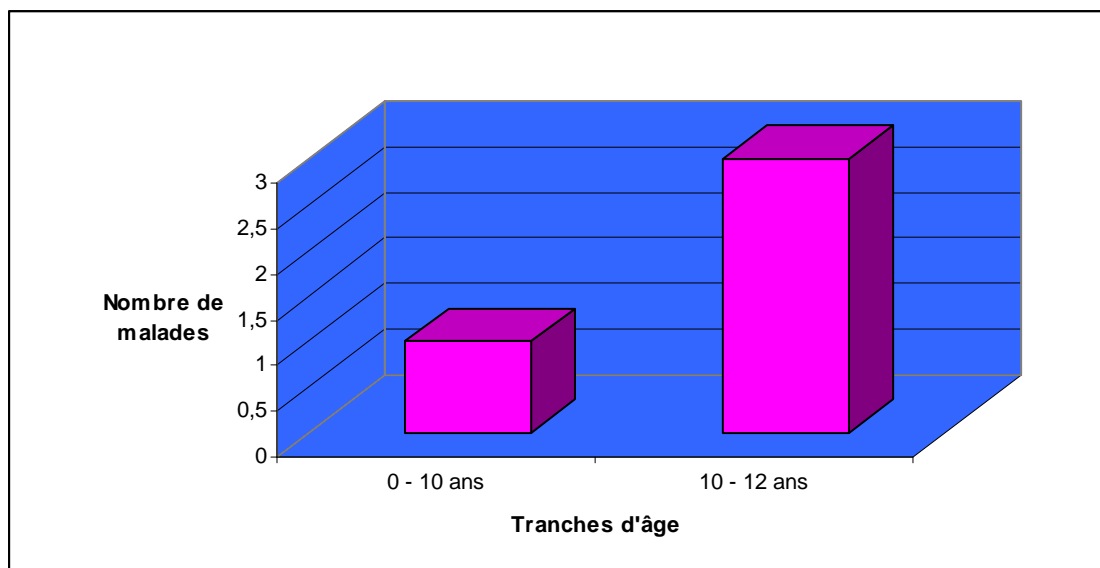
I. Données épidémiologiques :

1. Age :

La population étudiée dans notre série est essentiellement pédiatrique.

L'âge moyen de nos patients est de 10 ans avec des extrêmes allant de 8 à 12 ans.

La tranche d'âge 10 - 12 ans est la plus prédominante avec un pourcentage de 75% (graphique 1).



Graphique 1 : Répartition des malades selon les tranches d'âge

2. Sexe :

Le sexe masculin prédomine à 100% dans notre série.

II. Données cliniques :

1. Durée d'évolution :

Le temps écoulé entre le début des crises épileptiques et le moment de l'intervention chirurgicale varie entre 60 mois (5 ans) et 116 mois (9 ans et 8 mois) avec une moyenne de 84,5 mois (7ans environ).

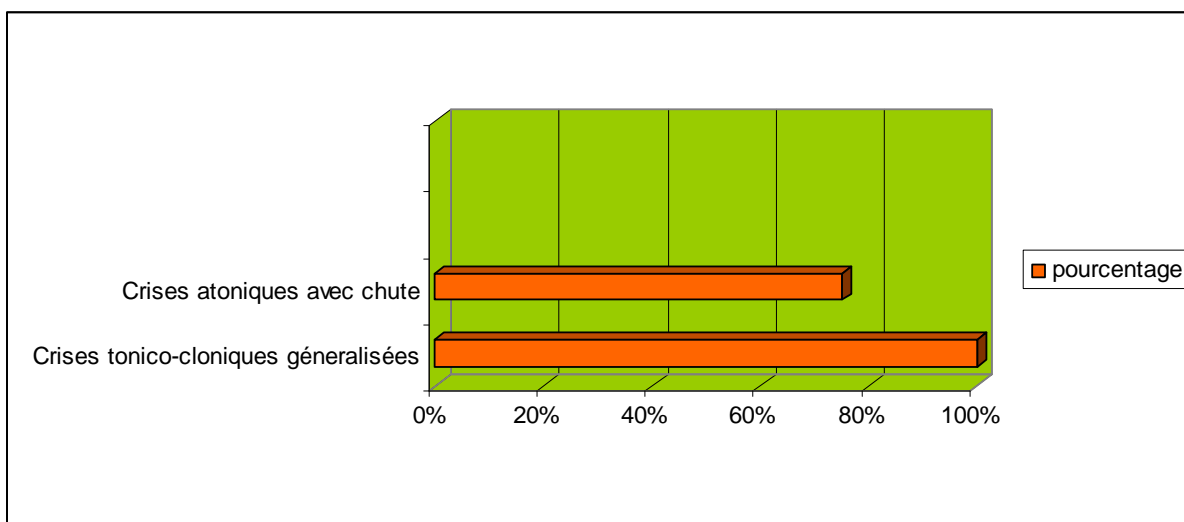
Tableau V : Durées d'évolution

Durée d'évolution	Nombre de cas	Pourcentage
60 mois (5 ans)	1	25 %
78 mois (6 ans et demi)	1	25 %
84 mois (7 ans)	1	25 %
116 mois (9 ans et 8 mois)	1	25 %
Total	4	100 %

2. Symptomatologie :

2.1. Type de crise :

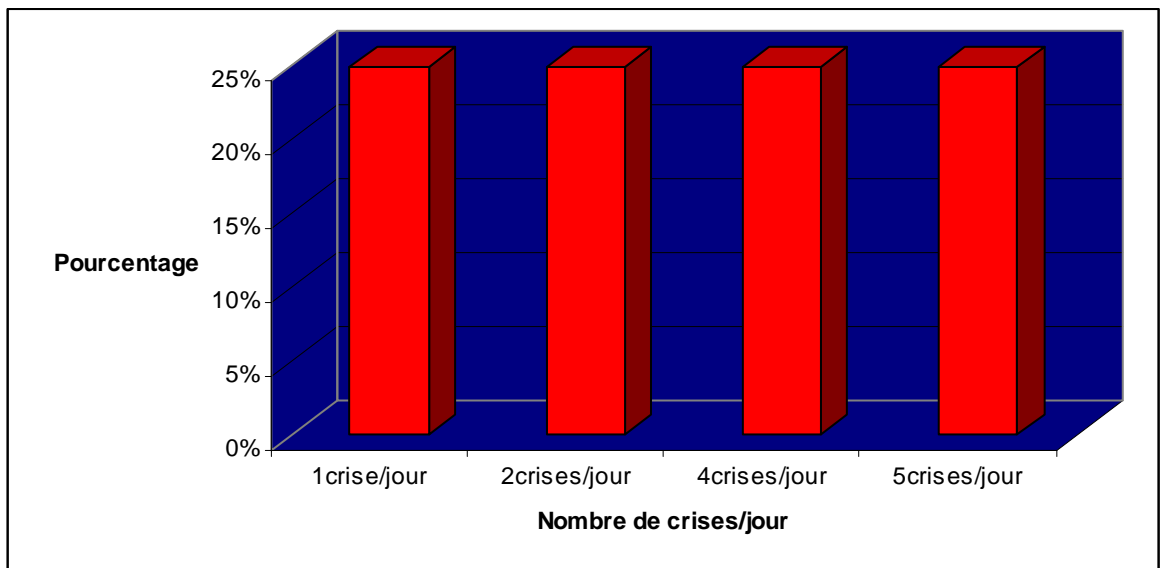
Les crises tonico-cloniques généralisées existaient chez les 4 patients de la série soit 100 % des cas par contre les crises atoniques avec chute ont été observées chez 3 d'entre eux soit 75 % des cas.



Graphique 2 : Répartition des types de crises chez les patients

2.2. Fréquence des crises :

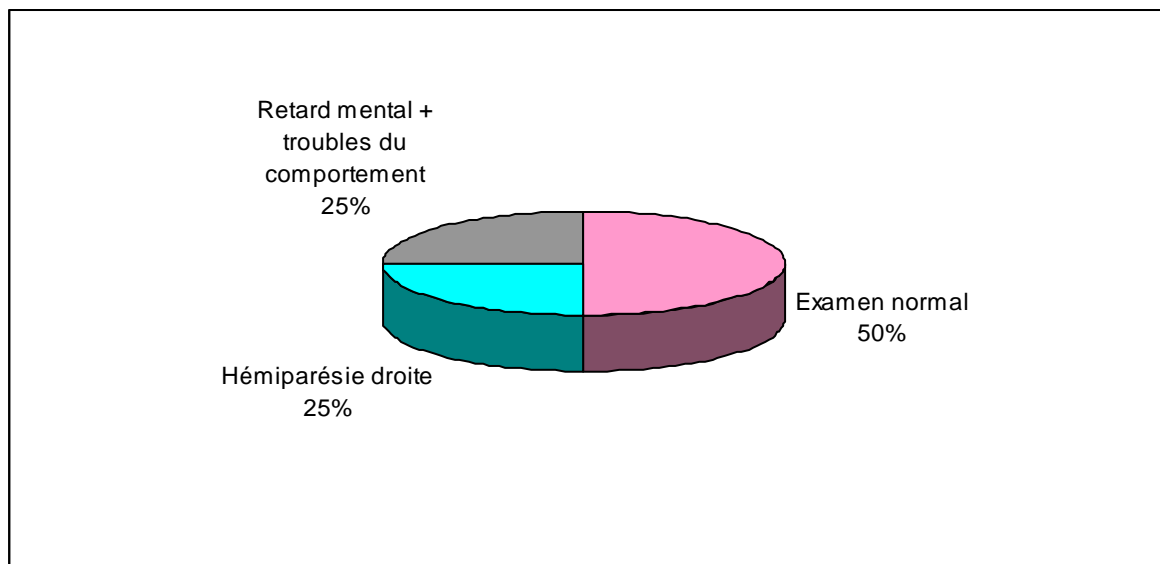
Dans notre série, les crises épileptiques se répétaient quotidiennement avec des fréquences différentes allant d'une seule crise/jour jusqu'à 5 crises/jour avec une moyenne de 3 crises/jour. 25% de nos patients présentaient une seule crise/jour, 2 crises/jour se voyait dans 25% des cas, 4 crises/jour se voyait dans 25% des cas également et les 25% restantes présentaient 5 crises/jour.



Graphique 3 : Fréquence des crises épileptiques chez les patients

3. Données de l'examen somatique :

L'examen clinique était sans particularités chez deux de nos malades soit 50 % des cas. Une hémiparésie droite a été retrouvée chez un patient soit 25 % des ces et un retard mental associé à des troubles du comportement ont été observés chez un patient sur quatre soit 25 % des cas.



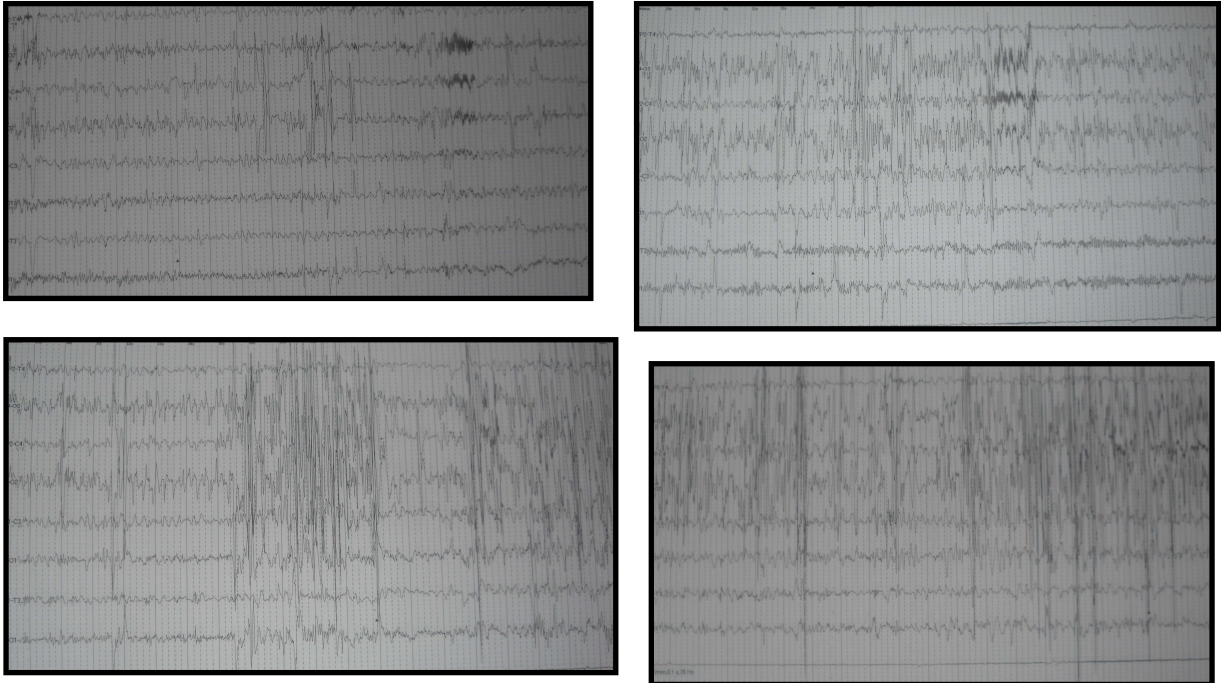
Graphique 4 : Répartition clinique des malades

III. Données paracliniques :

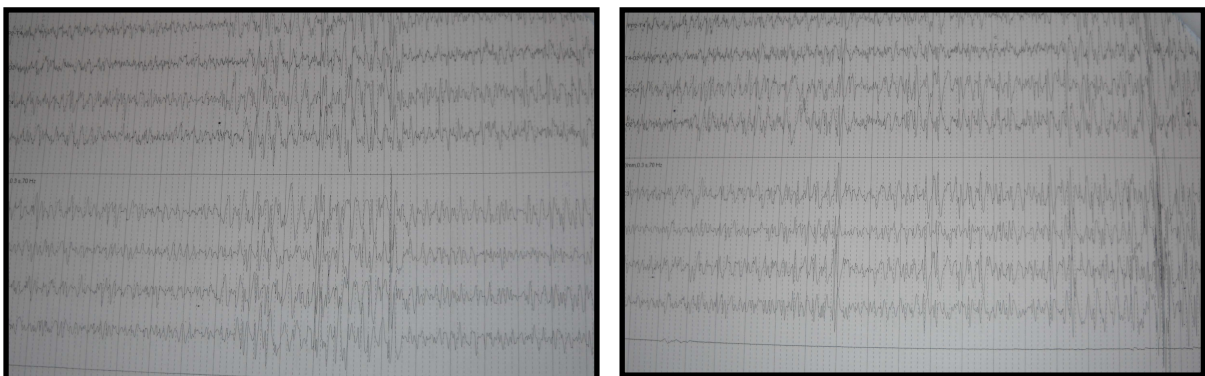
1. Electro-encéphalogramme :

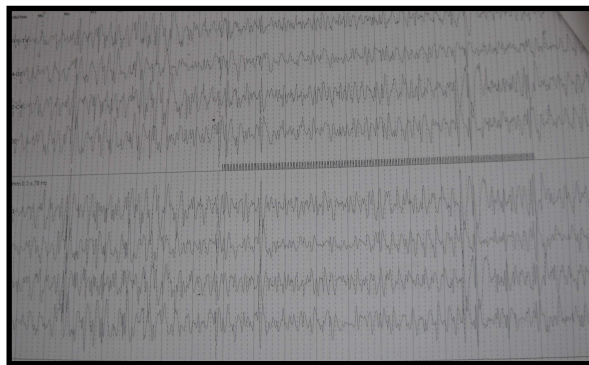
Tous nos patients ont bénéficié d'un EEG objectivant respectivement :

Observation n°1 : tracé désorganisé, bouffés de pointes ondes généralisées

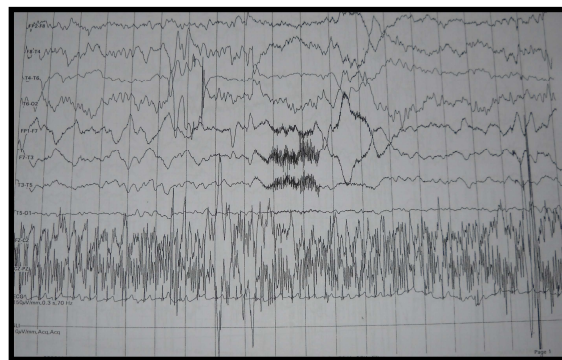
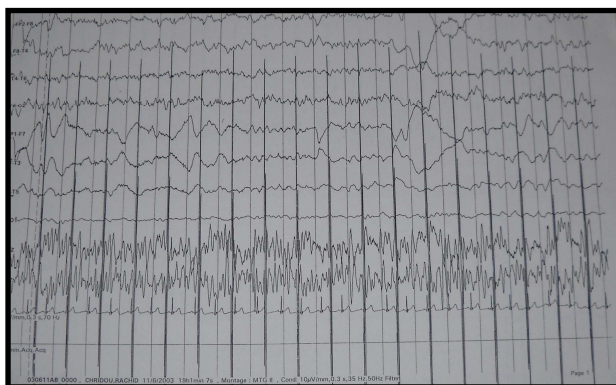


Observation n°2 : tracé très pathologique coïncidant notamment avec le diagnostic de Lennox-Gastaut

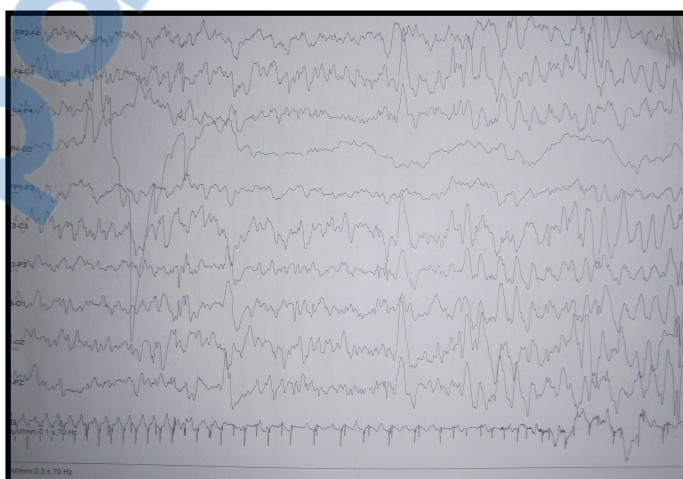
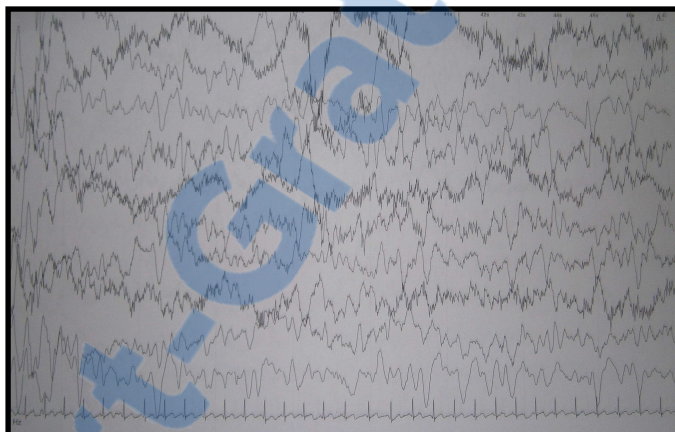
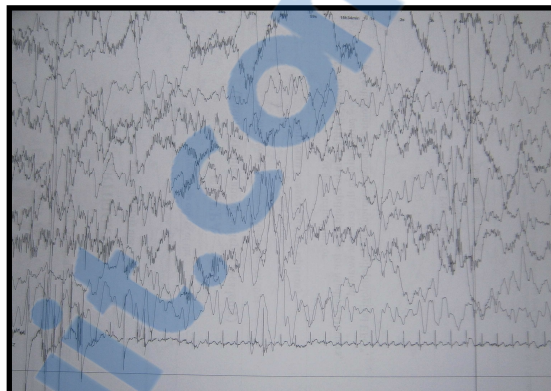
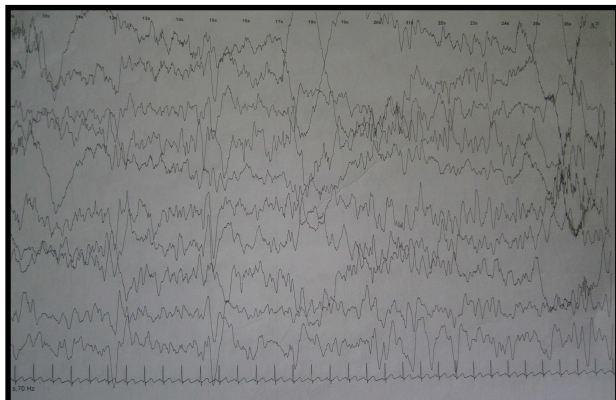




Observation n°3 : tracé très pathologique évoquant le diagnostic de Lennox-Gastaut



Observation n°4 : tracé évoquant un syndrome de Lennox-Gastaut



2. Imagerie cérébrale :

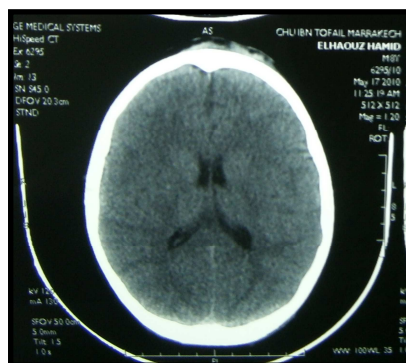
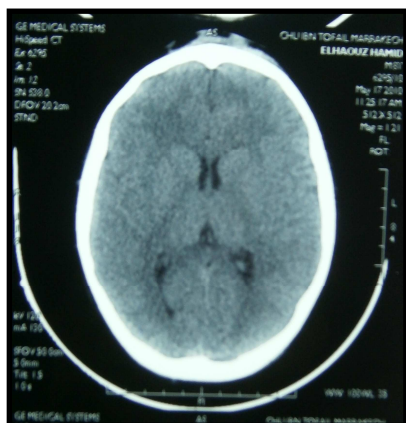
Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'examen d'imagerie cérébrale : l'IRM cérébrale a été réalisée chez deux malades seulement soit 50% des cas par contre la TDM cérébrale a été réalisée chez tous nos patients soit 100% des cas.

Chez tous les enfants l'imagerie cérébrale était normale en dehors d'une atrophie cortico-sous-corticale retrouvée chez deux d'entre eux soit 50% des cas.

2.1. Imagerie par résonance magnétique :



2.2. Tomodensitométrie cérébrale :



IV. Données thérapeutiques :

Tous les patients de notre série souffrent d'épilepsie pharmaco-résistante et ont été opérés pour callosotomie.

1. Anesthésie :

La callosotomie s'est déroulée sous anesthésie générale chez tous les patients.

2. Position :

Tous les enfants ont été opérés en décubitus dorsal avec tête au Zénith.

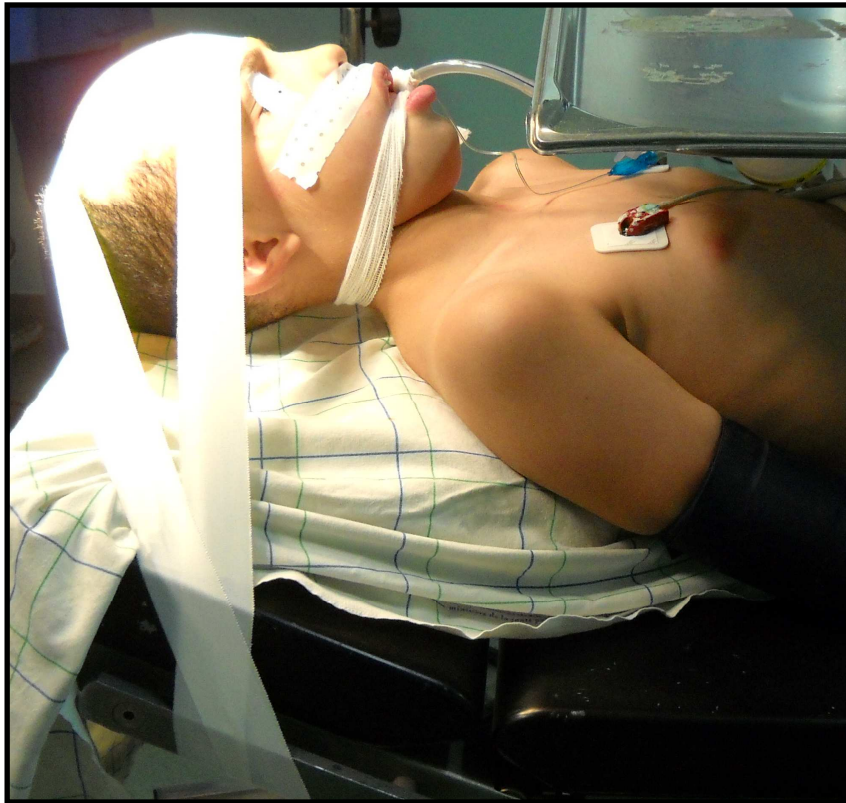


Figure 1 : Position du malade

3. Technique opératoire :



Figures 2 et 3 : Incision bitragale

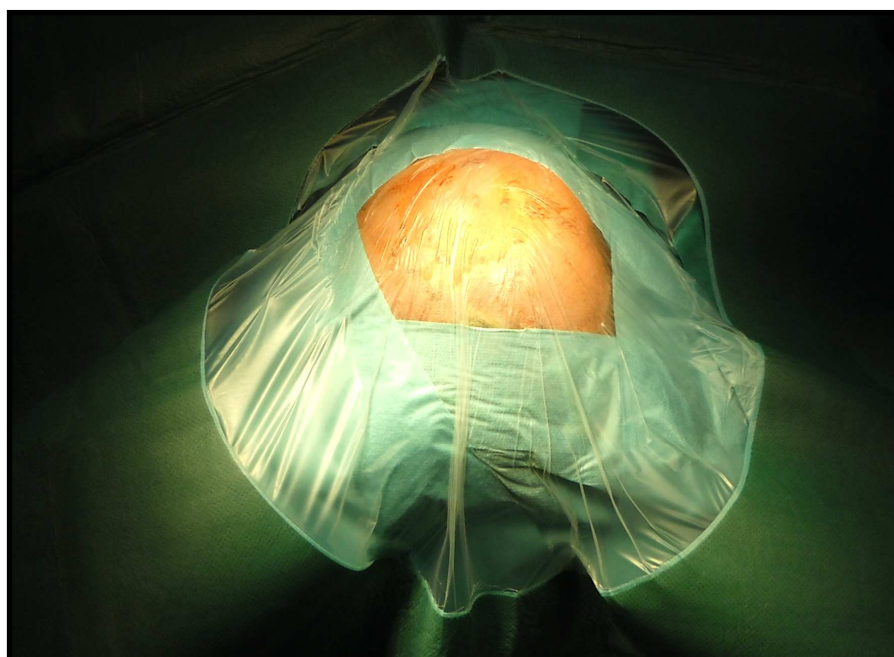


Figure 4 : Préparation du champ opératoire

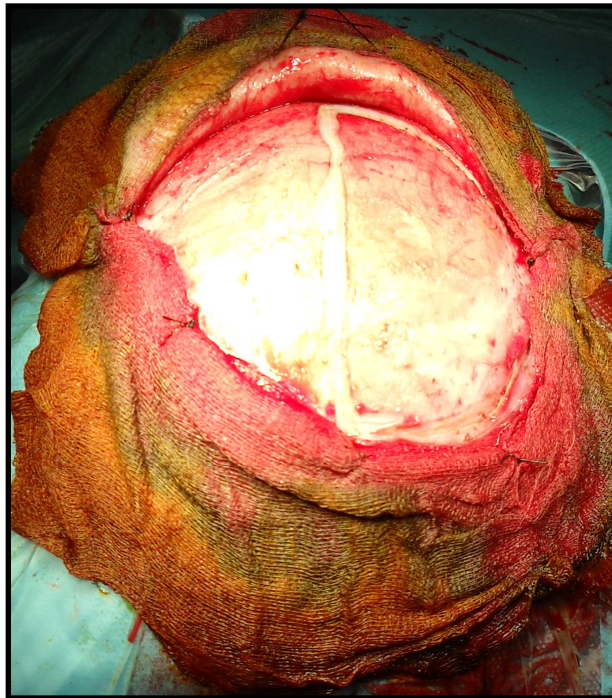
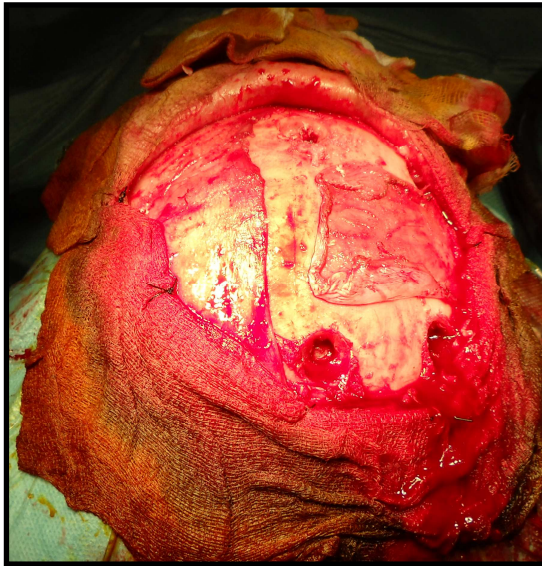


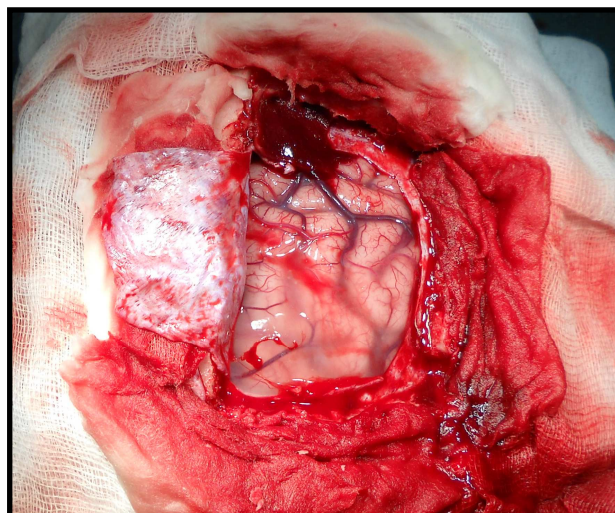
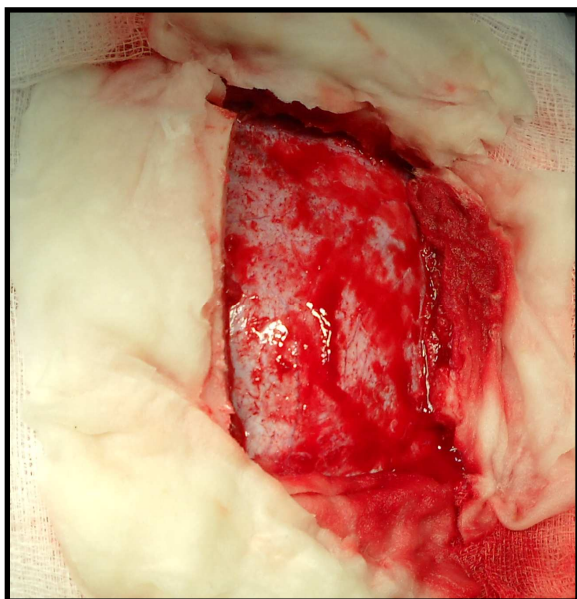
Figure 5 : Le tracé du volet osseux



Figures 6 et 7 : Décollement de la galéa



Figures 8, 9 et 10 : Réalisation d'un volet frontal unilatéral rasant la ligne médiane



Figures 11 et 12 : Ouverture de la dure-mère à cheval sur la ligne médiane



Figure 13 : Mise en place du microscope opératoire

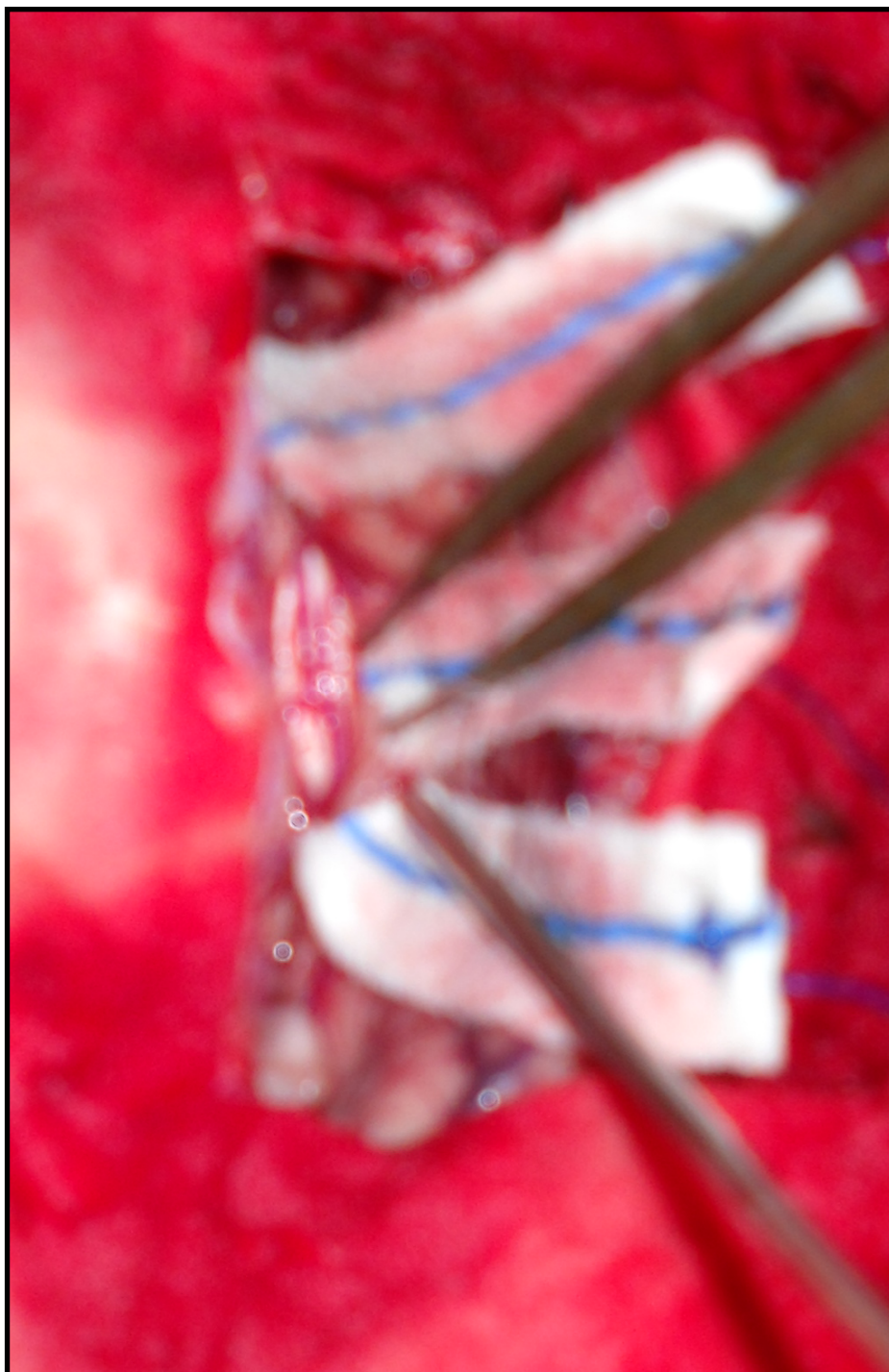
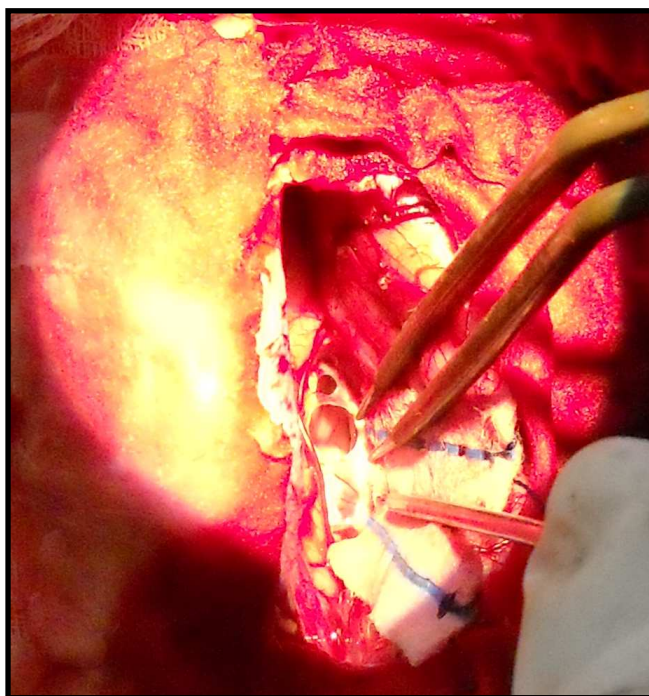
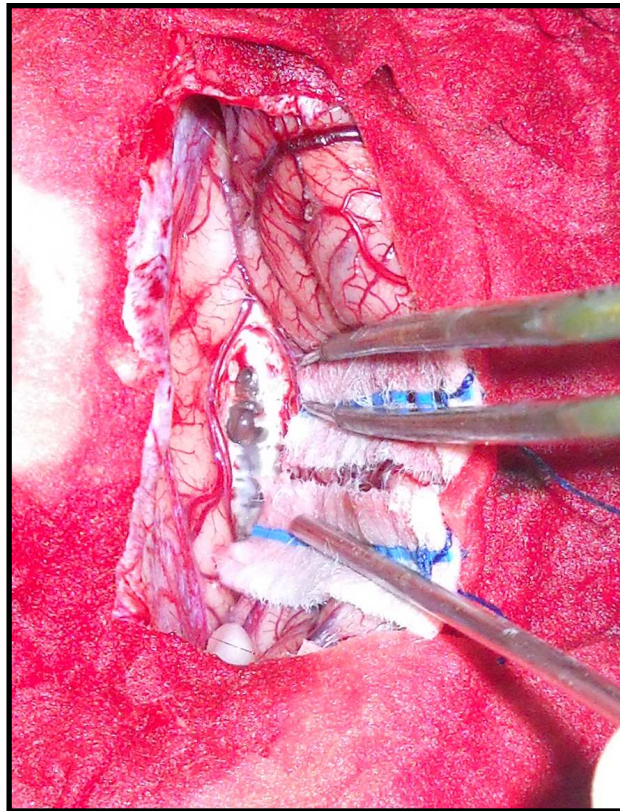
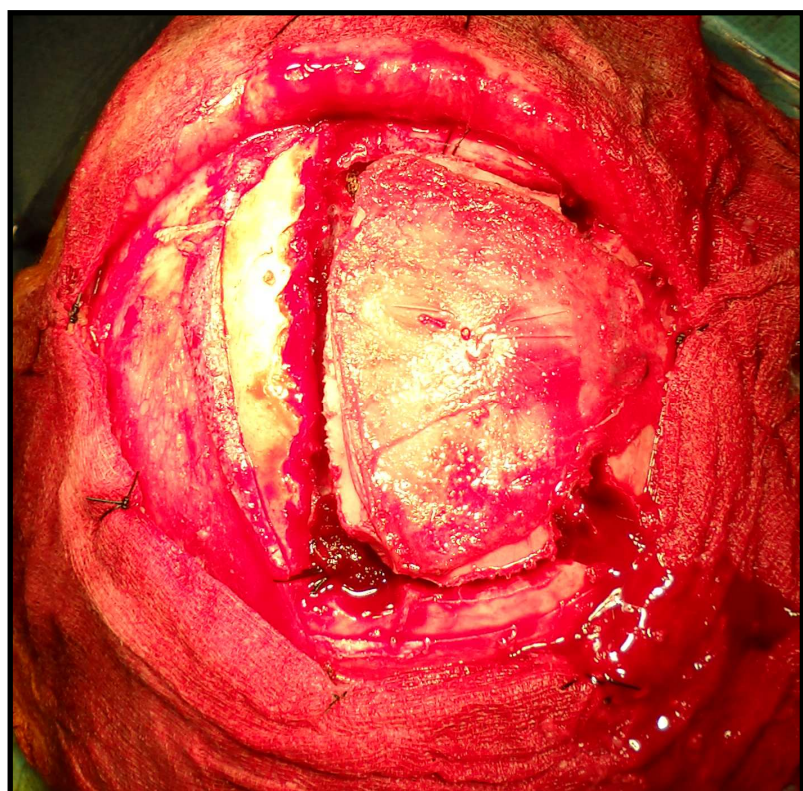


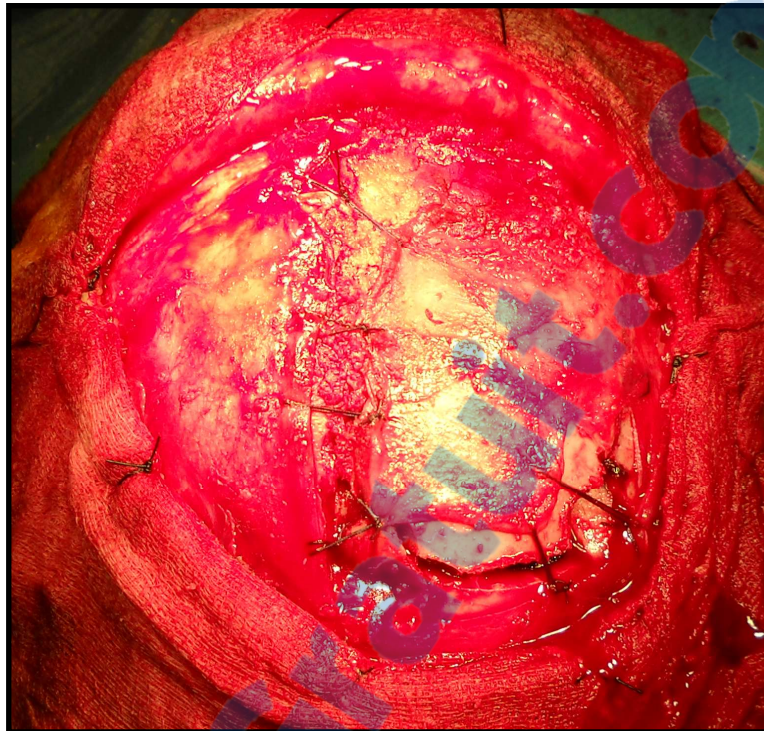
Figure 14 : Ecartement du lobe frontal au niveau de la faux du cerveau avec repérage des artères pericalleuses et du corps calleux (1/3 antérieur)



Figures 15, 16 et 17 : Callosotomie (coagulation et aspiration)



Figures 18 et 19 : Fermeture étanche de la dure-mère et remise du volet



Figures 20 et 21 : Fermeture des différents plans des parties molles (galea et cuir chevelu)

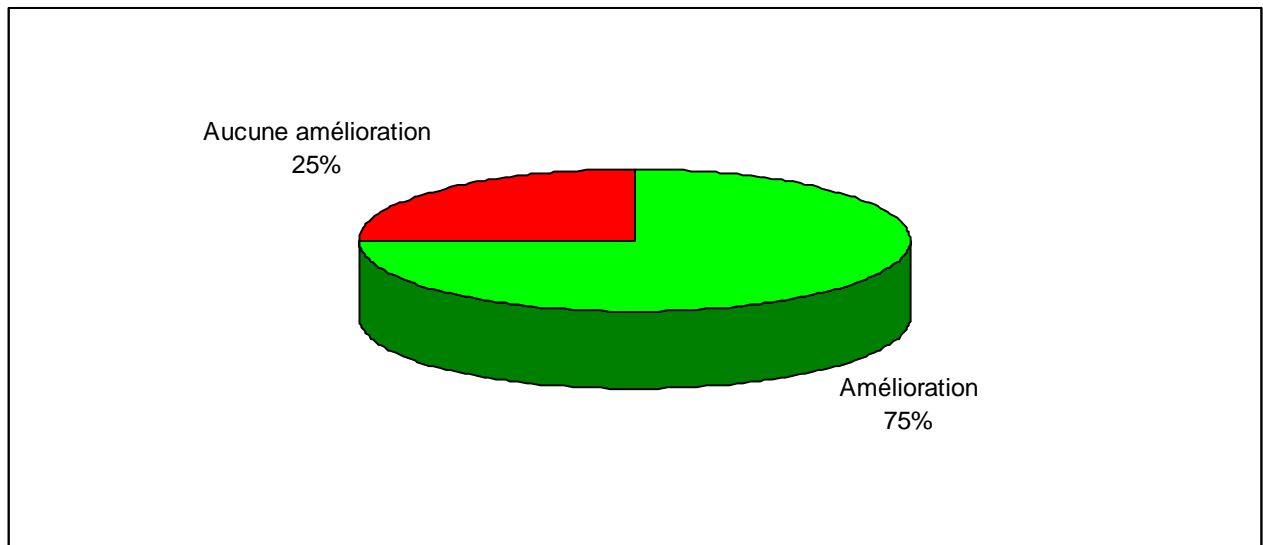
V. Données évolutives :

1. Evolution favorable :

L'évolution de trois de nos malades était favorable et a été marquée par une diminution du nombre des crises associée à une réduction des doses des médicaments anti-épileptiques prescrits soit 75% des cas avec même passage de la trithérapie à la bithérapie chez un de ces trois malades soit 25% des cas.

2. Evolution stationnaire :

Aucune amélioration n'a été notée au cours de l'évolution d'un de nos patients soit 25% des cas qui continuait à faire des crises épileptiques après la callosotomie avec même des états de mal épileptique de façon fréquente amenant son pédiatre traitant à passer de la bithérapie à la trithérapie.



Graphique 5 : Taux d'amélioration clinique dans notre série

Tableau VI : Effet de la callosotomie sur le nombre des crises épileptiques

Patient	Nombre de crises avant la callosotomie	Nombre de crises après la callosotomie
Observation n°1	1 crise/jour	1 crise/jour
Observation n°2	5 crises/jour	3 crises/jour
Observation n°3	4 crises/jour	2 crises/jour
Observation n°4	2 crises/jour	1 crise/2jours

Tableau VII : Traitement anti-épileptique et callosotomie

Patient	Avant la callosotomie	Après la callosotomie
Observation n°1	Bithérapie	Trithérapie
Observation n°2	Trithérapie	Trithérapie (doses diminuées)
Observation n°3	Trithérapie	Bithérapie (doses diminuées)
Observation n°4	Trithérapie	Trithérapie (doses diminuées)

3. Complications :

Aucune complication peropératoire ni postopératoire n'a été rencontrée dans notre série.

4. Décès :

La mortalité est nulle dans notre série.

5. Recul :

Tous nos malades sont suivis au service de pédiatrie A du CHU Mohammed VI de Marrakech en postopératoire pendant une période allant de 3 mois à 25 mois avec une moyenne de 13,75 mois.

Discussion

I. Historique : les longs débuts de la chirurgie de l'épilepsie :

La neurochirurgie est peut-être l'une des, sinon la plus ancienne pratique chirurgicale si on se base sur le fait que l'examen de crânes fossiles montre que des trépanations étaient réalisées avec des silex tranchants dès la période néolithique (âge de la pierre polie) voire mésolithique (12 000 av. J.-C.). Au Pérou, la civilisation pré inca avait aussi usé de techniques de trépanation. Des recherches archéologiques au site de Lima le prouvent. Des crânes trépanés ont été découverts en Chine il y a 5000 ans. En Afrique, c'est surtout en Egypte que de nombreux vestiges ont été mis à jour. Ces opérations provenaient de la main de l'homme, la brèche osseuse présentant des bords compatibles avec cette hypothèse et non avec une ostéite. Le processus de réparation de ces crânes affirme la survie des personnes ainsi opérées.

Pour les historiens, ces trépanations étaient décidées pour traiter les troubles mentaux, les céphalées et l'épilepsie : comme l'ont pensé certains auteurs, la justification de ce geste était de laisser s'échapper par la brèche crânienne les esprits malins, les morceaux d'os découpés servant ensuite d'amulettes protectrices. Après le néolithique, la pratique des trépanations tend à décroître, sans disparaître.

Hippocrate, père de la médecine et notamment de la neurochirurgie, dans un texte sur les plaies du crâne signalait que ces dernières pouvaient être à l'origine de convulsions droites si la plaie se situait à gauche et inversement. Il remarquait que les convulsions pouvaient être provoquées par une trépanation maladroite et qu'il convenait d'éviter la zone dangereuse située au niveau de la tempe et au-dessous de celle-ci. Il savait ouvrir le crâne avec un trépan comportant un collet de sécurité.

Dans l'Antiquité, d'autres procédés chirurgicaux étaient préconisés et perdurèrent longtemps : cautérisation, scarification, artériotomie devant ou en arrière des oreilles. A partir du 14^e siècle, l'intérêt de pratiquer une craniotomie se fit à nouveau jour (l'épilepsie éventuelle de Charles VI Le Fol (1368-1422) aurait été traitée ainsi). Elle était justifiée dans des cas où la maladie succédait à un traumatisme crânien. C'est en effet dans un contexte d'épilepsie post-traumatique que l'intervention visait à lever une embarrure, extraire une esquille osseuse ou libérer une adhérence.

D'autres interventions (Wolf, 1992) avaient pour but de traiter les causes de ce qu'on qualifiait d'épilepsie sympathique ou réflexe : section des nerfs périphériques, amputation d'un doigt, trachéotomie, circoncision (la maladie étant associée à la masturbation). Féré, 1890, écrivait que le traitement chirurgical donne parfois d'excellents résultats dans les cas d'épilepsies dues à des lésions des nerfs périphériques ; il rappelle que dans le traitement de l'hystéro-épilepsie, on peut envisager l'ablation des ovaires même sains ! Il estime cependant que la castration chirurgicale aussi bien chez l'homme que chez la femme n'est applicable que s'il existe des lésions organiques légitimant elles-mêmes l'opération et il condamne l'excision du clitoris sous prétexte que la maladie pourrait être la conséquence d'une irritation périphérique du nerf honteux. En cas d'étiologie traumatique, il souligne qu'une trépanation est envisageable et peut aussi être réalisée pour des tumeurs.

Jackson et Horsley

Le début de la chirurgie rationnelle de l'épilepsie date de la 2^e moitié du XIX^e siècle.

Les travaux expérimentaux de Fritsch (1838–1891) et Hitzig (1838–1907), réalisés en 1870 chez le chien apportèrent la preuve que la stimulation électrique de certaines aires spécifiques du cortex cérébral se manifestait par des réponses motrices du côté opposé. Ils purent ainsi localiser dans la partie antérieure du cerveau un centre moteur pour le cou, un autre pour la patte antérieure, un 3^e pour la patte postérieure, un 4^e pour les muscles de la face. L'ablation de cette zone motrice était suivie d'une paralysie controlatérale (Penfield et Erickson, 1941). Rappelons que Broca (1824–1880) avait apporté la preuve qu'une discrète lésion cérébrale pouvait produire des déficits spécifiques : trouble du langage en rapport avec un ramollissement de F3.

John Hughlings Jackson (1835–1911), entre 1864 et 1870 professa que des lésions corticales entraînant une altération du fonctionnement de cellules nerveuses conduisaient à une décharge occasionnelle, excessive, soudaine et temporaire de la substance grise. Ainsi, une irritation corticale pouvait être traitée par l'exérèse du foyer irritatif. Jackson exerçait depuis 1862 (il y restera pendant 44 ans) au National Hospital for the Paralysed and Epileptic, 24, Queen Square à Londres. Il encouragea, voire persuada son jeune collègue chirurgien, Victor Horsley

(1857–1916), à appliquer ses théories. Il faut tenir compte aussi à cette époque de la découverte de moyens antiseptiques et de l'application de produits anesthésiques, beaucoup de chirurgiens ayant refusé antérieurement un geste chirurgical en raison d'une mortalité postopératoire rapide et fréquente.

La première intervention eut lieu le 25 mai 1886 et concerna un sujet de 22 ans souffrant depuis l'âge de 15 ans d'une épilepsie apparue dans les suites d'un traumatisme crânien sévère survenu alors qu'il avait 7 ans et responsable d'une fracture comminutive traitée, mais compliquée d'une suppuration et d'une hernie cérébrale. Il présentait des crises partielles motrices fréquentes, évoluant parfois jusqu'à un état de mal. L'origine était évidente de même que la localisation de la cicatrice corticale, représentée par une lésion très vascularisée mesurant 3 x 2 cm dont l'exérèse, accompagnée d'une résection de tissu sain d'un demi-centimètre fut suivie d'un succès avec disparition des crises.

Deux autres patients furent opérés : le premier ayant des antécédents familiaux et personnels de tuberculose était porteur d'un tuberculome, comme l'avait supposé Jackson. Le second était porteur d'une épilepsie post-traumatique, et là aussi, l'intervention fut un succès (Horsley, 1886). Au cours de la même année, Horsley pratiqua 10 craniotomies avec un succès dans 9 cas (Taylor, 1986).

Cependant, des critiques furent émises notamment par Binswanger (Wolf, 1992) lequel estima que de telles interventions n'étaient justifiées que si la maladie avait des conséquences sociales invalidantes et pouvait se compliquer d'un état de mal.

Comme le rappelle MJ. Eadie, 2005, Horsley ne fut pas seulement le pionnier de la neurochirurgie de l'épilepsie. Il contribua aussi, par des études expérimentales à la compréhension des mécanismes sous-tendant la survenue de crises.

Durant la deuxième moitié du XIX^e siècle (Feindel et al., 1997), une théorie suggéra que l'épilepsie résultait d'une production accrue de liquide céphalorachidien et que les crises succédaient à des modifications circulatoires soudaines entraînant une élévation de la pression intracrânienne. De ce fait, des opérations furent imaginées dans le but d'équilibrer la pression intracrânienne supposée élevée chez les épileptiques. La mise en place d'une « valve mobile »

imaginée par Kocher (dure-mère ouverte et rabattue sur les berges d'un orifice de trépanation, le scalp et parfois l'os étant remis en place) fut tentée, notamment par Fedor Krause (1857-1937) mais ces interventions furent pratiquement abandonnées, bien qu'une relation possible entre des perturbations de la circulation cérébrale et les crises ne fût pas définitivement éliminée. Par ailleurs, Krause critiqua les tentatives de quelques chirurgiens comme la ponction lombaire, l'encéphalographie gazeuse, la ponction transcalleuse, la sympathectomie, la ligature de carotide, la transplantation de tissu endocrinien, les opérations sur les nerfs périphériques. Il ne laissa aucun doute quant à sa conviction que le seul traitement valable était celui initié par Horsley. Ainsi Krause, entre 1893 et 1912, revint à une technique plus rationnelle de résection corticale dont la topographie était décidée après identification par stimulation faradique. Cette technique ne s'adressait pas exclusivement à l'épilepsie post-traumatique, mais aussi aux patients présentant une épilepsie focale même si aucune étiologie n'était décelée (Krause, 1909).

Harvey Cushing (1869-1939) en 1908 avait stimulé le cortex moteur de plus de 50 malades et confirmé les résultats de Krause (Cushing, 1909).

Aux États-Unis, Roswell Park (1852-1914), surtout connu pour avoir créé en 1897 le premier Institut mondial du cancer à Buffalo fut aussi le premier chirurgien américain à opérer, avec un excellent résultat, le 16 novembre 1886, un homme de 47 ans porteur d'une épilepsie partielle motrice post-traumatique en utilisant les principes de localisation cérébrale élaborés par Horsley (Fine et al., 1998). Il put ainsi enlever un kyste arachnoïdien dans la région frontopariétale gauche. Il travailla en étroite collaboration avec WW. Keen à Philadelphie lequel appliqua les mêmes méthodes de stimulation électrique du cortex cérébral pour déterminer le siège de la lésion. Sa première intervention eut lieu le 30 mai 1888 sur un sujet de 20 ans porteur de crises partielles motrices débutant dans le bras gauche. La stimulation de la 3^e circonvolution frontale, en avant de la scissure de Rolando entraîna des convulsions des doigts et du poignet. L'exérèse de la zone responsable fut suivie d'une suppression quasi complète des crises (Keen, 1888).

En France, on trouve mention de quelques cas rapportés notamment par M. Terrier à la Société de Chirurgie en 1891, lequel estimait que la trépanation dans l'épilepsie ne donnait pas

de résultats bien nets, sauf pour l'épilepsie post-traumatique (Terrier, 1891). M. Jaboulay, à Lyon, pratiqua dès 1890 un grand nombre de trépanations et de craniectomies. Il rapporta aussi 16 cas traités par résection du ganglion cervical supérieur (Ferry-Kalpakdjian, 1988).

Foerster, Penfield et le MNI

La fin de la première guerre mondiale ouvrit une nouvelle période marquée par les travaux essentiels de Foerster et Penfield.

Otfrid Foerster (1873–1941), élève notamment de Dejerine et Wernicke, exerça à Breslau en tant que consultant de neurologie. Il s'intéressa entre autres au traitement de la spasticité. Un tournant dans sa carrière fut la première guerre mondiale au cours de laquelle il exerça à l'hôpital militaire de Breslau et pratiqua de multiples interventions sur des lésions médullaires et des nerfs périphériques. Après un séjour en Russie, il rapporta en 1924 son expérience du traitement chirurgical de l'épilepsie survenue après traumatisme crânien. A la société chirurgicale de Breslau, il présenta un travail sur 120 opérations (Foerster, 1925) pratiquées principalement dans des cas d'épilepsie partielle motrice post-traumatique, mais aussi parfois dans des formes idiopathiques si la crise avait toujours la même séméiologie. Il utilisait des anesthésiques locaux.

Devant la difficulté d'observer des crises spontanées et en faisant un parallèle entre épilepsie et tétanie, Foerster faisait effectuer à ses patients une hyperpnée prolongée qui permettait dans un nombre important de cas de provoquer une manifestation critique semblable à celle survenant spontanément. Il apporta de nombreuses données sur l'organisation somatotopique de plusieurs aires cérébrales. Il fut un des premiers à pratiquer une encéphalographie gazeuse dans le but de localiser la zone cicatricielle dans l'épilepsie post-traumatique (Feindel et al., 1997). Sa technique chirurgicale reprenait celle d'Horsley en tentant de reproduire une crise par la stimulation électrique. En 1934, il fut le premier avec Altenburger à utiliser l'électrocorticographie peropératoire.

Son élève le plus marquant fut Wilder Penfield qui effectua une année de recherches avec lui dans le but de faire l'étude histologique de cicatrices cérébrales excisées. : 12 cas documentés furent publiés (Foerster et Penfield, 1930) concernant des épilepsies partielles

succédant à un traumatisme crânien ou à un traumatisme périnatal. Le traitement consista en une excision large du tissu cicatriciel, une transplantation du fascia lata et la création d'un vaste defect crânien. Chez 8 patients, les crises disparurent avec un suivi de 20 à 60 mois. Cette technique fut appelée la méthode Foerster-Penfield.

Wilder Graves Penfield (1891-1976) consacra la majeure partie de sa carrière au traitement chirurgical de l'épilepsie. « Je suis un explorateur, mais, à l'encontre de mes prédécesseurs qui se servaient de boussoles et de canots pour découvrir des terres inconnues, j'ai utilisé un scalpel et une petite électrode pour explorer et cartographier le cerveau humain... En tant que médecin, je me suis toujours soucié de mes patients en premier lieu afin de soulager la souffrance terrible causée par des maladies, comme l'épilepsie. J'ai constaté que la stimulation du cerveau ouvert d'un patient conscient par un faible courant électrique lui permettait de me dire ce qu'il ressentait ou voyait et nous pouvions ainsi isoler la lésion cérébrale. À partir de ces connaissances, j'ai élaboré des traitements de l'épilepsie ».

Penfield fit ses études de médecine au Merton College d'Oxford où il rencontra deux personnalités médicales qui l'influencèrent beaucoup : C. Sherrington et W. Osler. Rappelons que ce dernier avait prôné que les départements de neurologie devaient associer neurologues et neurochirurgiens convenablement qualifiés dans la connaissance des aspects anatomiques, physiologiques, cliniques et chirurgicaux. Penfield lui vouait une reconnaissance et une admiration sans failles (Feindel, 2003).

L'intérêt de Penfield sur la responsabilité de cicatrices cérébrales comme facteur étiologique de crises épileptiques débuta en 1924 à Madrid dans le laboratoire de Pio del Rio-Hortega (1882-1945) (Feindel et al, 1997).

Après l'obtention de son diplôme de doctorat, Penfield exerça comme chirurgien au Presbyterian Hospital de l'Université de Columbia et au New York Neurological Institute. À l'issue de son séjour chez Foerster, en 1928, il travailla avec son collègue neurochirurgien, W.V. Cone, à l'Hôpital Royal Victoria de Montréal. C'est à cette date qu'il pratiqua sa première lobectomie temporale avant de fonder en 1934 (Foerster, 1935), grâce à des subventions municipales et des dons privés le célèbre Institut Neurologique de Montréal (universellement connu sous le sigle de

MNI, Montreal Neurological Institute) dont il sera le directeur jusqu'en 1960 : lui succéderont T. Rasmussen (1960–1972) et W. Feindel (1972–1984).

En 1937, Penfield et Boldrey analysaient les résultats de 163 crâniotomies au cours desquelles la stimulation électrique du cortex cérébral exposé était effectuée sous anesthésie locale. Les cartes corticales ainsi composées en fonction des points de stimulation énuméraient la topographie des différentes parties du corps et furent synthétisées dans l'homunculus moteur et sensitif.

L'avènement de l'électroencéphalographie introduit à l'Institut par Herbert Jasper (1906–1999) en 1937 représenta un progrès considérable. D'abord ponctuelle, la collaboration de Jasper devint permanente avec l'individualisation, en 1939, d'un laboratoire de neurophysiologie annexé à l'Institut dans le but de sélectionner les candidats à la chirurgie et de réaliser les techniques d'enregistrement du cortex cérébral durant l'opération. Ultérieurement, P. Gloor compléta ces travaux. L'utilisation de l'électrocorticographie dans la conduite de l'exérèse corticale chez un sujet éveillé et coopérant modifia le sens de l'intervention. En effet, il ne s'agissait pas seulement d'enlever la lésion à l'origine des crises, mais aussi de pratiquer l'éradication de la zone épileptogène qui se caractérisait par un foyer de pointes. De même, les progrès des examens préopératoires tant sur le plan clinique que radiologique et anatomique permettaient de faire une sélection des patients candidats à une exploration corticographique dont l'importance était capitale.

Sur 60 résections principalement du cortex temporal antérolatéral, Penfield et Flanigin (1950) rapportèrent des résultats excellents dans plus de la moitié des cas.

En se basant sur des documents anatomo-pathologiques et les résultats des stimulations corticales, une nouvelle approche chirurgicale fut développée associant l'exérèse non seulement de la partie antérolatérale, mais de la partie mésiale du lobe temporal incluant l'amygdale et l'hippocampe (Penfield et Baldwin, 1952). Cette technique fut utilisée dans la plupart des cas opérés au MNI et fut adoptée par la plupart des autres centres spécialisés. Les résultats favorables furent compris entre 50 à 75 %.

Percival Bailey (1892–1973), conseillé par Gibbs et Lennox (lesquels avaient introduit le terme de crises psychomotrices), en se basant sur les constatations EEG pratiquait l'exérèse de la partie antérieure du lobe temporal, mais il se montrait réservé quant à la résection des structures mésiales et inférieures, de crainte de complications neuropsychologiques (Bailey et Gibbs, 1951).

Plusieurs autres chirurgiens appliquèrent les techniques de Penfield : on peut citer Arthur Morris à Washington et Murray Falconer à Londres lequel insista sur le rôle de l'atteinte de l'hippocampe dans la survenue de crises temporales.

En 1954, un colloque organisé par Henri Gastaut à Marseille permit à Penfield de souligner le rôle majeur de l'atteinte de la région mésio-temporale, notion qu'il confirma dans une monographie parue en 1951 (Penfield et Jasper, 1954).

Rasmussen (1975) rapporta les résultats des résections corticales dans le traitement des épilepsies focales (lésions non tumorales), pratiquées au MNI entre 1928 et 1971. La série comporte 1 267 patients, mais l'analyse ne porte que sur 1 145 (excluant les sujets décédés et ceux dont le suivi était inférieur à 2 ans) suivis pendant 2 à 41 ans avec une médiane à 10 ans. Quatre cent seize (36 %) n'avaient plus de crises ; 320 (28 %) des crises occasionnelles. Les 409 patients restants (36 %) n'avaient qu'une réduction modérée ou faible de la fréquence des crises. Au total, les résultats sont bons ou excellents dans 64 % des cas. En fonction de la topographie, ils sont les suivants : 71 % pour le lobe temporal, 59 % pour le lobe frontal, 62 % pour le lobe pariétal et 67 % pour le lobe occipital. En fonction de l'étiologie, ces résultats favorables sont comparables (aux environs de 70 %) pour l'origine néo-natale, post-traumatique ou post-infectieuse et de 58 % lorsque l'étiologie est inconnue.

Néanmoins, en dehors du MNI, la chirurgie de l'épilepsie dans sa forme classique ne garda pas les faveurs des spécialistes, à partir de la fin des années 1950.

Hémisphérectomies

Dandy fut le premier à pratiquer une hémisphérectomie pour traiter un gliome infiltrant de l'hémisphère mineur. Il en réalisa 5 entre 1923 et 1928 mais ces tentatives ne furent pas suivies par ses collègues et cette indication fut progressivement abandonnée. Néanmoins, cette

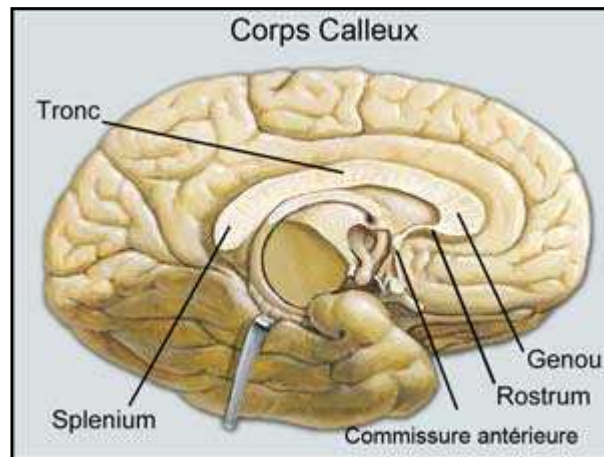
intervention permit de s'intéresser à la possibilité de l'élargir aux indications fonctionnelles, les crises épileptiques représentant l'indication principale. La première opération fut pratiquée par Mc Kenzie (1892-1964) en 1938 et l'indication fut celle d'une hémiplégie infantile avec crises. Plusieurs cas furent rapportés par la suite, mais en 1965 la technique fut quasiment abandonnée, malgré des résultats satisfaisants, en raison de complications à type d'hémosidérose cérébrale.

C'est pourquoi apparurent d'une part les techniques d'hémisphérectomie fonctionnelle (excisions limitées faisant prédominer la disconnexion sur l'exérèse) et la callosotomie, d'abord effectuée chez les primates, puis initiée chez l'homme par Van Wagenen et Heren, 1940 qui rapportèrent 10 cas.

II. Anatomie fonctionnelle du corps calleux :

1. Définition :

Le corps calleux est une formation interhémisphérique impaire et médiane, de substance blanche, connu depuis l'antiquité qui assure le transfert d'information d'un hémisphère à l'autre.



2. Physiologie et rôle du corps calleux :

Par l'intermédiaire du corps calleux, une grande partie des influx nerveux générés par un hémisphère gagne l'hémisphère opposé. Les résultats de la callosotomie – expérimentale chez l'animal, thérapeutique chez l'homme – ou les syndromes de déconnexion spontanée, démontrent que ces influx permettent d'une part de transmettre certains types d'informations d'un hémisphère à l'autre et, d'autre part, de coordonner les réponses de chaque hémisphère lors de leur activation simultanée.

2.1. Influences inhibitrices et excitatrices du corps calleux :

La nature de l'influence, excitatrice ou inhibitrice, qu'exercent l'un sur l'autre les hémisphères cérébraux par l'intermédiaire du corps calleux, est encore discutée. Le caractère excitateur des connexions calleuses est démontré en pathologie par la diffusion de crises épileptiques d'un hémisphère à l'autre, cette diffusion étant stoppée par la section calleuse [86]. Des arguments électrophysiologiques viennent cependant à l'appui d'une hypothèse inhibitrice: notamment, la réponse d'un hémisphère à la stimulation magnétique est diminuée par la

stimulation préalable de l'hémisphère opposé. Chez l'homme adulte, on estime que les neurones transcallosaux exercent soit une action directement excitatrice, soit une action inhibitrice par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur [87]. Dans ces conditions, chaque hémisphère serait capable de moduler de façon localisée et sélective le fonctionnement des régions homologues contralatérales. Dans les régions sensorielles voisines des aires de projection primaire, un effet excitateur permettrait de compléter la représentation sensorielle au voisinage du plan méridien, entraînant une fusion de la ligne médiane. Les connexions transcallosales entre les aires motrices aboutiraient essentiellement à une inhibition, permettant l'indépendance manuelle nécessaire aux mouvements bimanuels asymétriques [88].

2.2. Transfert d'informations sensorimotrices :

L'influence réciproque assure le transfert, d'un hémisphère à l'autre, d'informations diverses. Chez le sujet sain, les épreuves consistent à stimuler électivement un hémisphère et à demander ensuite une réponse exclusivement à l'autre. Il s'agit de conditions artificielles, dans la mesure où, en situation normale, les deux hémisphères se transmettent instantanément les informations. Ainsi, lorsqu'un objet ou un mot est perçu en condition tachistoscopique par un hémisphère, son homologue est néanmoins capable, alors qu'il ne l'a pas vu, de l'identifier: si on projette un mot dans l'hémichamp visuel gauche d'un sujet droitier (dont l'expression verbale est latéralisée à gauche), celui-ci peut le dénommer sans difficulté, l'écrire ou le sélectionner de sa main droite. De même, une information tactile ou somesthésique est transmise d'un hémisphère à l'autre: si on touche un sujet sur un membre, il peut désigner de sa main opposée l'endroit stimulé; si on imprime une position à un membre, il peut l'imiter avec le membre contralatéral; enfin, si on lui fait palper un objet de la main gauche, il peut le dénommer.

La transmission de ces différentes informations sensorielles est dépendante des commissures interhémisphériques. Lorsque celles-ci sont détruites, le patient devient incapable d'identifier avec un hémisphère toute stimulation perçue par l'autre. Dans cet échange de données, le corps calleux est la structure la plus importante. En effet, sa seule destruction chirurgicale ou spontanée, conduit au même résultat qu'une tricommissurotomie [89]. La vitesse de transmission calleuse est susceptible d'être mesurée par différents procédés. Dans le

paradigme de Poffenberger, on administre à un sujet un stimulus visuel dans un hémichamp, puis on lui demande une réponse motrice. La différence de temps de réaction entre la main ipsi- et contralatérale à la stimulation visuelle est attribuée au temps de transfert interhémisphérique, qui est de l'ordre de quelques millisecondes. Il est allongé à plusieurs dizaines de millisecondes chez les sujets callosotomisés. Dans de nombreuses études, ce temps de transfert interhémisphérique est physiologiquement plus court lorsque le stimulus est présenté dans l'hémichamp gauche (hémisphère droit) que dans l'hémichamp droit (hémisphère gauche) [90]. Cette asymétrie du temps de transfert interhémisphérique est aussi retrouvée lorsqu'on mesure la latence des potentiels évoqués visuels à partir de stimulations en hémichamp [91]. Sa signification est inconnue. Enfin, la technique de stimulation magnétique corticale a permis de mesurer le temps de conduction calleux entre les aires motrices (13 à 15 ms) sans qu'il y ait de différence selon l'hémisphère stimulé [92, 93].

2.3. Transfert d'informations sémantiques :

La démonstration d'un transfert interhémisphérique portant sur des informations de nature sémantique a été élégamment apportée par Sidis et al [94]. Le patient concerné avait d'abord subi une section de la moitié postérieure du corps calleux. Dans ces conditions, il était devenu incapable de transférer des informations sensorielles de l'hémisphère droit vers l'hémisphère gauche: il ne pouvait plus dénommer les images, les sons, les stimulus somesthésiques adressés à son hémisphère droit; il ne pouvait plus comparer les images ou les mots présentés simultanément aux deux hémisphères. Toutefois, bien qu'il affirmât ne rien percevoir lorsque des stimuli visuels étaient projetés dans son hémichamp gauche, ses réponses à des questions précises prouvaient qu'une communication partielle de l'information reçue par l'hémisphère droit s'était produite vers l'hémisphère gauche pour y être verbalisée. Confronté, par exemple, au dessin d'une casquette de chasseur, le patient pouvait indiquer qu'il s'agissait d'un objet, d'un vêtement et non d'un véhicule ou d'un outil, plutôt porté par un homme qu'une femme, et la saison durant laquelle cet objet était utilisé. Finalement, grâce à ces approximations successives, il arrivait à dénommer la casquette. Avec les mots projetés dans le champ gauche, les commentaires témoignaient du transfert d'informations sémantiques associatives et

contextuelles. Par exemple, le mot « oignon » donnait lieu à une description du jardin familial. Les erreurs de lecture étaient sémantiques et non homophoniques. Les informations à l'origine de ce type de réponses étaient communiquées à l'hémisphère gauche par l'intermédiaire de la portion antérieure du corps calleux : la section, dans un second temps opératoire, de la totalité du corps calleux, abolit en effet définitivement ces capacités de transfert sémantique, aussi bien à partir d'images que de mots.

2.4. Transfert d'apprentissages :

Après les travaux de Bykow, Myers [95], dans le laboratoire de Sperry, a démontré chez le chat dont le chiasma optique a été sectionné, que chacun des hémisphères cérébraux peut apprendre une discrimination visuelle à partir des informations adressées à l'hémisphère opposé. Cet apprentissage est impossible après section du corps calleux. D'autres comportements conditionnés, comme le clignement bilatéral des paupières à un son, sont affectés par la section calleuse [96]. Toutefois, tous les transferts d'apprentissage ne sont pas altérés par la section calleuse. Ainsi, le transfert d'un hémisphère à l'autre de l'apprentissage d'une discrimination entre deux luminosités très différentes peut s'effectuer, même après section du corps calleux et de la commissure blanche antérieure, mais disparaît après section intercolliculaire [97].

2.5. Coopération interhémisphérique :

La duplication des fonctions cérébrales, de façon asymétrique chez l'homme, expose au risque de réponses contradictoires de chaque hémisphère pour une stimulation unique. Chez l'homme, en effet, chaque hémisphère dispose d'un mode de fonctionnement privilégié différent de celui de son homologue. L'hémisphère gauche procède de façon analytique, dénotative, logique, alors que l'hémisphère droit procède de manière globale, associative, intuitive [98]. Qu'il s'agisse cependant de l'animal ou de l'homme sain, les réponses comportementales sont homogènes et adaptées. Dans cette fonction d'unification des comportements, le corps calleux est essentiel. Son rôle est évident lorsqu'il s'agit d'élaborer une réponse à partir de deux informations différentes et complémentaires adressées chacune à un hémisphère: si on projette un chiffre différent dans chaque champ visuel, un sujet sain peut parfaitement calculer la somme des deux chiffres ou donner le nombre composé de ces chiffres (2 et 4: 24); si on projette un

visage chimère composé d'une moitié féminine et d'une autre masculine, chaque hémiface étant projetée dans un hémichamp, le sujet perçoit immédiatement qu'il s'agit d'une figure « impossible ». La section du corps calleux interdit ces types d'opération. Les callosotomisés ne peuvent additionner ou recomposer un nombre avec les couples de chiffres dont chaque hémisphère reçoit un membre (alors qu'ils sont capables de le faire si les deux chiffres du couple sont adressés au seul hémisphère gauche). La figure chimère n'est pas perçue comme un visage composé, mais on peut démontrer que chaque hémisphère perçoit un visage complet et différent: de la main droite, le patient désignera en choix multiple le portrait qu'a vu son hémisphère gauche, alors que de la main gauche, il pointera le visage de l'autre sexe perçu par son hémisphère droit. Chez ces patients, les tâches bimanuelles sont généralement altérées. Plus encore, chaque main ou chaque hémicorps peut avoir un comportement différent (apraxie diagonistique, « main capricieuse »). Enfin, dans la résolution de tâches et problèmes, un patient commissurotomisé manifestera des approches et des stratégies différentes d'une fois à l'autre, comme si l'un ou l'autre hémisphère prenait le contrôle de la situation selon les compétences qui lui sont propres [99].

Une coopération interhémisphérique modulée par le corps calleux se manifeste par une amélioration des performances lorsque les stimuli sont présentés simultanément aux deux hémisphères, comparativement à la condition de présentation homolatérale. Ainsi, le temps de réaction est plus court lorsqu'un indice et une cible sont projetés chacun dans un hémichamp, que lorsqu'ils le sont tous deux dans le même: phénomène d'inhibition ipsilatérale. Ce phénomène pourrait s'expliquer par une facilitation véhiculée par le corps calleux [100]. Dans le domaine du langage, il est démontré que la présentation tachistoscopique d'un mot simultanément dans chaque champ visuel de sujets sains entraîne une réponse plus rapide, dans une tâche de décision lexicale, que la présentation de ce même mot dans l'un ou l'autre champ: l'activation concomitante des deux hémisphères est plus efficace que l'activation d'un seul. Cette facilitation est attribuable au corps calleux, puisque la callosotomie la fait disparaître [101]. On reconnaît d'une façon générale que les tâches complexes bénéficient de la coopération entre les deux hémisphères. Pour comparer deux formes ou deux chiffres, il n'y a pas d'avantage à

présenter chaque stimulus dans un champ visuel; la projection des deux dans le même hémichamp est plus efficace. En revanche, pour comparer majuscules et minuscules de lettres, la condition interhémisphérique (une lettre dans chaque champ) conduit à une amélioration de la performance par rapport à la condition intrahémisphérique (les deux lettres dans le même champ) [102].

Il reste néanmoins vraisemblable que d'autres structures que les commissures interhémisphériques sont impliquées dans l'unification des réponses comportementales et la coopération hémisphérique. Gazzaniga et al [103] ont démontré qu'un transfert d'information de l'hémisphère droit vers l'hémisphère gauche était assuré chez le callosotomisé: le patient pouvait nommer un chiffre (1 ou 2) projeté dans son hémichamp visuel gauche, ou l'écrire de la main droite; il était capable d'associer un mot préalablement appris à un chiffre présenté dans l'un ou l'autre des champs visuels; il pouvait fournir des réponses motrices correctes avec la main droite en réponse à des stimulus visuels gauches. Cette communication d'informations de la droite vers la gauche, permettant à l'hémisphère gauche de produire une réponse verbale ou motrice, était limitée à une alternative simple; au-delà de deux possibilités, le patient échouait. Elle pourrait être assurée par des connexions sous-corticales ou la commissure blanche antérieure. D'autres expériences chez des commissurotomisés ont conclu à des compétences importantes des structures sous-corticales dans l'intégration des opérations conduites par chaque hémisphère [104, 105, 106]. Ces résultats n'ont toutefois pas été reproduits chez d'autres patients callosotomisés, limitant considérablement la portée de ces constatations [107].

Il n'en demeure pas moins que les effets de la déconnexion calleuse sont limités dans la vie courante. Une des explications en revient à la capacité de chaque hémisphère d'utiliser tous les indices possibles pour identifier les stimuli, y compris ceux produits par l'hémisphère opposé. Ainsi, les agissements de l'hémisphère droit, s'ils sont perçus par l'hémisphère gauche, permettent à ce dernier de déduire la nature d'un stimulus auquel il n'a pas directement accès. De plus, il mettra davantage en jeu les afférences sensorielles à projection bilatérale: voies extralemniscales, afférences kinesthésiques et somesthésiques des régions proximales des membres.

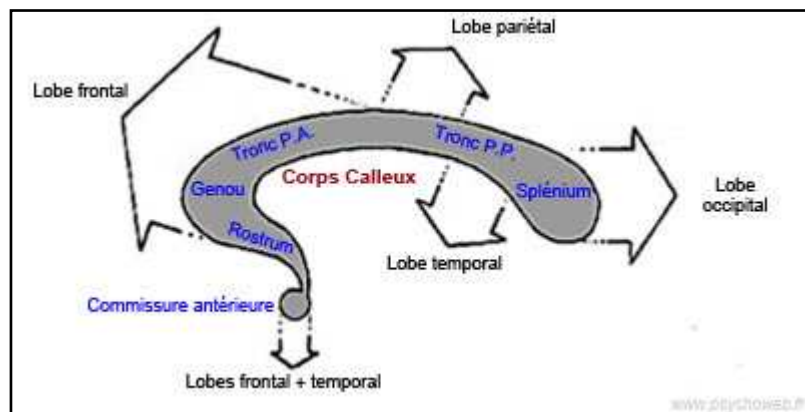


Figure 22 : Le Corps Calleux connecte non seulement chaque lobe d'un hémisphère à son double dans l'autre hémisphère...

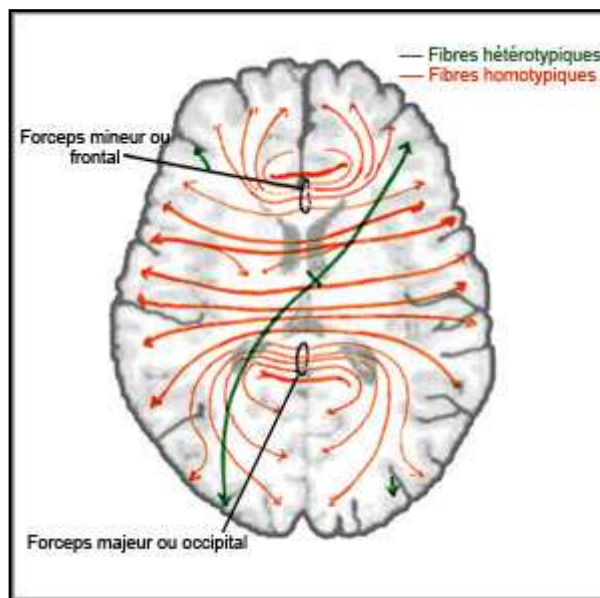


Figure 23 : ...mais également des lobes non homologues des deux hémisphères.

III. Les épilepsies pharmaco-résistantes :

1. Définition de la pharmaco-résistance :

La pharmaco-résistance peut être définie de toute simplicité comme la persistance des crises malgré un traitement bien conduit, utilisant des médicaments antiépileptiques (MAE) à une posologie correcte : c'est l'élément primordial et évident qui transforme la prise en charge thérapeutique d'un patient épileptique d'un problème simple en un problème beaucoup plus complexe. Il est nécessaire néanmoins de préciser qu'une telle définition est volontairement simpliste, en considérant les différents éléments qui peuvent intervenir dans une pharmaco-résistance, ou dans le diagnostic de la nature pharmaco-résistante d'une épilepsie. Il faut également avoir à l'esprit que la pharmaco-résistance, loin d'être une caractéristique absolue, peut souvent, en pratique clinique, être considérée comme relative : elle ne caractérise donc pas systématiquement une épilepsie sévère. Une échelle de pharmaco-résistance a été proposée qui cote de 0 (pharmaco-sensibilité) à 5 (pharmaco-résistance prouvée) la réponse d'une épilepsie au traitement médical ; le même auteur propose, dans la même analyse, une liste des facteurs de la pharmaco-résistance (Tableau VIII) [16, 29].

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

Tableau VIII: critères et facteurs de la pharmaco-résistance (Schmidt, 1991)

Cotation de la pharmaco-résistance :
Les crises persistent malgré : 0 : MAE quelconque, quelque soit la dose 1 : MAE adapté, dose faible 2 : MAE adapté, dose quotidienne correcte 3 : MAE adapté, taux sanguins corrects 4 : MAE adapté, dose maximale tolérée 5 : plus d'un MAE adapté, dose maximale tolérée en monothérapie
Caractéristiques cliniques des épilepsies pharmaco-résistantes :
Nombre élevé de crises dès le début de l'épilepsie Nature symptomatique Anomalie neurologique ou cognitive associée Durée longue de l'épilepsie Concentration faible des MAE ans le foyer épileptogène Handicap psychosocial

1.1 Les risques de la pharmaco-résistance : [25]

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

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

- les plus patents, pour le médecin, sont les risques liés à la thérapeutique

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

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

1.2. Les pseudo pharmaco-résistances : [22]

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

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

séries, de patients reçus pour un monitoring EEG-vidéo des crises en vue d'une chirurgie de l'épilepsie, et près de 30% des patients consultant pour une épilepsie rebelle, ont en fait des crises non épileptiques.

1.2.1. L'existence de facteurs extérieurs de pharmaco-résistance :

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

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

1.2.2. L'existence d'une mauvaise compliance :

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

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

1.2.3. Le traitement inadapté avec aggravation paradoxale :

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

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

1.3. La relativité de la pharmaco-résistance : [23]

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

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

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

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

1.4. La pharmaco-résistance en pratique clinique : [30, 31, 32]

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

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

Une EPPR se situe par définition dans le cadre des épilepsies focales symptomatiques ou cryptogéniques. En effet, il ne faut pas oublier que les épilepsies focales idiopathiques, représentées surtout par des formes dont l'expression est âge-dépendante et limitées à l'enfance, ont parfois un caractère pharmaco-résistant, ou se montrent souvent indifférentes à l'action des MAE, malgré leur évolution bénigne à moyen et à long terme. Cette prescription n'a qu'un intérêt très relatif, en particulier dans l'épilepsie bénigne de l'enfant à pointes centro-temporales. Parmi les syndromes définis, certains sont très souvent pharmaco-résistants : un exemple typique est celui de l'épilepsie méso-temporale associée à une sclérose hippocampique, dans laquelle moins de 5% des patients sont parfaitement contrôlés par le traitement.

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

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

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

- la durée depuis laquelle l'épilepsie peut être considérée comme rebelle, qui est souvent différente de la durée d'évolution totale : en effet, la prise en charge optimale n'est pas mise en œuvre chez tous les patients dès le début de l'évolution, et les crises peuvent avoir été contrôlées pendant une certaine durée avant de perdre leur sensibilité aux MAE. Pour certains, une durée très brève, permettant de vérifier la pharmaco-résistance suffit, car la réponse au premier traitement bien conduit peut prédire à 90% la présence d'une pharmaco-résistance .Les données classiques mentionnent cependant une durée de deux ans, après laquelle une épilepsie non contrôlée a très peu de chances de s'améliorer sous l'effet des traitements. ;

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

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

- le caractère invalidant des crises est extrêmement subjectif et variable. Pour certains patients, une fréquence annuelle est inacceptable, pour d'autres, une fréquence plurimensuelle reste compatible avec une qualité de vie appréciable. Le type des crises est bien entendu un déterminant important de leur retentissement : c'est cependant au patient, et non au

médecin, d'apprécier le retentissement des crises sur sa qualité de vie.

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

Retenons pour la pratique les éléments suivants :

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

Les études contrôlées ont en effet démontré que les chances d'obtenir un contrôle de l'épilepsie au-delà sont extrêmement faibles.

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

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

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

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

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

Tableau IX : Conduite à tenir devant une épilepsie focale pharmaco-résistante

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

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

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

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

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

1.5. Particularités des épilepsies partielles de l'enfant : [26, 33]

La classification internationale des syndromes épileptiques distingue les épilepsies partielles idiopathiques et les épilepsies partielles symptomatiques ou cryptogéniques de l'enfant (Commission of the ILAE). Une troisième catégorie a été récemment individualisée avec les épilepsies familiales génétiques, parfois de contrôle difficile. Classiquement, les épilepsies idiopathiques évoluent spontanément vers la guérison à l'adolescence. Néanmoins,

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

1.5.1. Quand évoquer une pharmaco-résistance chez l'enfant ? [27, 28]

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

1.5.2. Critères prédictifs précoces : [34]

D'autres auteurs se sont plus attachés aux critères cliniques, EEG et syndromiques précoces. Ils ont identifié 3 facteurs de risques précoces sur une étude cohorte de 613 enfants : un facteur syndromique (notamment épilepsies généralisées cryptogéniques), la présence initiale de salves de crises et la présence d'un ralentissement de l'activité de fond EEG initial étaient très significativement corrélés à une pharmaco-résistance. Pour ces auteurs, celle-ci peut être affirmée avec une moyenne de plus d'une crise mensuelle pendant 18 mois, après échec de plus de deux anti-épileptiques. Pour d'autres, l'âge précoce de début est également un facteur de mauvais pronostic et insistent à travers leur travail sur le caractère prédictif du ralentissement EEG initial et de la présence d'un foyer de pointe-ondes. Ils confirment également

la corrélation significative avec l'âge précoce de début, l'étiologie symptomatique, la fréquence élevée initiale des crises, la présence d'un état de mal.

1.5.3. Quelles étiologies ? [37]

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

Donc une pharmaco-résistance peut être affirmée chez l'enfant dès 18 mois d'évolution, en cas de persistance d'une moyenne d'une crise par mois ou plus, après échec de plus de 2 antiépileptiques adéquats administrés à posologie suffisante, dans le cas d'une épilepsie partielle symptomatique ou cryptogénique, dont le diagnostic syndromique est certain. Ces critères « précoces » proposés pour les épilepsies très actives, seront bien sûr à moduler pour des formes moins actives dont la pharmaco-résistance ne peut être affirmée que plus tardivement, après 5 années d'évolution. Au vu des études récentes, une évolution vers la pharmaco-résistance peut être évoquée en cas de crises fréquentes initiales ou d'état de mal, de la présence d'un ralentissement diffus EEG initial, devant certaines étiologies (encéphalites, anomalies de gyration ou de migration corticale...). Chez le nourrisson, le délai de 18 mois pour parler d'épilepsie réfractaire peut être raccourci en cas d'encéphalopathie épileptogène non contrôlée après 6 mois de traitements adéquats. Une identification précoce des patients

réfractaires pourrait permettre d'identifier des groupes pour lesquels un traitement plus agressif pourrait être proposé de façon randomisée.

2. Epidémiologie de la pharmaco-résistance :

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

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

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

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

« Persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes et/ou délétères, malgré la prise régulière, depuis au moins deux ans, d'une médication antiépileptique a priori correctement prescrite, chez un patient compliant ». Cette définition permettait, en dehors de l'évidence de la persistance des crises, d'éliminer les « pseudo-résistances » [33].

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

- l'épidémiologie est une science relativement « statique » dont le but est de relater, discuter des données descriptives et analytiques rapportées par des enquêtes dont les méthodologies ne sont pas toujours rigoureuses ni identiques. Or, la pharmaco-résistance paraît être une notion dynamique, évolutive où vont intervenir la perception de la maladie par le patient, son entourage et l'avis décisionnel du neurologue dans le contrôle de la maladie.

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

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

Plusieurs indices permettent d'apprécier le pronostic des épilepsies et d'approcher indirectement la fréquence d'une pharmaco-résistance [36].

2.1. Le taux d'incidence :

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

L'incidence des crises nouvellement diagnostiquées semble supérieure dans les pays en voie de développement, ce qui reste à confirmer [35].

2.2. Le taux de prévalence :

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

2.3. Le taux de rémission :

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

Tableau X : Taux de rémission observée dans certaines études cohortes

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

Dans les populations enfants et adolescents, les taux de rémission terminale – 3 à 5 ans sans crises – avec un recul de 10 à 40 ans, varie de 64 à 82% [38].

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

Tableau XI : Taux d'intractabilité

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

Il doit rester bien clair que les patients qui ne sont pas en rémission, n'ont pas pour autant une épilepsie pharmaco-résistante puisque sont inclus dans ces études, les patients ayant fait au moins une crise dans l'année précédant l'enquête, voire dans certains cas une crise dans les cinq dernières années [38].

2.4. Le taux de récurrence des crises sous traitement :

Le taux de récurrence suit la même méthodologie que le taux de rémission. Dans une étude faite en Suède portant sur 107 patients adultes, suivis pendant au moins dix ans à partir de « l'index seizure », le taux de récurrence, à 1 et 2 ans était respectivement de 41% et de 57% ; à 750 jours, il était de 58% ; aucune récurrence n'a été observée après ce délai [39].

2.5. Le taux de rechute après arrêt de la médication :

La méthodologie de ces enquêtes peut être très variable, le délai de rémission avant le sevrage allant de six mois sans crise à 5 ans, certaines études faisant intervenir des critères EEG, expliquant des taux allant de 11 à 41%. L'étude la plus fiable rapporte un taux de rechute 41% dans les deux ans suivant le sevrage comparé à 22% chez les patients ayant poursuivi le traitement [39].

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

Dans plusieurs articles, certains auteurs pensent pouvoir distinguer dans l'histoire naturelle d'une épilepsie traitée, deux grands types de population. D'une part, les patients qui auront une rémission prolongée, estimée à près de 60%, où un sevrage médicamenteux peut être envisagé et d'autre part, ceux qui d'emblée auront une épilepsie difficile à traiter le plus souvent en rapport avec une lésion structurale cérébrale. Les auteurs stipulent qu'une pharmaco-résistance peut être envisagée et diagnostiquée après l'échec d'une monothérapie bien tolérée. S'appuyant sur une cohorte prospective de 525 patients, ils soulignent que si 64% sont en rémission au bout de cinq ans, seulement 11% seront sans crise après un nouvel essai thérapeutique. Un échec de deux antiépileptiques appropriés et bien tolérés doit laisser suspecter une pharmaco-résistance et permettre de diminuer le délai d'une éventuelle intervention chirurgicale, estimée à 9,9 années dans une cohorte de 333 adultes. Dix pour cent de 613 enfants, suivis pendant cinq ans ont montré une résistance au traitement dès la première année. Cette suspicion diagnostique de la pharmaco-résistance est encore plus évidente chez l'enfant et lorsqu'il s'agit d'une épilepsie du lobe temporal. L'inverse du raisonnement est vrai: les patients en rémission complète au cours de la première année ont toutes les chances de l'être encore à cinq ans. Une rémission de plusieurs années ne met pas toujours à l'abri de la survenue secondaire d'une pharmaco-résistance : 26% d'une

cohorte d'enfants sont devenus pharmaco-résistants malgré une apparente rémission [33, 35].

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

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

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

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

IV. Traitement des épilepsies pharmaco-résistantes : [17, 18, 20, 21]

Environ 20 % des épilepsies sont pharmaco-résistantes [41] mais toutes ne relèvent cependant pas d'un traitement chirurgical.

1. Qui opérer et quand ?

D'une façon générale, la chirurgie s'adresse, chez l'enfant comme chez l'adulte, aux épilepsies pharmaco-résistantes et plus particulièrement aux épilepsies partielles, c'est-à-dire caractérisées par la survenue de crises à début focal dont les premières manifestations électrocliniques indiquent le dysfonctionnement d'un système neuronal limité à une région du cortex cérébral [64]. À ce titre, l'American Academy of Neurology, l'American Epilepsy Society, et l'American Association of Neurosurgeons viennent récemment de proposer dans leurs recommandations que soient référés à un centre de chirurgie de l'épilepsie « les patients souffrant de crises partielles complexes handicapantes, avec ou sans généralisation secondaire, chez lesquels l'utilisation appropriée des antiépileptiques majeurs a échoué » [65]. D'une façon plus spécifique à l'enfant, le spectre des indications du traitement chirurgical de l'épilepsie ne doit pas se restreindre aux épilepsies partielles pharmaco-résistantes, lésionnelles ou non, mais peut être élargi à d'autres types d'épilepsie réfractaire [64, 66, 67]. Ainsi, un traitement chirurgical, palliatif ou curatif, peut être envisagé dans le cadre des syndromes épileptiques dits généralisés comme par exemple dans le syndrome de West et le syndrome de Lennox-Gastaut ou encore dans le cadre des épilepsies symptomatiques de lésions étendues, comme la maladie de Sturge-Weber [68], l'hémimégalencéphalie [69], la maladie de Rasmussen [70, 71], ou de lésions multifocales comme la sclérose tubéreuse de Bourneville [72, 73], pathologies qui sont bien spécifiques à l'enfant.

Mais s'il est relativement facile d'établir un consensus sur les indications de la chirurgie, il existe toujours d'importantes divergences entre équipes sur des questions cruciales pour le devenir des enfants souffrant « d'épilepsie pharmaco-résistante » : à quel moment peut-on établir la pharmaco-résistance et le caractère invalidant des crises épileptiques chez l'enfant ? Faut-il rapidement proposer un bilan préchirurgical, et le cas échéant un traitement chirurgical,

ou attendre l'échec de plusieurs (combien et pour combien de temps ?) médicaments antiépileptiques ? Quels sont les meilleurs candidats ?

La définition de pharmaco-résistance acceptée pour l'adulte, à savoir l'échec d'au moins deux antiépileptiques aux doses maximales durant au moins deux ans, ne peut pas être appliquée à l'enfant de façon systématique. Dans le cas d'une épilepsie « catastrophe » à début précoce, parfois dès les premiers mois de vie, souvent symptomatique de lésions dysplasiques étendues, la fréquence des crises et le retentissement sur le développement psychomoteur sont tels qu'un grand nombre de médicaments vont être essayés sur une période plus courte [74]. Dans ces conditions, le jeune âge des patients ne représente pas une contre-indication à l'intervention chirurgicale [75]. L'impact sur le développement cognitif de l'enfant d'une épilepsie persistante, parfois même se limitant à des crises focales, peut avoir des conséquences plus graves que les crises.

De nombreuses études ont tenté de définir les facteurs prédictifs de pharmaco-résistance chez l'enfant : une épilepsie en présence d'une lésion (symptomatique), un début précoce et une fréquence élevée des crises sont pour certains auteurs associés à une faible réponse aux traitements médicamenteux et au développement d'une pharmaco-résistance [76, 77]. De plus, cette dernière peut déjà être suspectée dès l'échec du premier traitement ou établie après la première année d'un traitement antiépileptique bien conduit mais inefficace [78, 79]. Dans la décision chirurgicale et son timing par rapport à l'évolution de la maladie, un autre facteur doit être pris en compte, à savoir le retentissement de l'épilepsie sur le développement psychomoteur et sur la qualité de vie de l'enfant, sachant qu'une plus longue durée de l'épilepsie avant la chirurgie est souvent liée à un pronostic cognitif moins favorable [80], et que l'amélioration que l'on constate après chirurgie est d'autant plus importante que l'intervention a été précoce, à savoir réalisée dès la constatation d'une régression cognitive voire avant que celle-ci ne s'installe [81]. Dans cette optique et devant les syndromes épileptiques connus pour être associés à un pronostic défavorable, non seulement en ce qui concerne l'épilepsie mais aussi le retentissement cognitif associé, le traitement chirurgical devrait être envisagé précocement dans l'évolution de la maladie.

Si le traitement chirurgical est envisagé précocement pour les enfants présentant une épilepsie grave et invalidante, il est le plus souvent retardé chez les enfants souffrant d'une épilepsie partielle, symptomatique ou cryptogénique, associée à une fréquence des crises considérée comme « acceptable », comme par exemple dans le cas de l'épilepsie dite mésiotemporale [82, 83] ou en présence d'une lésion de type tumeur dysembryoplasique (DNET). Pourtant, il s'agit d'épilepsies qui s'avèrent la plupart du temps difficiles à contrôler avec les médicaments [67, 84] et répondent le mieux au traitement chirurgical. D'où l'importance d'envisager le plus précocement possible la faisabilité d'un traitement chirurgical et de confier cette évaluation aux équipes disposant les compétences pour une évaluation rapide et cohérente.

2. Recommandations générales pour l'évaluation préchirurgicale des patients :

[85]

1. Âge du patient lors de la chirurgie : les patients doivent avoir de préférence entre 1 et 60 ans sauf exception.

2. Durée de la maladie : chez l'adulte une durée d'évolution de l'épilepsie d'au moins deux années est recommandée. Dans des cas aigus de mise en jeu du pronostic vital, une durée suffisante pour établir la résistance aux autres traitements est acceptable. En pédiatrie, une période plus courte peut être suffisante. Il doit être tenu compte des effets à long terme de l'épilepsie chronique sur l'activité cérébrale en particulier à certains âges cruciaux du développement cérébral de l'enfant.

3. Pharmaco-résistance prouvée : définie comme la persistance de crises malgré des essais adaptés de médicaments anti-épileptiques (MAE). Ces essais doivent comprendre au moins deux médicaments de première ligne, soit en monothérapie, soit en association appropriés au syndrome épileptique considéré. Chaque drogue doit avoir été donnée jusqu'à la limite de tolérance, et les taux plasmatiques contrôlés afin de connaître la compliance du patient.

4. Sélection des candidats à une évaluation préchirurgicale : seront retenus les patients dont l'épilepsie est mal contrôlée, et dont la maladie est source d'handicap social, familial, restreignant l'accès à l'enseignement, ou à un emploi.

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

3. Bilan préchirurgical :

Le préalable à toute discussion chirurgicale est une démarche médicale visant à classer l'épilepsie en accord avec la classification internationale, à localiser le ou les foyers épileptogènes et à identifier une éventuelle étiologie.

3.1. Classification de l'épilepsie :

Elle repose sur l'âge de début de l'épilepsie, les antécédents familiaux, l'examen clinique, la sémiologie électroclinique des crises et l'EEG intercritique. Elle permet de distinguer les épilepsies partielles des épilepsies généralisées ou multifocales et de définir des syndromes épileptiques.

3.2. Recherche d'une étiologie :

L'examen clinique neurologique et cutané, de même que les antécédents personnels et familiaux, orientent vers certaines étiologies, en particulier les syndromes neurocutanés dominés par la maladie de Bourneville. Dans la recherche d'une lésion causale l'examen essentiel est l'imagerie cérébrale.

Celle-ci apporte des informations sur l'étiologie et précise la topographie des anomalies. L'imagerie par résonance magnétique par sa haute définition est l'examen de choix qui permet de détecter des lésions invisibles sur le scanner. Une anesthésie générale est indispensable si l'enfant est très jeune et non coopérant afin d'obtenir des images de bonne qualité. Les séquences T1-T2, FLAIR et inversion récupération sont indispensables pour détecter des malformations localisées comme les dysplasies, une cause fréquente d'épilepsie lésionnelle du très jeune enfant. Les anomalies radiologiques sont parfois évidentes, parfois plus discrètes se résumant souvent à un gyrus épaissi ou une dédifférenciation entre substance blanche et

substance grise [42], visible uniquement sur certaines séquences. Le scanner est indispensable lorsqu'on recherche des calcifications (dysplasies, *Sturge Weber*, maladie de Bourneville).

3.3. Localisation des foyers épileptogènes :

Le foyer épileptogène se définit par le volume cortical impliqué dans la genèse des crises d'épilepsie [43]. Son identification repose sur un faisceau d'arguments et relève d'une approche pluridisciplinaire.

Les examens neurologiques et neuropsychologiques permettent de rechercher des signes focaux déficitaires ayant une valeur localisatrice et ils constituent un examen de référence permettant de suivre l'évolution des patients après un éventuel geste chirurgical.

L'examen essentiel est l'enregistrement EEG vidéo de scalp : il permet d'observer directement et autant de fois que nécessaire les crises d'épilepsie enregistrées et d'avoir simultanément le tracé EEG. Cet examen permet d'établir les corrélations électrocliniques tout au long du déroulement d'une crise et apporte des données topographiques essentielles. Pour que la valeur localisatrice soit aussi précise que possible et dans une perspective chirurgicale, l'enregistrement doit se faire de façon rigoureuse : les électrodes doivent être placées sur le scalp en respectant le schéma international 10/20 [44]. Une radiographie de contrôle effectuée sur un profil strict permet de contrôler la position des électrodes. L'enregistrement doit couvrir au minimum le nyctémère car le sommeil est un activateur des crises de l'enfant en particulier dans les épilepsies frontales. La présence des parents est indispensable pendant l'enregistrement car l'expérience leur permet de signaler les crises habituelles à leur tout début. En cas d'épilepsie polymorphe l'enfant doit être gardé le temps nécessaire à l'enregistrement de tous les types de crise. Dans notre expérience un EEG vidéo de scalp préchirurgical dure en moyenne 2 à 5 jours. La tolérance de l'examen est bonne si l'enfant est avec ses parents dans un environnement adapté. Au cours des crises l'examen clinique apporte des informations complémentaires : on teste la vigilance, la compréhension verbale, l'exécution des ordres simples, le langage. On recherche un déficit moteur ou une amputation du champ visuel ; au décours de la crise on interroge l'enfant sur le vécu de sa crise en insistant sur les tous premiers signes dont la valeur localisatrice est fondamentale. L'interrogatoire est souvent difficile voire

impossible en raison de l'âge et de l'état neurologique de certains enfants. Dans ce cas, les signes objectifs d'examen sont les seuls utilisables.

Dans les épilepsies temporales l'implantation d'une électrode dans le foramen ovale [45] permet de préciser l'activité des régions internes, en particulier hippocampiques. Elle est utile lorsqu'il existe une incertitude sur une origine temporelle interne ou externe des crises et pour apprécier la vitesse de propagation entre ces deux régions.

L'utilisation d'un logiciel de détection des crises est systématique pour tout enregistrement intracrânien et souhaitable pour certains enregistrements de surface. Il permet d'enregistrer les crises ou décharges infracliniques, les crises nocturnes dont la seule manifestation apparente est un réveil, ou les crises frontales qui se résument parfois à de subtiles modifications du comportement difficiles à voir chez un enfant encéphalopathe ou psychotique.

L'imagerie fonctionnelle (SPECT [46] et PET) est une technique intéressante dans les épilepsies partielles car les modifications de débit sanguin cérébral ou métaboliques observées en per ou intercritique présentent une bonne corrélation avec la topographie du foyer épileptogène [47]. Les résultats doivent être interprétés en fonction de l'horaire d'injection par rapport au début de la crise et corrélés aux données électrocliniques et à l'imagerie.

Les autres explorations fonctionnelles (IRM fonctionnelle, test de Wada) ont pour objectif de latéraliser l'hémisphère dominant pour le langage essentiellement.

Le principe du test de Wada [48] consiste à anesthésier un hémisphère en injectant dans la carotide interne un barbiturique d'action rapide (aminobarbital) et à tester le langage et la mémoire en présentant au patient divers objets et images qu'il doit dénommer et mémoriser. Un électroencéphalogramme de scalp réalisé simultanément permet de vérifier, par l'apparition d'ondes lentes hémisphériques, l'imprégnation barbiturique et son caractère unilatéral. L'injection provoque une hémiparésie et une hémianopsie controlatérales pendant 5 minutes environ. Si l'hémisphère injecté est l'hémisphère dominant, on observe un arrêt du langage qui n'est interprétable que si la conscience est conservée.

L'IRM fonctionnelle (IRMf) du langage est un examen qui a l'avantage d'être non invasif par rapport au Wada. Des études réalisées chez les patients épileptiques adultes [49] montrent qu'il existe une bonne corrélation entre Wada et IRMf. Chez l'enfant les études comparatives de ces deux techniques sont actuellement en cours et le Wada reste pour l'instant indispensable avant toute chirurgie.

Ces examens (Wada, IRMf) sont indiqués lorsque l'épilepsie siège à proximité des zones de langage et s'il existe un doute sur la dominance hémisphérique ou si celle-ci est bilatérale. Ils nécessitent une compréhension des consignes et une bonne coopération de l'enfant et ne peuvent être réalisés avant 8-10 ans ou chez des patients avec retard mental. Dans le cas des lésions congénitales étendues ou hémisphériques du jeune enfant, le langage se développe le plus souvent du côté opposé à la lésion [50] ; dans notre expérience personnelle nous avons observé des possibilités de développement du langage par l'hémisphère non dominant dans les lésions acquises comme les encéphalites de Rasmussen lorsque la maladie intéresse l'hémisphère dominant, parfois beaucoup plus tard que le traditionnel âge de 6 ans.

4. Techniques chirurgicales :

4.1. Chirurgie curative :

La chirurgie curative est indiquée dans les épilepsies focales : les étiologies sont diverses ; il peut s'agir de lésions malformatives (dysplasies, maladie de Sturge Weber), de lésions tumorales spécifiques de l'épilepsie (tumeurs dysembryoplasiques, gangliogliomes), de lésions post-anoxiques, de pathologies inflammatoires (séquelles d'encéphalites virales ou bactériennes, encéphalite de Rasmussen), ou d'une atrophie hippocampique. Une résection est indiquée plus rarement dans les formes cryptogéniques. Deux méthodes sont possibles : l'exérèse anatomique du foyer ou sa déconnexion qui peut intéresser au maximum la totalité d'un hémisphère ; on parle alors d'hémisphérectomie fonctionnelle ou d'hémisphérotomie.

4.1.1. Résections cérébrales :

C'est l'exérèse du foyer épileptogène, c'est-à-dire du point de départ des crises et des voies de propagation immédiate.

– Résections simples : elles sont possibles s'il existe une concordance anatomique entre la séméiologie des crises, l'électroencéphalogramme et les données de l'imagerie ; si le foyer se situe à distance des régions fonctionnelles ou si la lésion anatomique a des limites nettes. En pratique c'est le cas des épilepsies temporales méiales et polaires et des épilepsies temporales plus étendues de l'hémisphère non dominant. C'est également le cas des angiomatoses de Sturge Weber lobaires ou infra hémisphériques où les limites de la lésion apparaissent de façon précise en peropératoire et correspondent aux limites du foyer épileptogène.

– Résections associées à des investigations chirurgicales : celles-ci sont indispensables lorsqu'il existe une discordance anatomique entre les données des différents examens préchirurgicaux, et/ou lorsque le foyer se situe à proximité des régions fonctionnelles, faisant courir le risque d'un déficit post-opératoire. Cette situation concerne la majorité des épilepsies lésionnelles extratemporales et l'ensemble des épilepsies cryptogéniques. Le principe des investigations dites invasives consiste à enregistrer des crises avec des électrodes intracérébrales [51]. L'objectif est double : d'une part délimiter précisément la topographie de la zone épileptogène et d'autre part réaliser une cartographie fonctionnelle permettant de localiser les régions sensitivomotrices et du langage à préserver lors de l'intervention. Deux méthodes d'implantation sont possibles : la stéréotaxie et l'implantation de plaques sous-durales et d'électrodes profondes par craniotomie.

– La stéréo-électro-encéphalographie a été développée par Bancaud et Tallairach chez des patients adultes [52]. Le principe est l'implantation en intracérébral d'électrodes profondes par autant de trous de trépan que d'électrodes dans des structures anatomiques déterminées en pré-opératoire pour valider les hypothèses sur le point de départ et la diffusion des crises ; initialement le repérage anatomique se faisait grâce au cadre de Tallairach et l'implantation était précédée d'une artériographie afin de repérer les trajets vasculaires. L'apport de l'IRM permet maintenant d'éviter l'artériographie, voire pour certains l'utilisation du cadre. Les électrodes peuvent être laissées en place 2 semaines maximum et le geste chirurgical est réalisé après un intervalle libre de 15 jours minimum. Cette technique est parfaitement adaptée à l'exploration

des épilepsies du lobe temporal et des régions mésiales. Elle n'est pas réalisable chez le petit enfant en raison de la souplesse de la boîte crânienne.

– L'implantation d'électrodes intracrâniennes par craniotomie est possible à tout âge : elle associe l'implantation de plaques d'électrodes sous-durales permettant l'exploration de la surface du cerveau et d'électrodes profondes permettant l'exploration de la lésion et des régions mésiales. Les plaques permettent de réaliser une cartographie des régions fonctionnelles sensitivomotrices et du langage [53] : la technique consiste à stimuler 2 électrodes contiguës par trains ou chocs isolés à une fréquence rapide (50 Hz) à des intensités progressivement croissantes. Pour le langage on utilise habituellement des trains de 5 s ; on demande au patient de compter à voix haute et la stimulation provoque un arrêt ou une modification du langage. Pour localiser les régions sensitivomotrices on utilise soit des chocs isolés soit des trains de stimulation de 3 s. La réponse observée est controlatérale à la stimulation à type de contraction d'un groupe musculaire ou de paresthésie. La précision des réponses est déterminée par la distance entre 2 électrodes, soit 1 cm. Les électrodes sont laissées en place en moyenne 5 à 10 jours et leur ablation est réalisée en même temps que l'acte chirurgical d'exérèse.

Le choix de l'une ou l'autre méthode est affaire d'école mais dépend également de l'âge du patient et de la topographie du foyer.

L'enregistrement intracrânien des crises et le repérage si nécessaire des régions fonctionnelles permettent de définir avec précision les limites de la zone épileptogène et son opérabilité en mettant à l'abri d'un déficit postopératoire.

4.1.2. Interventions de déconnexion :

L'hémisphérectomie fonctionnelle [45,55] consiste à dé-safférenter un hémisphère entier tout en laissant en place sa vascularisation. Elle tend à remplacer l'ablation de l'hémisphère (hémisphérectomie) qui a l'inconvénient de laisser en place un volumineux espace mort source de complications à long terme. Ces interventions sont indiquées lorsque l'épilepsie concerne la totalité d'un hémisphère qui n'est plus fonctionnel. Le déficit préexistant (hémiplégie, hémianopsie) est peu ou pas modifié par l'intervention et les possibilités de marche sont conservées. La difficulté est de s'assurer du caractère strictement unilatéral des crises d'épilepsie

et de l'intégrité de l'hémisphère controlatéral. Sur soixante-dix patients (32 filles et 38 garçons âgés de 5 mois à 20 ans) ayant eu une hémisphérotomie dans notre unité entre 1990 et 1999, les étiologies se répartissaient de la façon suivante : hémimégalencéphalie et dysplasies étendues (34 %), encéphalite de Rasmussen (27 %), séquelles d'accidents ischémiques (21 %), Sturge Weber (14 %), autres étiologies (0,02 %).

4.1.3. Chirurgie des hamartomes hypothalamiques :

Les hamartomes hypothalamiques sont des malformations neuronales congénitales localisées dans la région diencephalique (hypothalamus et tubercules mamillaires). Ils s'accompagnent d'une épilepsie pharmacorésistante avec des crises polymorphes ayant une composante gélastique [56], d'un retard mental d'intensité variable et de fréquents troubles du comportement. Le traitement chirurgical de ces lésions situées dans une région à risque car proche du tronc cérébral n'est possible que de façon récente et grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales. La méthode consiste à déconnecter l'hamartome en utilisant soit une chirurgie conventionnelle, soit une chirurgie endoscopique. Sur une série personnelle de 13 patients opérés depuis 1996 avec un suivi moyen de 19 mois (1 à 40 mois), 5 patients sont totalement guéris, 6 ont une diminution de la fréquence des crises supérieure à 80 % et dans 1 cas il n'y a pas de modification de la fréquence des crises. Les complications concernent deux patients qui ont présenté une hémiparésie post-opératoire séquellaire d'un ramollissement.

4.2. Chirurgie palliative : [19]

La chirurgie palliative a pour but de limiter la diffusion des décharges épileptiques en interrompant certaines connections. C'est le cas de la callosotomie et de la transection sous-piale.

4.2.1. Callosotomie :

Elle consiste [57] à sectionner dans l'axe longitudinal les deux tiers antérieurs ou la totalité du corps calleux, assurant ainsi l'interruption des principales voies de propagation interhémisphériques. Elle est actuellement indiquée dans les épilepsies multifocales ou généralisées tels le syndrome de Lennox-Gastaut ou les spasmes infantiles rebelles avec une efficacité ciblée sur les crises avec chutes. Cette intervention n'entraîne pas d'aggravation neuropsychologique ou du langage si elle est réalisée avant l'âge de 10 ans [58].

La callosotomie reste actuellement, 70 ans après les premiers cas publiés (Van Wagenen et Herren, 1940), une procédure controversée, particulièrement chez l'enfant. En effet, pendant longtemps, ni les indications, ni les résultats n'ont été rapportés de façon suffisamment précise du fait de populations trop limitées et toujours étudiées de manière rétrospective. Cependant, il existe maintenant un nombre suffisant de données pour affirmer que les callosotomies sont une procédure efficace et fonctionnellement bien tolérée, à condition de limiter les indications à des cas bien sélectionnés. Les callosotomies permettent en effet une diminution importante de certaines crises toniques ou atoniques avec chute souvent responsables de nombreux traumatismes. Mais ces crises sont rarement isolées et d'autres types de manifestations épileptiques sont très fréquemment associées, sur lesquelles les callosotomies sont peu ou pas efficaces. De plus, ces crises s'intègrent dans des syndromes épileptiques divers, qu'il s'agisse d'épilepsies partielles ou généralisées voire inclassables, symptomatiques ou cryptogéniques. Ces syndromes épileptiques sont toujours graves et aux crises s'ajoutent bien souvent d'autres handicaps, en particulier neurologiques ou cognitifs. De ce fait, les callosotomies ne permettent d'améliorer qu'un symptôme dans un tableau clinique complexe où coexistent différents handicaps. Dans ce contexte, la seule comptabilité du nombre de crises n'est pas suffisante pour évaluer l'intérêt réel des callosotomies. Il est nécessaire d'étudier les conséquences de cette intervention sur le confort de vie des patients et l'éventuel bénéfice qu'ils peuvent obtenir sur le niveau d'insertion psychosociale.

A – Indications :

❖ Selon le types de crises :

– Crises toniques ou atoniques avec chute [6] :

Les callosotomies semblent surtout efficaces sur un type de crise qui évidemment ne recouvre pas toutes les crises avec chute. Il s'agit de crises brèves, caractérisées du point de vue clinique soit par une chute par dissolution du tonus (crise atonique), soit par une brusque projection vers l'avant ou vers l'arrière due à une contraction brève et massive du tronc (crise tonique). Ce dernier type est souvent responsable de multiples blessures du scalp et parfois même de traumatismes crâniens. Sur l'EEG, ces crises sont caractérisées par une décharge rapide

et diffuse de polypointes, de bas voltage, souvent précédée par une pointe-onde de grande amplitude. Si le patient n'a pas subi de traumatisme lors de la chute, il reprend rapidement ses activités et il est fréquent de noter l'absence d'anomalies lentes post-critiques. Sur ce type de crises, les séries récentes de callosotomies, qu'elles aient été réalisées chez les adultes ou les enfants, rapportent une réduction de leur fréquence supérieure à 60 % dans 70 à 80 % des cas. Ces crises sont parfois complètement supprimées ou deviennent très rares dans environ 5 % des cas.

Les crises toniques ou atoniques avec chute survenant dans le cadre d'une hémiplégie cérébrale infantile représentent l'indication privilégiée des callosotomies. Ce fut d'ailleurs la première indication des callosotomies chez l'enfant. Elle reste la meilleure, d'autant plus que dans ce contexte neurologique, la tolérance d'une callosotomie des deux tiers antérieurs se révèle habituellement excellente. Si les crises atoniques représentent la seule manifestation épileptique ou la manifestation prédominante, on observe une diminution des crises égale ou supérieure à 80 % dans 90 % des cas. Les callosotomies, dans cette indication spécifique, se trouvent donc en concurrence directe avec les diverses formes d'hémisphérectomie, à cela près cependant que la suppression des crises est beaucoup plus rare. Dans cette discussion, il faut signaler la morbidité très limitée des callosotomies, l'absence de complications d'apparition secondaire et la bonne tolérance neurocognitive.

La présence d'anomalies électro-encéphalographiques unilatérales ou à forte prédominance unilatérale est un autre élément de bon pronostic des disconnexions. De telles anomalies sont effectivement rencontrées dans les hémiplégies cérébrales infantiles, mais peuvent également être observées dans d'autres formes d'épilepsies symptomatiques à prédominance unilatérale.

- Crises généralisées tonico-cloniques :

Les callosotomies diminuent ce type de crises de façon moins significative, et l'on peut évaluer cette diminution comme étant égale ou supérieure à 50 % chez environ 35 à 40 % des patients. Contrairement aux résultats sur les crises toniques ou atoniques avec chute, qui ne diffèrent pas selon qu'il s'agisse d'une callosotomie partielle ou totale, les crises généralisées

convulsives répondent mieux aux callosotomies totales qu'aux sections des deux tiers antérieurs habituellement préconisées dans un premier temps.

❖ Selon le type d'épilepsies :

Une des critiques souvent formulée est l'absence de précision sur la classification syndromique des cas opérés. En fait, les callosotomies n'étant proposées qu'après échec de toutes les thérapeutiques médicales et souvent après de très nombreuses années d'évolution de la maladie épileptique, il devient alors souvent difficile de classer avec certitude les patients. Le tableau est bien souvent stéréotypé : crises fréquentes, responsables de multiples traumatismes, retard intellectuel contemporain ou secondaire à l'apparition des crises, modifications tomodensitométriques parfois secondaires aux crises elles-mêmes. Les anomalies EEG bilatérales ne signifient évidemment pas obligatoirement qu'il s'agisse d'épilepsies généralisées. L'absence de diagnostic syndromique précis n'élimine pas la possibilité de résultats conséquents à condition de respecter les critères fondamentaux : crises toniques ou atoniques avec chute prédominantes, anomalies EEG latéralisées ou bilatérales synchrones.

- Epilepsies bifrontales :

Les callosotomies antérieures sont considérées comme étant une bonne indication dans les épilepsies bifrontales, qu'elles soient symptomatiques ou cryptogéniques, et à condition que les décharges bilatérales soient synchrones sur les deux hémisphères et qu'il ne s'agisse pas de foyers bilatéraux indépendants. Or, cette distinction, dans le cadre des épilepsies frontales, est bien souvent difficile à réaliser et c'est dans ce contexte que plusieurs équipes ont été amenées à effectuer des explorations électrophysiologiques invasives.

- Syndrome de Lennox-Gastaut :

Une des ambiguïtés concernant les callosotomies provient des résultats incertains et contestés dans les épilepsies généralisées cryptogéniques ou symptomatiques de type syndrome de Lennox-Gastaut. Pourtant, les crises toniques et atoniques avec chute sont fréquentes dans ce syndrome, bien que jamais isolées. Une des raisons probables des résultats aléatoires provient du fait que la physiopathologie des crises dans ce syndrome est probablement hétérogène.

B – Contre-indications ou facteurs de pronostic défavorables :

- ❖ Epilepsies multifocales, anomalies EEG bilatérales « indépendantes » :

Dans cette situation, il existe un risque non négligeable d'aggravation de l'expression des foyers respectifs.

- ❖ Retard intellectuel important :

La valeur pronostique de ce critère a été longuement discutée. Il ressort de l'étude de Reutens et al. (1993) qu'un pronostic défavorable sur les crises avec chute est associé à l'existence d'un retard mental sévère. De plus, c'est dans ce cadre que le risque de dégradation cognitive supplémentaire est le plus élevé. Enfin, dans ces encéphalopathies épileptiques extrêmement graves. La diminution ou la disparition d'un type de crise, alors que les patients présentent souvent bien d'autres manifestations et bien d'autres handicaps, ne permet d'obtenir aucun bénéfice global appréciable pour le patient lui-même.

- ❖ Epilepsie avec représentation bilatérale des centres du langage ou dominance hémisphérique croisée pour la manualité et le langage :

Une disconnexion hémisphérique, surtout si elle est totale, risquerait dans ce cadre d'entraîner une altération importante des fonctions cognitives. Or, cette hétérogénéité de la dominance hémisphérique peut se rencontrer plus particulièrement lors des dysplasies corticales, qui ont parfois été considérées comme un cadre symptomatique pour une telle intervention. Un bilan cognitif exhaustif et une épreuve de Wada s'avèrent donc indispensables en vue d'envisager une intervention de disconnexion quand une spécialisation hémisphérique inhabituelle est soupçonnée.

C – Données spécifiques aux callosotomies chez l'enfant :

- ❖ Données épidémiologiques :

– Age :

Dans notre série, la callosotomie a été réalisée chez une population d'enfants dont l'âge était compris entre 8 et 12 ans avec une moyenne de 10 ans. Ce qui rejoint la littérature.

Tableau XII : Moyenne d'âge selon quelques études

Auteurs	Année d'étude	Nombre de cas	Agés extrêmes (ans)	Moyenne d'âge (ans)
Lassonde	1991	20	6 - 16	10,2
Maehara	1996	12	5 - 15	9,9
Lin JS	2011	18	3,5 - 18	10,9
Notre série	2011	4	8 - 12	10

❖ Données thérapeutiques [2,12] :

Les résultats sur les crises sont au moins égaux, sinon supérieurs, à ceux obtenus chez l'adulte. La tolérance fonctionnelle est d'autant meilleure que l'intervention est réalisée précocement.

Lassonde et al. (1991) ont rapporté les résultats d'une étude neurocognitive d'enfants avant et après callosotomie, dont l'âge allait de 6 à 16 ans. L'étude portait principalement sur les modalités de transfert d'informations sensorielles et de leur intégration. Il ressortait de cette étude que les enfants les plus jeunes (avant l'âge de 10 ans) étaient beaucoup moins affectés par la callosotomie que ceux plus âgés. L'excellente préservation des fonctions sensori-motrices est probablement liée au fait que le corps calleux ne termine sa myélinisation que très tardivement et que, de ce fait, son rôle fonctionnel reste minime pendant la première décennie dans l'organisation cérébrale.

Le bénéfice en terme d'insertion psychosociale est d'autant plus probable que les patients sont opérés précocement. Le confort de vie et la situation psychosociale avant et après chirurgie ont été étudiés rétrospectivement dans une population de 20 patients opérés par section des deux tiers antérieurs du corps calleux. Une échelle adaptée d'un travail de Bladin (1992) a été utilisée. Une amélioration significative du niveau d'insertion sociale a été obtenue chez 7 patients sur 20 (35 %). Si il est évident que l'éventualité d'un gain sur le niveau d'insertion est lié au résultat sur les crises, ce gain est également corrélé à l'âge au moment de l'intervention : plus précocement l'intervention est réalisée, plus probable est l'éventualité d'une amélioration du niveau d'intégration psychosociale.

Maehara [15] lui a rapporté une disparition totale des crises épileptiques chez 5 enfants sur 12 opérés pour callosotomie soit 41,6% des cas et les troubles du comportement observés avant la chirurgie se sont améliorés chez tous les patients sauf un soit 91,6%.

Dans la série de Lin JS [14], une diminution du nombre des crises épileptiques a été observée chez 9 enfants sur 18 soit 50% des cas et aucun décès ni complications post-opératoires n'ont été rapportés.

Dans notre série, une réduction du nombre des crises associée à une diminution des doses des médicaments anti-épileptiques prescrits ont été observées chez 3 enfants sur 4 soit 75% des cas avec une absence totale de complications post-opératoires et de décès.

Tableau XIII : Résultats de la callosotomie selon quelques études

Auteurs	Nombre de chirurgie	Type de callosotomie	Age	Résultats
Lassonde 1991	20	Résection totale	6 - 16	Amélioration significative du niveau d'insertion sociale obtenue dans 35% des cas
Maehara 1996	12	2 résections des 2/3 antérieurs 7 résections des 4/5 antérieurs 3 résections totales	5 - 15	Disparition totale des crises épileptiques dans 41,6% des cas Amélioration des troubles du comportement dans 91,6%
Dong-Seok 2004	21	17 résections antérieures 4 Résection totale	7- 37	Diminution des crises dans 84,2% des cas Syndrome de déconnexion transitoire développé dans 19% des cas après callosotomie antérieure Ostéomyélite de la boîte crânienne (un seul patient) Méningite (un seul patient)
Lin JS 2011	18	Résection totale	3,5-18	Diminution des crises dans 50% des cas Aucun déficit neurologique Aucun décès
Notre série 2011	4	Résection antérieure	8 - 12	Diminution des crises avec réduction des doses des MAE dans 75% des cas Aucune complication ni décès

4.2.2. Transsection sous-piale :

C'est un geste chirurgical [59] qui consiste à sectionner au niveau du cortex les fibres courtes cortico-corticales support de l'épileptogénicité tout en respectant la vascularisation piale et les fibres longues cortico sous-corticales vectrices de la fonction. Cette technique est utilisée dans les régions hautement fonctionnelles comme la région motrice et les régions du langage dont elle préserve l'intégrité tout en supprimant l'épileptogénicité. Elle a été recommandée isolément dans le syndrome de Landau Kleffner [60, 61], mais peut être pratiquée en association avec une exérèse cérébrale.

4.3. Stimulation vagale :

La stimulation vagale [62, 63] est une méthode thérapeutique récente indiquée dans les épilepsies rebelles, qui peut être proposée chez l'enfant au-dessus de 3 ans lorsque la chirurgie d'exérèse ou de déconnexion n'est pas envisageable. Le principe est la stimulation intermittente du nerf vague à partir d'un stimulateur implanté dans la région sous-claviculaire gauche. Le mécanisme d'action est mal connu mais les résultats rapportés chez 2 000 patients (essentiellement des adultes) font état d'une diminution de la fréquence des crises de 30 à 40 % dans les épilepsies partielles et généralisées. La tolérance est bonne et les problèmes de compliance thérapeutique ne se posent pas. Des études sont actuellement en cours chez l'enfant afin d'identifier les bons répondeurs dans le but de déterminer les syndromes épileptiques et les étiologies pouvant bénéficier de cette technique. Dans tous les cas il s'agit d'un adjuvant au traitement médical.

Conclusion

En conclusion, les callosotomies chez l'enfant, longtemps discutées, ont maintenant fait la preuve d'une efficacité réelle sur les crises toniques ou atoniques avec chute, surtout s'il existe des lésions et des anomalies électro-encéphalographiques à prédominance unilatérale. Dans le cadre des épilepsies généralisées symptomatiques ou cryptogéniques, et en particulier dans le cadre du syndrome de Lennox-Gastaut, les résultats sont plus aléatoires, probablement en rapport avec l'hétérogénéité physiopathologique des manifestations critiques.

Les disconnexions sont remarquablement tolérées chez l'enfant, d'autant mieux qu'elles sont réalisées avant l'âge de 10 ans. Elles ne peuvent entraîner un bénéfice psychosocial conséquent qu'à la condition qu'elles soient réalisées suffisamment tôt dans l'histoire clinique.

En fait, cette intervention ne devrait être proposée de façon quasi exclusive que chez l'enfant dans des indications très restrictives et à condition évidemment qu'il existe suffisamment d'arguments pour penser que cette épilepsie ne pourra pas ultérieurement et spontanément évoluer plus favorablement.

Résumés

Rapport-Gratuit.com

Résumé

La callosotomie est une technique chirurgicale palliative indiquée pour certains patients souffrant de crises épileptiques réfractaires qui ne sont pas candidats à une chirurgie de résection focale. La justification de cette procédure est basée sur l'hypothèse que le corps calleux est une voie essentielle pour la propagation interhémisphérique de l'activité épileptique. Le but de notre travail est d'analyser les résultats de notre expérience dans le service de neurochirurgie et de mettre le point sur l'intérêt thérapeutique et évolutif de la callosotomie dans l'épilepsie rebelle. Nous proposons de revoir une série de quatre malades ayant bénéficié de callosotomie réalisée au service de neurochirurgie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech entre l'année 2003 et l'année 2011. Il s'agit de 4 garçons âgés en moyenne de 10 ans (extrêmes : 8 à 12 ans) souffrant tous d'épilepsie pharmaco-résistante qui se manifestait par des crises tonico-cloniques généralisées chez tous les malades et par des crises atoniques avec chute chez 3 d'entre eux. L'examen somatique lui a retrouvé une hémiparésie droite chez un seul enfant et un retard mental associé à des troubles du comportement chez un autre. L'électro-encéphalogramme (EEG) avait objectivé un syndrome de Lennox-Gastaut dans 3 cas par contre l'imagerie cérébrale (IRM et TDM) était normale en dehors d'une atrophie cortico-sous-corticale retrouvée chez 2 enfants. Après la callosotomie, une diminution du nombre des crises et des médicaments anti-épileptiques prescrits a été observée avec une morbidité nulle.

Abstract

The callosotomy is a palliative surgical procedure indicated for some patients with refractory seizures who are not candidates for surgical resection length. The rationale for this procedure is based on the assumption that the corpus callosum is a key route for the interhemispheric propagation of epileptic activity. The purpose of our study is to analyse the results of our experience in the department of neurosurgery and to draw attention to the therapeutic and evolutionary benefit of callosotomy in intractable epilepsy. We propose to review a series of four patients who benefited from callosotomy performed in neurosurgery department at the university hospital Mohammed VI in Marrakesh between 2003 and 2011. They are four boys mean aged of 10 years (range 8 - 12 years) with all drug-resistant epilepsy manifested by generalized tonic-clonic seizures in all patients and atonic seizures with falls in 3 of them. The physical examination has found a right hemiparesis with one child and mental retardation associated with behavioural problems in another. The electroencephalogram (EEG) was objectified a Lennox-Gastaut syndrome in 3 cases against by brain imaging (MRI and CT) was normal except from cortico-subcortical atrophy found in 2 children. After callosotomy, fewer seizures and antiepileptic drugs prescribed was observed with no morbidity and mortality.

ملخص

إن استئصال الجسم الثفني هي عملية جراحية ملطفة مشار بها لدى بعض المرضى الذين يعانون من نوبات صرع مستعصية والذين ليسوا مرشحين لعمليات الاستئصال الجراحي الطويلة. ويستند الأساس المنطقي لهذا الإجراء على أن الجسم الثفني هو مفتاح الطريق لنشر نشاط الصرع بين نصفي الدماغ. إن الهدف من هذه الدراسة هو تحليل نتائج تجربتنا بمصلحة جراحة الدماغ و الأعصاب وتسليط الضوء على الفوائد العلاجية و التطورية لاستئصال الجسم الثفني في الصرع المستعصي. نقترح استعراض سلسلة من أربعة مرضى أجريت لهم عملية استئصال الجسم الثفني في قسم جراحة الدماغ و الأعصاب بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمدينة مراكش بين عامي 2003 و 2011 . يتعلق الأمر بأربعة أطفال ذكور تتراوح أعمارهم بين 8 و 12 سنة بمتوسط 10 سنوات مصابون بمرض الصرع المستعصي الذي تجلى في نوبات توترية ارتجاجية معممة لدى جميع المرضى و في نوبات واهنة مؤدية إلى السقوط لدى ثلاثة منهم. وقد بينت الدراسة السريرية وجود فالج يميني لدى طفل واحد كما بينت وجود تخلف عقلي مع مشاكل سلوكية لدى طفل آخر. وقد اظهر التخطيط الكهربائي للدماغ وجود متلازمة لينوكس غاستو لدى ثلاثة أطفال في حين لم يسفر تصوير الدماغ (التصوير بالرنين المغناطيسي و التصوير المقطعي) عن وجود أي شيء بصرف النظر عن ضمور القشرة تحت القشرية التي وجدت لدى طفلين منهم. بعد العملية, لوحظ تراجع في عدد نوبات الصرع كما تم التخفيف الأدوية المضادة للصرع مع عدم وجود معدلات الاعتلال و الوفيات.

Bibliographie

1. Jenssen S, Sperling MR, Tracy JI, Nei M, Joyce L, David G et al.

Corpus callosotomy in refractory idiopathic generalized epilepsy.

Seizure 2006;15:621-629.

2. Nei M, O'connor M, Liporace J, Sperling MR.

Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation.

Epilepsia 2006;47:115-122.

3. Navarro V, Clemenceau S, Habert M.O, Hasboun D, Masson V, Plaisant O et al.

Chirurgie de l'épilepsie: quand y penser ? Quels sont les bons candidats ?

Presse Med. 2011;40:293-300.

4. Clemenceau S, Adam C, Carpentier A, Dupont S, Baulac M, Philippon J.

Chirurgie de l'épilepsie. Etat actuel.

Presse Med 2000;29:619-24.

5. Devaux B, Chassoux F, Guenot M, Haegelen C, Bartolomei F, Rougier A et al.

Epilepsy surgery in France.

Neurochirurgie 2008;54:453-65.

6. Rosenfeld WE, Roberts DW.

Tonic and atonic seizures: what's next VNS or callosotomy ?

Epilepsia 2009;50(suppl 8):25-30.

7. Mathews MS, Linskey ME, Binder DK.

William P. van Wagenen and the first corpus callosotomies for epilepsy.

J Neurosurg 2008 Mar;108(3):608-13.

8. Asadi-Pooya AA, Sharan A, Nei M, Sperling MR.

Corpus callosotomy.

Epilepsy Behav 2008 Aug;13(2):271-8.

9. Ono T, Baba H, Toda K, Ono K.

Callosotomy and subsequent surgery for children with refractory epilepsy.

Epilepsy Res. 2011 Feb;93(2-3):185-91.

10. Novy J, Pollo C, Schaller K, Vulliemoz S.

"Palliative" surgical procedures in refractory epilepsy.

Rev Med Suisse. 2010 May 5;6(247):916-920.

11. Tanriverde T, Olivier A, Poulin N, Andermenn F, Dubeau F.

When should corpus callosotomy be offered as palliative therapy ?

J Neurosurg 2009;110(2):332-342.

12. Spencer SS, Elguera ED, Williamson PD, Spencer DD, Mattson RH.

Evolution of seizure characteristics after callosotomy.

J Epilepsy 1991;4:149-156.

13. Rahimi SY, Park YD, Witcher MR, Lee KH, Marrufo M, Lee MR.

Corpus callosotomy for treatment of pediatric epilepsy in modern era.

Pediatr Neurosurg 2007;43:202-208.

14. Lin JS, Lew SM, Marcuccilli CJ, Mueller WM, Matthews AE, Koop JI et al.

Corpus callosotomy in multistage epilepsy surgery in the pediatric population.

J Neurosurg Pediatr. 2011 Feb;7(2):189-200.

15. Maehara T, Shimizu H.

Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks.

Epilepsia 2001;42:67-71.

16. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie M, Allen Hauser W, Mathern G et al.

Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.

Epilepsia 2010;51:1069-77.

17. Alaoui MM.

Le traitement neurochirurgical de l'épilepsie réfractaire, revue de littérature.

Thèse Doctorat Médecine, Marrakech;2008 n° 30,162 pages.

18. Delalande O, Fohlen M, Dorfmuller G, Bulteau C, Jalin C.

La chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant.

Archives de pédiatrie 14(2007)579-582.

19. E Polkey C.

Alternative surgical procedures to help drug-resistant epilepsy.

Epileptic Disord 2003;5:63-75.

20. Anonyme.

Les traitements chirurgicaux de l'épilepsie.

Neurochirurgie 2008;54:117-502.

21. Habra B.

Le traitement neurochirurgical des épilepsies pharmacorésistantes.

Thèse Doctorat Médecine, Casablanca;2006 n° 296,182 pages.

22. Nashef L, Fish DR, Sander J, Shorvon SD.

Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy in a tertiary referral centre.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:462-464.

23. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D.

Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence ?

Neurology 1998;51:1256-1262.

24. Sillanpaa M, Jalava M, Kalea O, Shinnar S.

Long-term prognosis of seizures with onset in childhood.

N Engl J Med 1998;338:1715-1722.

25. Elger CE.

Pharmacoresistance: modern concept and basic data derived from human brain tissue.

Epilepsia 2003;44:9-15.

26. Baulac M.

Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy.

Epileptic Disord 2003;5:125-132.

27. Blumcke I, Beck H, Lie AA, Wiestler OD.

Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy.

Epilepsy Res 1999;36:205-223.

28. Brodie MJ, French JA.

Management of epilepsy in adolescents and adults.

Lancet 2000;356:323-9.

29. Genton P.

Définition de la pharmaco-résistance : le point de vue de l'épileptologue.

Centre Saint Paul, HGG, Marseille, France 2004.

30. Sillanpaa M, Jalava M, Kalea O, Shinnar S.

Long-term prognosis of seizures with onset in childhood.

N Engl J Med 1998;338:1715-1722.

31. Brodie M, Kwan P.

Staged approach to epilepsy management.

Neurology 2002;58:2-8.

32. Bordet R.

Épilepsies partielles pharmaco-résistantes : Les critères du pharmacologue.

Rev Neurol (Paris) 2004;160:Hors série 1, 5S36-5S42

33. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, et al.

How long does it take for partial epilepsy to become intractable?

Neurology 2003;60:186-190.

34. Bordet R.

Pharmacologie des antiépileptiques : d'une génération à l'autre.

La Lettre du Pharmacologue 2002;16:35-41.

35. Jallon P.

Epidémiologie des épilepsies partielles pharmaco-résistantes.

Rev Neurol (Paris) 2004;160:Hors série.

36. Diop AG, Sené-Diouf F, Boissy L, Preux PM, Ndiaye IP.

Prognosis of epilepsy in Africa.

Prognosis of epilepsies 2003.pp.135-146.

37. Chang BS.

Lowenstein DH.

Epilepsy. N Engl J Med 2003;349:1257-66.

38. Lindsten H, Stenlud H, Forsgren L.

Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure.

Epilepsia 2001;1025-1030.

39. Forsgren L.

Prognosis of epilepsy based on epidemiological studies from Vasterbotten, Northern Sweden.

Prognosis of epilepsies 2003;pp.135-146, John Libbey Montrouge.

40. Lhatoo SD, Solomon JK, MC Evoy AW, Kitchen ND, Shorvon SD, Sander J.

A prospective study of the requirement for and the provision of epilepsy surgery in the United Kingdom.

Epilepsia 2003;44:673-676.

41. Aicardi J.

Epilepsy in children.

New York : Raven Press 1994;555 p.

42. Adamsbaum C, Robain O, Cohen PA, Delalande O, Fohlen M, Kalifa G.

Focal cortical dysplasia and hemimegalencephaly : histological and neuro-imaging correlations.

Pediatr Radiol 1998;28:583-590.

43. Penfield W, Jasper H.

Epilepsy and the functional anatomy of the human brain.

Boston : Little, Brown & Co 1954;896 p.

44. Jasper.

EEG and clinical neurophysiology 1958;10:2.

45. Wieser HG, Siegel AM.

Analysis of foramen ovale electrode-recorded seizures and correlation with outcome following amygdalohippocampectomy.

Epilepsia 1991;32:838-850.

46. Chiron C, Pinton F, et al.

Le SPECT dans les épilepsies pharmacorésistantes de l'enfant : dans quels buts ? : épilepsies partielles graves pharmacorésistantes de l'enfant : stratégies diagnostiques et traitements chirurgicaux.

John Libbey 1998.

47. Spanaki MV, Zubal IG, Mac Mullan J, Spencer SS.

Perictal SPECT localization verified by simultaneous intracranial EEG.

Epilepsia 1999;40:367-374.

48. Wada J, Rasmussen T.

Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance : experimental and clinical observations.

Neurosurgery 1960;17:26.

49. Bazin B, Cohen L, Lehericy S, Pierrot-Seseilligny C, Marsault C, Baulac M et al.

Study of hemispheric lateralization of language regions by functional MRI. Validation with the Wada test.

Rev Neurol 2000;156:145-148.

50. Vicari S, Albertoni A, Chilosi AM, Cipriani P, Cioni G, Bates E.

Plasticity and reorganization during development in children with early brain injury.

Cortex 2000;36:31-46.

51. Pinard J.M., Jalin C., Fohlen M.

Chirurgie des épilepsies chez l'enfant : techniques et indications des enregistrements vidéo-électroencéphalographiques intracrâniens.

Neurologie pédiatrique. Paris : Flammarion Médecine-sciences 1998;100-108.

52. Wyllie E.

Intracranial EEG and localization studies.

The treatment of epilepsy : principles and practice. 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1996:976-987.

53. Talairach J, Bancaud J, Szikla G, Bonis A, Geier S, Vedrenne C.

Approche nouvelle de la neurochirurgie de l'épilepsie. Méthode stéréotaxique et résultats thérapeutiques.

Neurochirurgie 20 (suppl. 1) 1974:183-213.

54. Jayakar P, Alvarez LA, Duchowny MS, Resnick TJ.

A safe and effective paradigm to functionally map the cortex in childhood.

J Clin Neurophysiol 1992;9:288-293.

55. Villemure JG, Vernet O, Delalande O.

Hemispheric disconnection : callosotomy and hemispherotomy.

Advances and technological standards in neurosurgery. Vienne 2000;26:25-78.

56. Fohlen M, Jalin C, Pinard JM, Delalande O.

De l'hémisphérectomie à l'hémisphérotomie.

Épilepsies partielles graves pharmaco-résistantes de l'enfant : stratégies diagnostiques et traitements chirurgicaux. Paris : John Libbey Eurotext 1998;231-235.

57. Munari C, Kahane P, et al.

Role of hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study).

Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1995;95:154-160.

58. Delalande O, Pinard JM, Jalin CL, Fohlen M.

Neurochirurgie et corps calleux : chirurgie et épilepsie.

Neurochirurgie 44 (suppl. 1) 1998:127-132.

59. Lassonde M, Sauerwein H, et al.

Absence of disconnection syndrome in callosal agenesis and early callosotomy : brain reorganization or lack of structural specificity during ontogeny.

Neuropsychologia 1991;29:481-495.

60. Morrell F, Walter WW, Bleck TP.

Multiple subpial transection : a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy.

J Neurosurg 1989;70:231-239.

61. Morell F, et al.

Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection.

Brain 1995;118:1529-1546.

62. Pinard JM, Delalande O, Soufflet C, Plouin P, Kim Y, Dulac O.

Callosotomy in epilepsies following infantile spasms.

Epilepsia 1999;40:1727-1734.

63. Schachter S, Saper C.

Vagus nerve stimulation.

Epilepsia 1998;39:677-686.

64. Hirsch E, Arzimanoglou A.

Les épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Quels sont les critères d'éligibilité à un traitement chirurgical chez l'enfant?

Rev Neurol (Paris) 2004;160(Hors série 1);(5S210-9).

65. Engel Jr. J, Wiebe S, French J, et al.

Practice parameter : temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy.

Epilepsia 2003;44:741-51.

66. Aicardi J.

Evolution of epilepsy surgery in childhood : the neurologist's point of view.

Epileptic Disord 1999;1:243-7.

67. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J.

Aicardi's Epilepsy in Children.

3e edition. Philadelphia, USA : Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

68. Arzimanoglou A, Andermann F, Aigardi J, et al.

Sturge-Weber syndrome : indications and results of surgery in 20 patients.

Neurology 2000;55:1472-9.

69. Fohlen M, Jalin C, Bulteau C, Delalande O.

Surgical treatment of epilepsy in children less than 3 years of age.

Arch Pediatr 2002;9:87-9.

70. Hart Y, Andermann F.

Le syndrome de Rasmussen.

Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent (4^e edn.). Paris : John Libbey Eurotext, 2005:537-54.

71. Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al.

Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis : a European consensus statement.

Brain 2005;128:454-71.

72. Bebin E, Kelly P, Gomez M.

Surgical treatment for epilepsy in central tuberous sclerosis.

Epilepsia 1993;34:651-7.

73. Renaldo F, Kahane P, Bourgeois M, et al.

Tuberous Sclerosis Complex : results of surgery in 22 patients with refractory epilepsy.

Epilepsia 2005;46(Suppl. 6):82.

74. Wyllie E.

Catastrophic epilepsy I, infants and children : identification of surgical candidates.

Epileptic Disord 1999;1:261-4.

75. Duchowny M, Jayakar P, Resnick T, et al.

Epilepsy Surgery in the first three years of life.

Epilepsia 1998;39:737-43.

76. Kwan P, Brodie MJ.

Early identification of refractory seizures.

N Engl J Med 2000;342:314-9.

77. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith–Rapaport S, Beckerman B.

Early Development of intractable epilepsy in children. A prospective study.

Neurology 2001;56:1445–52.

78. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT.

Response to the first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy.

Neurology 2001;57:2259–64.

79. Chen LS, Wang N, Lin MI.

Seizure Outcome of Intractable Partial Epilepsy in Children.

Pediatr Neurol 2002;26(4):282–7.

80. Bourgeois M, Saint–Rose C, Lellouch–Toubiana A, et al.

Surgery of epilepsy associated with focal lesions in childhood.

J Neurosurg 1999;90:833–42.

81. Freitag H, Tuxhorn I.

Impact of epilepsy surgery on developing minds : How do we weigh the consequences?

Epilepsia 2005;46:561–7.

82. Cendes F, Kahane P, Brodie M, Andermann F.

Le syndrome d'épilepsie méso-temporale.

Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent (4^e éd.). Paris : John Libbey Eurotext 2005:555–75.

83. Kahane P.

Epilepsie mesio-temporale : vers une chirurgie précoce chez l'enfant ?

La lettre du neurologue 2005;9:103–4.

84. Semah F, Picot MC, Adam C, et al.

Is the underlying cause of epilepsy a major pronostic factor for recurrence?

Neurology 1998;51:1256–62.

85. Colin D. Binney, Charles E. Polkey

Commission de Neurochirurgie de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE) 1993-1997 : recommandations.

Epilepsia 2000;41:1346-9.

86. Papo I, Quattrini A.

The role of corpus callosum in experimental epileptogenesis. A brief survey of literature.

J Neurosurg Sci 1997;41:27-30.

87. Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP.

Changes of inhibitory interneurons during transcallosal stimulations.

J Neural Transm 1996;103:917-924.

88. Schnitzler A, Kessler KR, Benecke R.

Trancallosal mediated inhibition of interneurons within human primary motor cortex.

Exp Brain Res 1996;112:381-391.

89. McKeever WF, Sullivan KF, Ferguson SM, Rayport M.

Typical cerebral hemisphere disconnection deficits following corpus callosum section despite sparing of the anterior commissure.

Neuropsychologia 1981;19:745-755.

90. Marzi CA, Bisiacchi P, Nicoletti R.

Is interhemispheric transfer of visuomotor information asymmetric? Evidence from a meta-analysis.

Neuropsychologia 1991;29:1163-1177.

91. Brown WS, Larson EB, Jeeves MA.

Directional asymmetries in interhemispheric transmission time: evidence from visual evoked potentials.

Neuropsychologia 1994;32:439-448.

92. Meyer BU, Roricht S, Graf von Eisdiedel H, Kruggel F, Weindl A.

Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum.

Brain 1995;118:429-440.

93. Meyer BU, Roricht S, Woiciechowsky C.

Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices.

Ann Neurol 1998;43:360-369.

94. Sittis JJ, Volpe BT, Holtzman JD, Wilson DH, Gazzaniga MS.

Cognitive interaction after staged callosal section : evidence for transfer of semantic activation.

Science 1981;212:344-346.

95. Myers RE.

Function of corpus callosum in interocular transfer.

Brain 1956;79:358-363.

96. Spidalieri G, Guandalini P, Franchi G.

Evidence for a facilitatory role of callosal afferents to the cat motor cortex in the initiation of conditioned bilateral movements.

Exp Brain Res 1996;108:185-190.

97. Sperry RW.

The great cerebral commissure.

Sci Am 1964;210:42-52.

98. Trope I, Rozin P, Kemler-Nelson D, Gur RC.

Information processing in the separated hemispheres of callosotomy patients: does the analytic-holistic dichotomy hold?

Brain Cogn 1992;19:123-147.

99. Sperry RW.

Some effects of disconnecting the cerebral hemispheres.

Science 1982;217:1223-1227.

100. Berlucchi G, Aglioti S, Tassinari G.

Rightward attentional bias and left hemisphere dominance in a cue-target light detection task in a callosotomy patient.

Neuropsychologia 1997;35:941-952.

101. Mohr B, Pulvermüller F, Rayman J, Zaidel E.

Interhemispheric cooperation during lexical processing is mediated by the corpus callosum: evidence from the split-brain.

Neurosci Lett 1994;181:17-21.

102. Banich MT, Belger A.

Interhemispheric interaction: how do the hemispheres divide and conquer a task?

Cortex 1990;26:77-94.

103. Gazzaniga MS, Holtzman JD, Smylie CS.

Speech without conscious awareness.

Neurology 1987;37:682-685.

104. Sergent J.

Unified response to bilateral hemispheric stimulation by a split brain patient.

Nature 1983;305:800-802.

105. Sergent J.

A new look at the human split brain.

Brain 1987;110:1375-1392.

106. Sergent J.

Furtive incursions into bicameral minds.

Brain 1990;113:537-538.

107. Seymour SE, Reuter-Lorenz PA, Gazzaniga MS.

The disconnection syndrome. Basic findings reaffirmed.

Brain 1994;117:105-115.

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال بآدب

وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بدلاً رعيتي الطبية للقريب

والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمي، وأعلم من يصغرتي، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة

الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي ، نقيّة مما يشينها تجاد

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه وأصلح
لي في ذريتي إني تبت إليك وإني
من المسلمين"
صدق الله العظيم



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 150

سنة 2011

دور استئصال الجسم الثفني
في علاج مرض الصرع المستعصي
تجربة قسم جراحة الدماغ و الأعصاب
بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمدينة مراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2011
من طرف

السيدة خديجة كزاد

المزادة في 29 أكتوبر 1983 باندوزال
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

استئصال الجسم الثفني – الصرع المستعصي
مقاومة العقاقير – جراحة الصرع.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

س. آيت بن علي

أستاذ في جراحة الدماغ و الأعصاب

م. المجاطي

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ و الأعصاب

ج. غنان

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ و الأعصاب

م. بوسكراوي

أستاذ في طب الأطفال

م. بو الروس

أستاذ مبرز في طب الأطفال

السيد

السيد

السيد

السيد

السيد