

Avec la participation  
de



## **Conférence de consensus**

**Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes**

**Mercredi 3 et jeudi 4 mars 2004  
Maison de l'Unesco – Paris**

**TEXTES DES RECOMMANDATIONS  
(version longue)**

**AVEC LA PARTICIPATION DE**

Agir, Informer, Sensibiliser le Public pour Améliorer la Connaissance des Épilepsies (AISPACÉ)  
Association des infirmières de neurologie  
Association des neurologues libéraux de langue française  
Association française des pédiatres libéraux  
Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique  
Association pour la promotion des techniques électrophysiologiques  
Association pour la Recherche, Pour l'Éducation et l'Insertion des Jeunes Épileptiques (ARPEIJE)  
Bureau français de l'épilepsie (BFE)  
Centre de documentation et de recherche en médecine générale  
Collège des enseignants de neurologie  
Collège national des généralistes enseignants  
Collège national des neurologues des hôpitaux généraux  
Expression, Ouverture, Libération des Épileptiques (EOLE)  
Fédération française de psychiatrie  
Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie  
Ligue française contre l'épilepsie  
Société de neurophysiologie clinique de langue française  
Société de neuropsychologie de langue française  
Société française de médecine générale  
Société française de neurochirurgie  
Société française de neurologie pédiatrique  
Société française de neuroradiologie  
Société française de pédiatrie  
Société française de pharmacologie clinique  
Société française de radiologie et d'imagerie médicale  
Société française de médecine physique et de réadaptation  
Société française de thérapeutique du généraliste  
Société nationale française de médecine interne

**AVEC LA COLLABORATION DE**

Société française de neurologie  
Journées de neurologie de langue française

## COMITÉ D'ORGANISATION

J. PERRET, président : neurologue, Grenoble

P. CHAUVEL : neurologue, Marseille

M. CLANET : neurologue, Toulouse

JM. CLER : neurologue, Nantes

A. DAKAR : neurologue, Pau

F. DE BELS : méthodologie Anaes, Saint-Denis La Plaine

P. DOSQUET : méthodologie Anaes, Saint-Denis La Plaine

O. DULAC : neuropédiatre, Paris

S. GARREL : neurologue, Vaulnaveys-le-Haut

G. LAVERNHE : neurologue, Gap

M. MANN : neurologue, Paris

F. MAUGUIÈRE : neurologue, Lyon

C. PAINDAVOINE : méthodologie Anaes, Saint-Denis La Plaine

P. PLOUIN : explorations fonctionnelles multidisciplinaires, Paris

JF. SAVET : neurologue, Mâcon

M. WEBER : neurologue, Nancy

## JURY

M. CLANET, président : neurologue, Toulouse

C. BENOIT : neurologue, Nanterre

F. BUFFAT-MICHAU : médecin scolaire, Melun

C. CACHERA : Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie, Paris

JC. CORVOL : neuropharmacologue, Paris

JL. DIETEMANN : neuroradiologue, Strasbourg

O. GODEFROY : neurologue, Amiens

B. HABABOU : psychiatre, Grenoble

D. HERNETTE : neurologue, Annecy

J. MALLECOURT : neurologue, Dreux

JC. PERAGUT : neurochirurgien, Marseille

F. RIOU : médecin de santé publique et économiste de la santé, Rennes

P. SAINT GERMÈS : médecin généraliste, Athis-Mons

F. SALEFRANQUE : Bureau français de l'épilepsie, Paris

C. TRANCHANT : neurologue, Strasbourg

F. VIALLET : neurologue, Aix-en-Provence

D. VILLE : neuropédiatre, Paris

## **EXPERTS**

- M. BALDY-MOULINIER : neurologue, Montpellier
- F. BARTOLOMEI : neurologue, Marseille
- M. BAULAC : neurologue, Paris
- A. BIRABEN : neurologue, Rennes
- R. BORDET : pharmacologue, Lille
- C. CHIRON : neuropédiatre, Paris
- M. CUCHERAT : biostatisticien, Lyon
- A. DE SAINT-MARTIN : neuropédiatre, Strasbourg
- B. DE TOFFOL : neurologue, Tours
- O. DELALANDE : neurochirurgien, Paris
- O. DULAC : neuropédiatre, Paris
- P. GENTON : neurologue, Marseille
- L. GERBAUD : médecin de santé publique et économiste de la santé, Clermont-Ferrand
- PM. GONNAUD : neurologue, Lyon
- É. HIRSCH : neurologue, Strasbourg
- J. ISNARD : neurologue, Lyon
- P. JALLON : neurologue, Genève
- P. KAHANE : neurologue, Grenoble
- E. LANDRÉ : neurologue, Paris
- M. LASSONDE : neuropsychologue, Montréal
- G. LAVERNHE : neurologue, Gap
- F. MAUGUIÈRE : neurologue, Lyon
- MC. PICOT : épidémiologiste, Montpellier
- C. RAYBAUD : neuroradiologue, Marseille
- C. RÉMY : neurologue, Tain-l'Hermitage
- P. RYVLIN : neurologue, Lyon
- É. SEIGNEURET : neurochirurgien, Rennes
- P. THOMAS : neurologue, Nice
- H. VESPIGNANI : neurologue, Nancy

## **GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE**

- S. CHASSAGNON : neurologue, Strasbourg
- P. GÉLISSE : neurologue, Montpellier
- M. GUÉNOT : neurochirurgien, Lyon
- A. KAMINSKA : neuropédiatre, Paris
- S. NGUYEN THETICH : neuropédiatre, Nantes
- E. RAFFO : neuropédiatre, Vandœuvre-lès-Nancy
- L. VALTON : neurologue, Toulouse
- L. VERCUEIL : neurologue, Grenoble
- N. VILLENEUVE : neuropédiatre, Marseille

L'organisation de cette conférence a été rendue possible grâce à l'aide apportée par :  
Glaxosmithkline, Janssen-Cilag, Novartis, Sanofi-Synthélabo, Ucb Pharma, Cyberonics, Deltamed

## **QUESTIONS POSÉES**

- Question 1. Qu'est-ce qu'une épilepsie partielle pharmaco-résistante ?**
- Question 2. Comment conduire le bilan d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante ?**
- Question 3. Quels sont les critères d'éligibilité à un traitement chirurgical ?**
- Question 4. Quelle prise en charge médicale et médico-sociale pour les épilepsies partielles pharmaco-résistantes ?**
- Question 5. Comment informer et éduquer les patients atteints d'épilepsie partielle pharmaco-résistante ? Comment évaluer leur qualité de vie ? Quelle organisation de soins proposer pour améliorer la qualité de leur prise en charge ? De quelles données médico-économiques dispose-t-on ?**

### AVANT-PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'Anaes.

## Introduction

Les épilepsies partielles pharmaco-résistantes (EPPR) prises en compte dans le cadre de cette conférence de consensus sont les épilepsies partielles symptomatiques ou cryptogéniques non pharmaco-sensibles de l'adulte et de l'enfant. En France environ 40 000 personnes sont affectées d'un handicap grave du fait de cette pathologie. Quatre à 12 000 d'entre elles pourraient bénéficier d'une exploration approfondie qui en conduirait environ 1 000 à 6 000 au seul traitement susceptible de supprimer définitivement les crises : l'exérèse chirurgicale de la zone épileptogène. La caractérisation de syndromes épileptiques doit conduire à une prise en charge médico-chirurgicale plus efficiente (l'individualisation du syndrome d'épilepsie méso-temporale en est l'exemple).

Le traitement des EPPR, chirurgical ou non chirurgical, exige une mobilisation du système sanitaire et médico-social, en synergie avec le monde associatif, au sein d'une dynamique de réseau de soins autour de la personne épileptique et de sa famille.

Cette conférence de consensus avait pour but de définir les enjeux de ce problème de santé publique reconnu comme cause d'intérêt général en 2004, et d'établir les bases de l'organisation des soins au travers de recommandations de bonne pratique.

## Question 1

### Qu'est-ce qu'une épilepsie partielle pharmaco-résistante ?

#### 1. Définition

Le terme «épilepsies partielles» désigne des syndromes épileptiques en relation avec une localisation (classification proposée par l'*International League Against Epilepsia*). Les épilepsies partielles sont classées en idiopathiques, symptomatiques et cryptogéniques (supposées symptomatiques dont la cause n'est pas encore identifiable). Les épilepsies partielles idiopathiques sortent du cadre de cette conférence du fait de leur évolution spontanément favorable et/ou de leur pharmaco-sensibilité.

Il existe plusieurs définitions de l'épilepsie pharmaco-résistante (cf. *annexe 1*). Dans un but opérationnel, le jury recommande de retenir la définition suivante :

- persistance de crises ;
- de nature épileptique certaine ;
- suffisamment fréquentes ou invalidantes ;
- chez un patient compliant ;
- suivant depuis au moins 2 ans ;
- un traitement antiépileptique (AE) correctement prescrit.

Cette définition suppose que les causes de pseudo-résistance ont été éliminées :

- diagnostic erroné d'épilepsie (pseudo-crisés d'origine psychogène ou cardiaque) ;
- utilisation d'une thérapeutique inappropriée ou insuffisante, en raison :
  - d'une inadéquation entre le traitement AE et le syndrome épileptique,
  - d'une posologie insuffisante,
  - d'interactions médicamenteuses,

- d'associations antagonistes,
- d'une inobservance thérapeutique vérifiée dans la mesure du possible par la réalisation de dosages sanguins des médicaments AE ;
- pathologies associées ou mauvaise hygiène de vie favorisant la survenue des crises épileptiques.

Cette définition comporte des imprécisions qui ne font pas actuellement l'objet d'un consensus, concernant en particulier le nombre de médicaments AE utilisés et la durée d'utilisation de chacun d'entre eux. **Le jury recommande de ne retenir le diagnostic d'EPPR qu'après l'utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins 2 médicaments AE majeurs de profil pharmacologique différent, et d'au moins une association de 2 médicaments AE pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité.**

Le concept de pharmaco-résistance conditionne la prise en charge des patients, et en particulier la discussion d'une thérapeutique chirurgicale. Il devrait être évoqué pour un patient donné, lorsque, après échec des traitements pharmacologiques éprouvés, l'évaluation de son épilepsie fait apparaître que le gain attendu d'un traitement chirurgical mis en balance avec les risques inhérents à la procédure est supérieur à celui apporté par l'instauration d'un nouveau traitement médical.

Le nombre et la durée totale des traitements essayés, nécessaires au diagnostic de pharmaco-résistance, méritent par conséquent d'être réévalués en fonction :

- de l'âge du patient : en particulier chez l'enfant où il importe de prendre en considération les conséquences cognitives et comportementales d'une épilepsie active et des polythérapies associées, ainsi que les meilleures capacités de réorganisation fonctionnelle, après chirurgie, du cerveau immature. Ainsi dans certaines épilepsies « catastrophes » du nourrisson, la pharmaco-résistance peut être affirmée plus rapidement, dès 6 mois d'évolution ;
- et du type d'épilepsie partielle : l'épilepsie méso-temporale (cf. *annexe 2*) chez l'adulte ou de rares syndromes de l'enfant (syndrome de Rasmussen ou les épilepsies « catastrophes ») sont dans la majorité des cas pharmaco-résistants.

Afin d'optimiser la stratégie de prise en charge, le jury recommande la réalisation, chez tous les patients atteints d'EPPR, d'un bilan de gravité évaluant :

- les critères médicaux de sévérité (fréquence des crises, horaire, type et sévérité des crises, association de plusieurs types de crises, nombre et nature des traitements utilisés, présence de crises électriques, état neurologique sous-jacent, présence d'états de mal épileptique, échec précoce des médicaments AE, importance et localisation de la lésion épileptogène) ;
- le retentissement socio-économique (scolarité, emploi, conduite automobile, vie familiale, etc.) ;
- les retentissements cognitifs et thymiques ;
- les risques de traumatismes physiques ;
- le handicap ;
- l'altération de la qualité de vie.

## 2. Épidémiologie

Il n'existe pas d'étude épidémiologique consacrée spécifiquement aux EPPR. Il faut donc s'appuyer sur les études consacrées à l'épidémiologie de l'épilepsie, avec les réserves suivantes :

- l'épilepsie ou les crises n'y sont pas toujours correctement documentées ;
- il n'y a pas de consensus sur la définition de la pharmaco-résistance.

En France, il existerait 300 000 à 400 000 cas prévalents d'épilepsie, dont 20 %, soit 60 000 à 80 000, seraient pharmaco-résistants. Parmi ces patients pharmaco-résistants, 60 % auraient une épilepsie partielle. Il existerait donc 36 000 à 48 000 patients atteints d'EPPR en France. L'indication d'une exploration préchirurgicale peut ou doit se poser chez 12,5 à 25,5 % d'entre eux, soit 4 500 à 12 000 patients. Cette exploration aboutirait à une indication opératoire dans 25 à 50 %

des cas, soit 1 125 à 6 000 patients. En termes d'incidence, 450 nouveaux patients par an pourraient bénéficier d'une intervention chirurgicale.

Dans les épilepsies pharmaco-résistantes, le taux de mortalité est 2 à 10 fois supérieur à celui de la population générale. Réduire la mortalité des EPPR, en particulier liée au risque de mort subite, est un des objectifs du traitement.

Le jury recommande la mise en place d'études épidémiologiques évaluant le pronostic et en particulier la mortalité des EPPR.

## Question 2

### Comment conduire le bilan d'une épilepsie partielle pharmaco-résistante ?

Le bilan d'une EPPR confirmée par les données anamnestiques a pour objectif de préciser le syndrome épileptique et d'évaluer la faisabilité d'un traitement chirurgical comme solution alternative à l'échec du traitement pharmacologique. En pratique, la réalisation d'une IRM cérébrale et l'analyse électro-clinique représentent les étapes initiales. Dans un plan d'action pour l'exérèse chirurgicale de la zone épileptogène, elles peuvent être complétées par l'imagerie fonctionnelle et éventuellement les méthodes invasives d'EEG.

#### 1. L'IRM morphologique

L'IRM morphologique de l'encéphale est la méthode la plus sensible pour détecter, localiser et caractériser l'origine d'une EPPR, chez l'adulte comme chez l'enfant.

Les séquences IRM doivent simultanément optimiser la résolution spatiale, la résolution en contraste et l'analyse topographique. Les plans de coupe doivent être adaptés à la localisation électro-clinique des crises. En l'absence des contre-indications usuelles, le bilan IRM peut s'envisager sous la forme de deux étapes successives et complémentaires : 1) l'étape du diagnostic de la lésion épileptogène et 2) l'étape du bilan préchirurgical.

##### 1.1. Le diagnostic de la lésion épileptogène

L'exploration d'une EPPR, à la recherche d'une atrophie de l'hippocampe associée à des anomalies de signal, d'une anomalie du développement cortical, d'une tumeur dysplasique, d'une anomalie vasculaire de type angiome caverneux ou de lésions séquellaires, est basée sur le protocole suivant :

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

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

Aspects particuliers :

- la réalisation de coupes axiales et/ou frontales en T2 en écho de gradient est utile pour confirmer un angiome caverneux ou déceler des séquelles hémorragiques ;
- l'injection de produit de contraste n'est pas systématique, mais nécessaire en cas de suspicion de lésion tumorale, vasculaire ou inflammatoire ;

- chez l'enfant non coopérant et le nourrisson, l'obtention d'images de qualité peut nécessiter une sédation, voire une anesthésie générale ;
- il peut être nécessaire de répéter l'IRM :
  - lorsque des progrès technologiques améliorent significativement les performances de l'exploration IRM (comme l'avènement des IRM à haut champ à 3 Tesla),
  - chez l'enfant dans les premières années de la vie du fait de la modification progressive des images liée à la maturation cérébrale,
  - en cas de modifications du tableau clinique ;
- un examen scanographique peut être nécessaire pour la recherche de calcifications.

### **1.2. Le bilan préchirurgical**

L'acquisition T1 tridimensionnelle est nécessaire, car elle permet :

- des reformations multiplanaires en coupes fines (millimétriques, voire infra-millimétriques) ;
- la volumétrie des hippocampes (utile pour confirmer une atrophie hippocampique unilatérale modérée ou bilatérale dont l'appréciation visuelle peut être délicate) ;
- des reformations 3D surfaciques, dont les applications sont multiples (analyse fine du cortex cérébral, référentiel anatomique utilisé pour la fusion d'images avec d'autres examens d'imagerie fonctionnelle tels que la TEMPS, la TEP, l'IRM fonctionnelle, la spectroscopie, la magnéto-encéphalographie, etc.).

### **1.3. Les perspectives**

De nouvelles techniques IRM sont en cours d'évaluation : imagerie de diffusion, tractographie par imagerie de tenseur de diffusion (DTI), analyse de texture, morphométrie, déplissage du cortex, analyse sulcale, etc.

Dans l'avenir, les nouvelles antennes de surface à récepteurs multiples en réseau phasé, les techniques d'acquisitions parallèles et l'avènement des IRM à haut champ à 3 Tesla seront des techniques à privilégier pour améliorer les performances de l'IRM encéphalique morphologique et fonctionnelle pour le diagnostic et le bilan préchirurgical des foyers épileptogènes.

## **2. L'exploration électro-clinique**

L'exploration électro-clinique a pour objectifs :

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

### **2.1. La vidéo-EEG**

La vidéo-EEG est l'enregistrement simultané et synchronisé de l'EEG et du comportement du patient. Même si, en toutes circonstances, il reste vrai que l'enregistrement vidéo-EEG sommaire d'une ou plusieurs crises peut contribuer à l'enquête diagnostique, le bilan d'une EPPR impose les conditions d'enregistrement suivantes :

- un nombre d'électrodes minimal de 21 en montage référentiel (système 10-20), en acquisition numérisée en vue de relectures exhaustives (fréquence d'échantillonnage de 256 Hz) ;
- un système de connexion adéquat pour des enregistrements prolongés ;
- une surveillance spécialisée permanente pour l'observation et l'interaction cliniques per-ictales et post-ictales.

Dans le cadre du bilan préchirurgical, il est recommandé d'augmenter le nombre d'électrodes pour affiner la localisation de source et mieux explorer les régions temporales. Les durées des enregistrements (monitoring vidéo-EEG) doivent être suffisamment prolongées pour permettre le recueil d'un nombre de crises assurant la reproductibilité des corrélations électro-cliniques. Des techniques en développement permettent la localisation des événements paroxystiques intercritiques

(EPIC), basée sur l'EEG haute résolution (64 à 128 électrodes et fréquence d'échantillonnage portée à 1 000 Hz), alternative possible à la magnéto-encéphalographie, d'utilisation exceptionnelle en France.

## 2.2. Les enregistrements EEG intracérébraux (stéréo-EEG)

Dans la perspective de l'exérèse chirurgicale, des enregistrements EEG intracérébraux peuvent s'avérer nécessaires. L'objectif de ces explorations invasives est de confirmer les hypothèses sur l'étendue de la zone épileptogène (s'agissant notamment de régions peu accessibles à l'analyse de surface), et de détecter des zones de propagation des décharges en vue d'une ablation chirurgicale « sur mesure ». Il n'existe pas de consensus sur les indications ; les protocoles dépendent de la stratégie chirurgicale. L'exploration EEG invasive reste la méthode de référence pour la détection de la zone de début des crises. De plus en plus considérée comme non indispensable pour la chirurgie des épilepsies méso-temporales, elle demeure obligatoire pour les localisations extra-temporales.

Les diverses techniques utilisées (électrodes épidurales, bandes, et/ou grilles sous-durales, électrodes profondes) comportent un risque estimé jusqu'à 6 % de complications, essentiellement hémorragiques et infectieuses. Quelques cas de décès ont été rapportés.

## 3. L'imagerie fonctionnelle

Les techniques d'imagerie fonctionnelle sont nombreuses (cf. *annexe 3*) :

- tomographie d'émission de positons (TEP) ;
- tomographie par émission de photons simples (TEMPS ou SPECT) ;
- spectroscopie protonique ;
- IRM de perfusion ;
- IRM fonctionnelle (IRMf) d'activation.

Chez l'enfant comme chez l'adulte la place des différentes techniques de neuro-imagerie fonctionnelle dans l'exploration des EPPR ne fait pas l'objet d'un consensus. Ces techniques peuvent cependant contribuer à la décision thérapeutique au sein d'équipes pluridisciplinaires spécialisées. La TEMPS ictale offre une bonne alternative à la TEP, peu accessible en France, en contribuant à confirmer la zone épileptogène, notamment dans les épilepsies temporales (étude de niveau de preuve 3<sup>1</sup>). L'IRMf réalisée par des équipes entraînées pourrait être une alternative au test de Wada pour latéraliser le langage (niveau 1b), compte tenu du caractère invasif de ce test.

## 4. Le bilan neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique est un temps essentiel dans l'évaluation d'une EPPR. La sévérité du retentissement cognitif de l'EPPR doit être appréciée dès le bilan initial de référence, puis dans le suivi du patient, que le traitement soit médical ou chirurgical.

? *Le bilan de référence* comprend :

- une évaluation générale (QI, QD) ;
- une évaluation de l'état fonctionnel (langage, mémoire, fonctions exécutives, visuo-perceptives et visuo-constructives) selon les régions cérébrales impliquées et leur latéralisation.

De plus, il convient :

- d'évaluer les déficits attentionnels ;
- de détecter les troubles comportementaux et de la personnalité pour aider à la prise en charge globale du patient en vue d'améliorer sa qualité de vie, et d'inventorier les troubles cognitifs liés aux traitements médicamenteux.

Ces bilans doivent être réalisés par des psychologues spécialement formés à la neuropsychologie.

---

<sup>1</sup> Voir la catégorisation des niveaux de preuve et des grades des recommandations en *annexe 5*.

? **Dans le cas d'un suivi postopératoire**, un bilan cognitif comparatif sera effectué 6 mois à 1 an après l'intervention.

? **Chez l'enfant**, les résultats sont à corrélés à l'âge et au développement cérébral. Un suivi cognitif régulier est justifié, car une dégradation rapide peut avoir un impact sur la rapidité des investigations et d'une décision chirurgicale. Enfin, en postopératoire, le bilan est précoce pour orienter la rééducation. Dans le contexte d'un bilan préchirurgical, les discordances entre les résultats du bilan neuropsychologique et les autres investigations suggèrent des réorganisations fonctionnelles qui impliquent le recours à des investigations complémentaires (test de Wada, IRMf, etc.).

? **Les neuropsychologues** participent à la réalisation des IRMf et au test de Wada dans le cadre de l'évaluation de la latéralisation des zones du langage et des fonctions mnésiques.

? **Une évaluation psychiatrique** est nécessaire, dans le bilan initial et au cours du suivi, du fait de l'extrême fréquence des troubles mentaux, en vue d'une prise en charge précoce et soutenue. L'utilisation de protocoles standardisés d'évaluation psychiatrique est fortement recommandée pour la mesure de l'impact des prises en charge.

### Question 3

#### Quels sont les critères d'éligibilité à un traitement chirurgical ?

? Le traitement neurochirurgical des épilepsies, développé depuis les années 50 par W. Penfield à Montréal, puis Talairach et Bancaud à Paris, voit ses indications se multiplier et constitue le seul traitement curatif reconnu. Le nombre d'interventions à l'échelle mondiale a considérablement progressé, passant de 3446 opérations recensées en 1985, à 8234 durant la seule période 1985-1990. Schématiquement, la chirurgie s'adresse à des épilepsies partielles médicalement intraitables et graves. Son objectif est de supprimer les crises par l'exérèse des structures corticales primitivement affectées par les décharges épileptiques. Cela suppose que :

- la preuve a été faite de l'origine univoque des crises ;
- leur localisation corticale a été précisément identifiée ;
- la résection envisagée ne crée pas un déficit neurologique ou cognitif inacceptable.

Une telle approche, dite curative, ne serait envisageable que pour 1/3 des patients souffrant d'une EPPR.

D'autres interventions, dites palliatives, peuvent être proposées dès lors que les critères requis pour un geste chirurgical à visée curative ne sont pas réunis, ou après échec de la chirurgie de résection.

Le jury constate qu'il n'existe qu'une seule étude contrôlée randomisée de niveau 1 du traitement chirurgical de l'épilepsie temporale pharmaco-résistante en comparaison du traitement médical. Dans cette optique, seuls les patients souffrant d'une épilepsie partielle méso-temporale seraient éligibles.

En l'absence de données validées, de nombreuses (n = 24) études rétrospectives de plus faible niveau de preuve permettent de dégager un consensus de pratiques quant aux indications chirurgicales de l'EPPR.

? **Les méthodes chirurgicales** comprennent (cf. annexe 4) :

- des techniques à visée curative :
  - résections corticales temporales et temporo-mésiales,
  - résections extra-temporales,
  - hémisphérotomie,
  - radiochirurgie stéréotaxique (gamma-knife) ;
- des techniques à visée palliative :
  - callosotomie,
  - multiples transections sous-piales,

- stimulation vagale.

## **1. Résultats des techniques neurochirurgicales : chirurgie à visée curative**

### **1.1. Chez l'adulte**

#### **? Les résections temporales**

Le taux de bons résultats (classe I de Engel ; cf. *encadré 1*) oscille dans l'ensemble de la littérature aux alentours de 70 %, avec des extrêmes allant de 60 à 93 %. Une seule étude est prospective et randomisée. Elle confirme largement la supériorité des résultats après chirurgie :

- 58 % des patients libres de crise avec trouble de la conscience dans le groupe chirurgical *versus* 8 % dans le groupe médical ;
- 38 % libres de toute crise dans le groupe chirurgical *versus* 3 % dans le groupe médical.

#### **Encadré 1. Classification de Engel modifiée**

? Classe I : patients libres de crise ou crises partielles simples limitées à l'aura

? Classe II : persistance de rares crises avec diminution de plus de 90 % de la fréquence des crises

? Classe III : réduction supérieure à 50 % de la fréquence des crises

? Classe IV : peu ou pas de changement sur la fréquence des crises

La chirurgie de l'épilepsie temporale néo-corticale exclusive a un taux de succès similaire : 79 % des patients en classe I de Engel.

Les critères secondaires d'évaluation de la chirurgie temporale seraient compatibles avec une réduction de la surmortalité et une amélioration neuropsychologique (niveau 3).

Un facteur prédictif de bon résultat serait l'existence d'anomalies homolatérales au foyer, visibles à l'IRM, et plus particulièrement d'une sclérose hippocampique.

L'analyse rétrospective des échecs reflète les difficultés de l'évaluation initiale de certaines EPPR.

#### **? Les résections extra-temporales**

Elles n'obtiennent pas le succès des résections temporales. On rapporte 60 % de bons résultats dans la chirurgie du cortex frontal, particulièrement dans les lésions dysplasiques. Les chiffres sont moins bons et de faible niveau de preuve dans les épilepsies du cortex pariétal et du cortex occipital.

#### **? La radiochirurgie stéréotaxique (gamma-knife)**

Elle est encore en cours d'évaluation dans quelques indications :

- appliquée à l'épilepsie du lobe temporal, il est rapporté 81 % de suppression des crises avec un temps de latence pour l'arrêt des crises de l'ordre d'une année (niveau 3) ;
- en cas d'hamartome hypothalamique, dans une courte série, 6 patients sur 10 ne font plus que de rares crises ou sont libres de crise (niveau 3).

### **1.2. Chez l'enfant**

Aucune étude prospective randomisée comparant le traitement médical à la chirurgie dans un groupe homogène de patients n'est disponible chez l'enfant. Le bénéfice de la chirurgie chez l'enfant est admis en comparant les cohortes d'enfants opérés et les cohortes historiques d'enfants non opérés (niveau 3).

#### **? Les résections corticales**

Les résections corticales temporales et temporo-mésiales semblent avoir des résultats similaires aux résultats obtenus chez l'adulte : disparition des crises entre 70 % et 80 %. Les critères secondaires de

jugement seraient compatibles avec une amélioration neuropsychologique (mémoire, comportement, attention) liée à une diminution de la fréquence des crises.

Comme chez l'adulte, la présence d'une lésion temporale unilatérale telle qu'une sclérose hippocampique est un facteur de bon pronostic. Compte tenu du caractère évolutif et progressif de la sclérose hippocampique, une chirurgie précoce paraît indiquée. Comme chez l'adulte, les résections corticales autres que temporales ont un succès moindre. Le pronostic est meilleur lorsqu'il existe :

- une lésion telle qu'une dysplasie focale surtout si l'exérèse est totale ;
- une bonne corrélation entre les données de la clinique de l'électrophysiologie et de l'imagerie ;
- un délai d'évolution préopératoire des crises court.

### **? L'hémisphérotomie**

Elle est réservée à quelques indications. Elle pourrait chez l'enfant permettre l'arrêt des crises dans 60 % des cas (niveau 3). Les résultats sont meilleurs dans le syndrome de Sturge-Weber et dans l'encéphalite de Rasmussen que dans l'hémimégalencéphalie.

## **2. Résultats des techniques neurochirurgicales : chirurgie à visée palliative**

### **? Les callosotomies**

Elles ont des résultats qui ne peuvent être synthétisés chez l'adulte devant l'hétérogénéité des différentes séries. Les meilleurs résultats s'observent dans certains types d'épilepsies généralisées, ils sont moins bons dans les crises partielles.

Chez l'enfant, les résultats semblent meilleurs que chez l'adulte ; les bénéfices secondaires portent sur les troubles comportementaux.

### **? Les multiples transections sous-piales**

Chez l'adulte, elles ont des résultats supérieurs lorsqu'elles sont associées à une résection corticale plutôt que lorsqu'elles sont réalisées isolément. La persistance à long terme des bons résultats est discutée.

### **? La stimulation vagale**

À la suite d'études contrôlées (niveau 1a), menées chez des patients avec EPPR et récusés pour une chirurgie d'exérèse, le pourcentage de répondeurs (définis par une réduction d'au moins 50 % des crises) est d'environ 40 % à 1 an.

? Les autres techniques neurochirurgicales à visée palliative comportent des séries trop courtes pour pouvoir être évaluées.

## **3. Critères d'éligibilité**

### **? Principes généraux :**

- un diagnostic syndromique ou physiopathologique précis, ayant pour but de définir la zone épileptogène, doit être établi, ce qui impose :
  - de connaître l'historique détaillé de la maladie,
  - une étude sémiologique rigoureuse des crises,
  - l'enregistrement vidéo-EEG de plusieurs crises sous contrôle clinique,
  - un bilan neuropsychologique,
  - une évaluation psychiatrique,
  - une imagerie IRM selon les standards établis ;
- la synthèse doit être faite par une équipe pluridisciplinaire (comportant neurologues spécialisés dans le domaine de l'épilepsie, électrophysiologistes, spécialistes en imagerie, neurochirurgiens, neuropsychologues, psychiatres, infirmières spécialisées) qui juge de la nécessité d'explorations invasives et est le garant de la validité optimale de l'indication opératoire ;

- doivent être exclus :
  - les patients atteints d'une psychose active durable,
  - les troubles intellectuels ne permettant pas de comprendre la procédure préchirurgicale ;
- un âge supérieur à 50 ans n'est pas un facteur limitant absolu.

### **? Facteurs spécifiques à l'enfant**

Un consensus de pratiques se dégage en faveur de particularités à prendre en compte chez l'enfant. Les causes lésionnelles, malformatives et extra-temporales sont plus fréquentes et pour certaines associées à une aggravation inéluctable en termes de crises, de déficit neurologique ou d'altération de la maturation cérébrale. La chirurgie pourrait être envisagée de façon plus précoce car :

- la pharmaco-résistance pourrait être établie dès la première année ;
- le potentiel de plasticité cérébrale pourrait être pris en compte.

## **Question 4**

### **Quelle prise en charge médicale et médico-sociale pour les épilepsies partielles pharmaco-résistantes ?**

À partir du moment où le diagnostic d'EPPR a été posé, plusieurs stratégies thérapeutiques médicamenteuses ont déjà été essayées. Seul un faible nombre de patients pourront bénéficier d'un traitement chirurgical curatif ou palliatif. Tous justifient d'une prise en charge médicale et médico-sociale. Malgré l'apparition depuis 15 ans de nouvelles molécules AE, les données sont insuffisantes pour recommander une stratégie du traitement AE au long cours. De plus, le traitement AE va permettre un arrêt complet des crises chez moins de 10 % des patients présentant une EPPR et l'apport des nouveaux AE en termes de qualité de vie n'est pas clairement démontré. Le traitement d'une EPPR ne se résume pas uniquement au traitement médicamenteux ou chirurgical mais nécessite une prise en charge multidisciplinaire médicale, paramédicale et sociale.

## **1. Conduite du traitement antiépileptique au long cours**

### **1.1. Type de médicaments**

Il existe (cf. *tableau 1*) les médicaments de 1<sup>re</sup> (PB, PHT), de 2<sup>e</sup> (VPA, CBZ, BZD) et de 3<sup>e</sup> génération (GVG, GBP, TGB, OXC, LTG, TPM, LEV). Le felbamate n'a pas d'AMM dans les épilepsies partielles. Les molécules en cours d'étude ne seront pas abordées ici (losigamone, remacemide, zonisamide, stiripentol, etc.). Les benzodiazépines (BZD) restent un traitement d'appoint. De nombreuses galéniques existent pour chacune de ces spécialités.

Parmi les médicaments de dernière génération, chez l'adulte :

- le GVG est de prescription restreinte du fait du risque d'effets secondaires potentiellement graves (possible atteinte irréversible du champ visuel) ;
- les GBP, TGB, OXC ont un spectre limité aux épilepsies partielles ;
- les LTG, TPM, LEV ont un spectre qui s'étend aux épilepsies généralisées ;
- les données manquent concernant les effets secondaires à long terme.

**Tableau 1.** Médicaments disponibles avec autorisation de mise sur le marché.

	Dénomination commune internationale	Abréviation	Année de commercialisation en France	AMM dans l'EPPR	
				Monothérapie	En association
Antiépileptiques de 1 <sup>re</sup> génération	Phénobarbital	PB	1943	A/E*	A/E
	Phénytoïne	PHT	1952	A/E	A/E
Antiépileptiques de 2 <sup>e</sup> génération	Carbamazépine	CBZ	1974	A/E	A/E
	Valproate	VPA	1967	A/E	A/E
	Benzodiazépines**	BZD	1964	A/E	A/E
Antiépileptiques de 3 <sup>e</sup> génération	Vigabatrin	GVG	1990	Pas d'AMM	A/E
	Gabapentine	GBP	1994	A	A
				E > 12 ans	E > 3 ans
	Lamotrigine	LTG	1996	A	A
				E > 12 ans	E > 2 ans
	Tiagabine	TGB	1996	Pas d'AMM	A
	Topiramate	TPM	1996	A	A
				E > 2 ans	E > 2 ans
	Oxcarbazépine	OXC	2000	A	A
E > 6 ans				E > 6 ans	
Lévétiracétam	LEV	2002	Pas d'AMM	A	
				E > 16 ans	

\* A : adulte ; E : enfant.

\*\* Seuls le diazépam, le clobazam et le clonazépam ont l'indication « épilepsie » ; les benzodiazépines sont un traitement d'appoint.

## 1.2. Conduite du traitement par les antiépileptiques au long cours chez l'adulte

La prise en charge médicamenteuse du patient présentant une EPPR concerne d'une part la stratégie thérapeutique et d'autre part le choix du médicament.

### ? Stratégie thérapeutique

Le jury recommande (grade D) d'utiliser une bithérapie uniquement après l'échec d'au moins 2 monothérapies. Aucune étude à haut niveau de preuve n'est disponible pour dicter la stratégie du traitement AE à long terme. Les méta-analyses ne permettent pas de dégager une différence en termes de bénéfice/risque entre monothérapie séquentielle et passage à une bithérapie. Les études d'associations médicamenteuses ont montré une efficacité en termes de diminution de la fréquence des crises, mais sans augmenter de façon claire le nombre de patients libres de crise. Ces données sont en concordance avec l'absence de modification de la prévalence de l'EPPR depuis l'introduction des nouveaux AE. D'autre part, les associations médicamenteuses augmentent de façon significative le risque d'effets indésirables et il n'y a pas de données suffisantes sur l'amélioration de la qualité de vie par les nouveaux AE. Un consensus d'experts semble se dégager sur le fait d'utiliser 2 ou 3 monothérapies avant de passer à une bithérapie.

Le jury recommande (grade C) d'éviter d'utiliser une association de plus de 2 médicaments AE dans le traitement des EPPR. L'allègement de polythérapies complexes pourrait améliorer les patients en termes de nombre de crises et en termes d'effets secondaires du traitement. L'utilisation de plus de 2 AE n'est conseillée dans aucune étude contrôlée ni comité d'experts.

Le jury recommande (grade D) une réévaluation de l'épilepsie et de son traitement en centre spécialisé en cas d'échec d'une ou plusieurs bithérapies. Tous les experts s'accordent pour dire qu'il faut réévaluer régulièrement une EPPR afin d'éliminer une pseudo-pharmaco-résistance, d'optimiser le traitement médicamenteux et de réévaluer l'indication chirurgicale.

Le jury souligne un point de bonne pratique médicale : lorsqu'on a recours à des associations médicamenteuses, l'augmentation très progressive des doses pourrait permettre de limiter l'apparition d'effets secondaires et l'information du patient pourrait être bénéfique sur la compliance.

Les données sont insuffisantes pour permettre au jury de se prononcer sur les modalités et l'indication de l'arrêt du traitement AE en cas de contrôle complet des crises. Les experts soulignent la prudence qu'il faut avoir dans cette décision en fonction de l'étiologie et du risque de rechute. Aucun consensus n'apparaît sur les modalités de diminution ou d'arrêt du traitement en cas de disparition des crises après chirurgie curative. Aucun consensus n'apparaît sur les modalités de diminution ou d'arrêt du traitement en cas de disparition des crises sans qu'il y ait eu recours à un traitement chirurgical.

### **? Choix du médicament**

- En cas de monothérapie

Concernant les médicaments de première intention (AE de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération), le jury recommande d'utiliser de préférence dans l'EPPR la CBZ ou le VPA en raison d'un meilleur effet bénéfice/risque comparativement à la PHT et au PB (grade C).

Le jury fait état d'un accord d'experts concernant l'utilisation au moins une fois d'un traitement à doses optimales par la CBZ dans l'EPPR.

- En cas d'associations médicamenteuses

Les données sont insuffisantes pour permettre au jury de privilégier une association médicamenteuse particulière.

### **? Posologie et dosage des médicaments antiépileptiques**

Le jury souligne des points de bonne pratique médicale :

- dans certaines EPPR, il peut être utile d'augmenter les doses des AE jusqu'au seuil de l'apparition des effets secondaires. Cependant, une prescription à doses excessives peut augmenter de façon paradoxale la fréquence des crises, ce qui a été montré pour la CBZ et la PHT ;
- les dosages sanguins des médicaments AE peuvent avoir un intérêt dans la vérification du suivi du traitement ou lors d'associations médicamenteuses ou d'affections intercurrentes, du fait de la pharmacologie particulière de certains d'entre eux.

### **1.3. Conduite du traitement par les antiépileptiques au long cours chez l'enfant**

Les recommandations du jury concernant l'adulte s'appliquent également à l'enfant. Le jury ne souligne ici que les particularités propres à l'enfant.

#### **? Stratégie thérapeutique**

L'importance et la régularité d'une réévaluation de l'EPPR en centre spécialisé sont particulièrement soulignées chez l'enfant par les experts en raison des difficultés diagnostiques liées à la maturation cérébrale et à une possible aggravation rapide.

#### **? Choix des médicaments**

Par rapport à l'adulte, le choix des médicaments avec AMM est restreint chez l'enfant, particulièrement avant l'âge de 2 ans compte tenu du peu d'études disponibles dans cette tranche d'âge.

Le jury souligne un point de bonne pratique médicale :

- la prescription de CBZ chez l'enfant doit être prudente en raison des risques d'aggravation de certaines épilepsies ;
- contrairement à l'adulte, le GVG pourrait avoir une place particulière dans le traitement de l'EPPR chez le nourrisson.

### ? Dosage des médicaments

Le jury souligne un point de bonne pratique médicale : au cours de la première année de vie, une attention particulière doit être portée au nombre de prises quotidiennes du traitement ainsi qu'à l'adaptation régulière de la posologie au poids de l'enfant, avec l'aide des taux sériques si nécessaire.

## 2. Prise en charge des troubles psychopathologiques associés aux EPPR

Le jury recommande (grade D) :

- le dépistage et la prise en charge d'une éventuelle pathologie psychiatrique et notamment d'une dépression ;
- une prise en charge psychiatrique lors du bilan préopératoire et du suivi postopératoire ;
- un accompagnement psychologique et/ou psychothérapeutique du patient et de son entourage.

Le jury fait état d'un avis d'experts sur la possibilité d'utiliser prudemment un traitement médicamenteux antidépresseur s'il est nécessaire, en privilégiant l'emploi d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, et en informant le patient d'un risque d'augmentation de la fréquence des crises.

Dans l'EPPR la comorbidité psychiatrique est évaluée entre 50 et 80 %. La pathologie est variée : 50-60 % des patients ont des troubles de l'humeur, 10-20 % des troubles anxieux et 5-10 % des psychoses. La dépression paraît sous-estimée et les risques de suicide multipliés par 5 à 25 par rapport à la population générale. Son dépistage est particulièrement nécessaire dans un contexte préchirurgical. Des dépressions *de novo* apparaissent chez 10-20 % des patients dans les semaines qui suivent la chirurgie. Les syndromes dépressifs postopératoires sont souvent sévères et multiplient le risque suicidaire. Des troubles psychiatriques peuvent être favorisés par certains médicaments AE et régressent à leur arrêt.

Le jury recommande (grade D) la participation de psychiatres à l'évaluation et la prise en charge multidisciplinaire des patients présentant une EPPR.

## 3. Prise en charge médico-sociale spécifique

L'EPPR est un facteur d'isolement social et de handicap et nécessite une prise en charge globale qui exige une continuité dans les soins étendue aux aspects psychologiques et sociaux.

Chez l'enfant, l'EPPR peut déstabiliser l'organisation familiale et la scolarisation ordinaire est souvent difficile. Les difficultés relèvent, outre les crises, de multiples causes, ce qui nécessite des mesures spécifiques. Chez l'adulte, l'insertion sociale et l'accès au travail relèvent aussi de mesures spécifiques.

La prise en charge médico-sociale est multidisciplinaire : destinée aux patients et à leur famille, elle implique à des degrés divers médecins traitants, neurologues, psychiatres, psychologues, personnels paramédicaux, médecins scolaires, médecins du travail, médecins de la CDES et de la COTOREP, médecins conseils de la CPAM, chargés d'insertion professionnelle, travailleurs sociaux, enseignants, employeurs, etc.

Le jury recommande :

- que la dimension médico-sociale des conséquences de l'EPPR chez les patients et leur famille soit intégrée à la prise en charge pluridisciplinaire dans les filières de soins ;
- d'évaluer régulièrement l'adéquation des moyens de prise en charge médico-sociale des patients atteints d'EPPR et les besoins en termes de places en établissement.

## Question 5

**Comment informer et éduquer les patients atteints d'épilepsie partielle pharmaco-résistante ? Comment évaluer leur qualité de vie ? Quelle organisation de soins proposer pour améliorer la qualité de leur prise en charge ? De quelles données médico-économiques dispose-t-on ?**

### 1. Information et éducation des patients

Les attentes prioritaires des personnes atteintes d'épilepsie portent sur l'information concernant leur maladie et son traitement. Elles ne sont pas spécifiques des EPPR, mais concernent tous les types d'épilepsies. Les résultats des enquêtes faites en France par les associations de patients recourent ceux des enquêtes menées dans les pays voisins. Les demandes récurrentes d'informations portent sur :

- l'épilepsie en général (ses causes et son pronostic) ;
- les critères diagnostiques et les options thérapeutiques ;
- les médications et leurs effets indésirables ;
- les crises et leur contrôle ;
- les risques liés à la survenue des crises et leur prévention ;
- les problèmes psychologiques ;
- les droits et aspects socio-économiques (emploi, assurances, conduite automobile).

La plupart de ces thèmes concernent également les parents d'enfants épileptiques.

De nombreuses informations sont à la disposition des patients, dont la pertinence est inégale. L'impact de ces informations est probablement insuffisant. L'information donnée par le médecin est essentielle ; elle est utilement complétée par les autres professionnels de santé et les associations de patients.

Au-delà de cette information, des actions d'éducation thérapeutique seraient susceptibles d'aider le patient à « acquérir un savoir-faire, afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie », selon la définition donnée par l'Organisation mondiale de la santé. L'efficacité de cette approche, sur la morbidité et/ou le recours aux soins, a été démontrée dans d'autres maladies chroniques (diabète, asthme, mal de dos). Les quelques études menées en Europe auprès de patients épileptiques sont compatibles avec un effet bénéfique sur la connaissance et la gestion de la maladie. Cependant des insuffisances méthodologiques (niveau 2a) limitent l'interprétation de ces résultats.

Le jury recommande que :

- l'information du patient (ou selon les cas de son entourage) soit effectuée par les soignants suivant les critères de rigueur et de qualité appropriés, et soit répétée si nécessaire ;
- les soignants indiquent aux patients la possibilité de s'adresser aux associations pour obtenir des informations complémentaires ;
- des actions d'éducation thérapeutique, réalisées par des personnes formées, soient accessibles à tous les patients qui le souhaitent (grade B) ;
- l'application au domaine de l'épilepsie des principes propres à l'éducation thérapeutique prenne en compte les spécificités de la maladie, notamment les troubles cognitifs.

### 2. Comment évaluer la qualité de vie des patients atteints d'EPPR ?

Les études sur la qualité de vie des personnes souffrant d'épilepsie sont peu nombreuses, par comparaison à d'autres affections chroniques. Cette carence est encore plus notable dans la population française, et particulièrement chez l'enfant.

L'évaluation du traitement de l'EPPR devrait comporter trois niveaux complémentaires :

- 1) la fréquence des crises et des effets secondaires ;
- 2) la mesure du handicap ;

3) la mesure de la qualité de vie<sup>2</sup> liée à la santé.

Des échelles de mesure de la qualité de vie en langue anglaise ont été développées dans ce but dans le domaine de l'épilepsie. Parmi les cinq échelles validées, les plus utilisées sont les QOLIE (*Quality of Life Inventory in Epilepsy*), version longue (89 items) et courte (31 items). La validité de contenu du point de vue des patients reste cependant sous-explorée. Des adaptations transculturelles en français sont en cours de validation.

Le jury recommande :

- la validation d'échelles en langue française, selon les exigences méthodologiques en vigueur, chez l'adulte et chez l'enfant ;
- leur utilisation dans les essais thérapeutiques, en complément des mesures de fréquence des crises, des effets secondaires et du handicap.

### **3. Quelle organisation des soins pour améliorer la qualité de prise en charge des patients atteints d'EPPR ?**

Il n'existe pas à ce jour d'étude randomisée publiée évaluant le bénéfice de la prise en charge dans une unité d'épileptologie spécialisée. Il existe un accord professionnel (niveau 4) pour estimer que la prise en charge des patients atteints d'épilepsie devrait s'appuyer sur plusieurs niveaux de soins gradués :

- un premier niveau prenant en charge les épilepsies simples ;
- un deuxième niveau prenant en charge les épilepsies complexes ;
- un troisième niveau prenant en charge les épilepsies pharmaco-résistantes susceptibles de relever d'une indication neurochirurgicale.

Dans certaines situations locales, les deuxième et troisième niveaux peuvent être confondus. Les moyens et qualifications associés à ces niveaux ne sont pas clairement définis. Une prise en charge médico-sociale multidisciplinaire est indispensable à chacun des trois niveaux.

Un fonctionnement adéquat de la filière de soins implique :

- un temps de coordination reconnu entre les différents niveaux afin d'éviter les retards d'orientation des patients et la répétition inutile d'examen spécialisés ;
- une articulation avec les professionnels médico-sociaux.

L'évaluation de ce fonctionnement devrait prendre en compte la satisfaction des patients et des professionnels concernant l'accessibilité et la continuité des soins.

Pour les patients dont la gravité de l'épilepsie ne permet plus le maintien dans un milieu normal ou adapté, un accueil en établissement spécialisé est nécessaire. Les délais d'attente suggèrent une insuffisance des capacités d'accueil, même si l'adéquation entre les capacités d'accueil et les besoins n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation précise.

Le jury recommande (grade D) que :

- les patients atteints d'EPPR soient pris en charge selon une organisation comportant des niveaux de soins hiérarchisés répondant à des critères définis ;
- la prise en charge chirurgicale de ces patients soit faite dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire expérimentée ;
- tous les patients le nécessitant puissent avoir accès à une structure d'hébergement spécialisée agréée ;
- la coordination entre soignants et acteurs médico-sociaux soit formalisée ;
- le fonctionnement de l'ensemble de cette organisation des prises en charge soit évalué.

---

<sup>2</sup> La qualité de vie est définie par l'Organisation mondiale de la santé comme étant « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ».

#### **4. De quelles données médico-économiques dispose-t-on ?**

Il n'existe pas de données françaises publiées. Une étude coût-efficacité de la prise en charge chirurgicale des EPPR s'appuyant sur un essai contrôlé non randomisé est en cours. Au niveau international, il n'existe pas de résultats publiés permettant d'évaluer de façon comparative les coûts et les résultats de la prise en charge d'une EPPR par la chirurgie, ou la stimulation du nerf vague, par rapport à la pharmacothérapie, dans le cadre d'un essai randomisé.

Le jury recommande :

- la réalisation, en France, d'études médico-économiques évaluant les alternatives de prise en charge des EPPR, répondant aux recommandations méthodologiques du Collège des économistes de la santé ;
- dans l'éventualité d'un essai randomisé évaluant le bénéfice d'un traitement alternatif à la pharmacothérapie, la mise en place d'une évaluation économique associée.

**Annexe 1.** Quelques définitions répertoriées de l'épilepsie pharmaco-résistante.

- Poursuite des crises sous traitement médical.
- Persistance de crises de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient compliant, suivant depuis au moins 2 ans un traitement AE correctement prescrit.
- Persistance des crises quels que soient les AE potentiellement actifs utilisés, seuls ou en association, avec la plus forte dose supportée sans effet indésirable inacceptable.
- Survenue d'au moins une crise tous les 2 mois pendant les 5 premières années d'une épilepsie traitée, ou d'au moins une crise par an après ces 5 premières années.
- Persistance d'une moyenne d'au moins une crise par mois pendant une période d'au moins 2 ans chez un patient traité par au moins 3 médicaments AE différents, soit isolément, soit en association ; un échec thérapeutique étant considéré lorsque le traitement n'a pas contrôlé les crises ou qu'il a dû être arrêté à cause d'effets secondaires intolérables.
- Persistance ou réapparition de crises en dépit de l'essai de plusieurs traitements AE en monothérapie et/ou persistance après essai de plusieurs associations thérapeutiques, sans qu'aucune cause apparente et corrigable, liée à la pathologie ou au traitement, ne puisse expliquer cette résistance.
- Invalidité liée à la persistance des crises légitimant une démarche d'investigation et thérapeutique active, ou, pour l'épidémiologiste, suscitant des coûts de santé spécifiques.
- Contrôle insuffisant des crises en dépit d'un traitement adéquat, ou bon contrôle des crises mais au prix d'effets secondaires médicamenteux inacceptables.
- Existence d'une ou deux crises par mois pendant une période de 2 à 5 ans.

**Annexe 2.** Critères diagnostiques cardinaux de l'épilepsie mésio-temporale.

- Convulsions fébriles compliquées de la petite enfance.
- Début dans la seconde enfance ou l'adolescence.
- Crises témoignant d'une désorganisation des structures temporales internes avec comme manifestations les plus significatives : une aura épigastrique, des automatismes oro-alimentaires, une perte de contact, une confusion post-critique.
- Absence en début de crises de symptômes témoignant d'une implication précoce des structures supra-sylviennes et/ou insulaires.
- Rareté des crises secondairement généralisées. Examen neurologique normal.
- EEG intercritique : foyer de pointes, pointes-ondes ou ondes lentes temporales antérieures. EEG critique : crises unilatérales sur la région temporale, du même côté que les anomalies intercritiques, activité rythmique thêta tardive par rapport au début des manifestations cliniques de la crise.
- IRM : atrophie hippocampique unilatérale sans autre lésion associée.
- Pharmaco-résistance avérée des crises.

**Annexe 3.** Les techniques d'imagerie neurofonctionnelle.

- **La TEP (tomographie d'émission de positons)**

? La TEP au 18-fluoro-déoxy-glucose (FDG) mesure le métabolisme cérébral du glucose et détecte en période inter-ictale un hypométabolisme focal qui affecte de manière prévalente la zone épileptogène, mais sans superposition stricte entre l'étendue de l'hypométabolisme et celle des anomalies IRM morphologiques ou celle de la zone épileptogène identifiée en stéréo-électro-encéphalographie. Pour les épilepsies extra-temporales cryptogéniques, les zones les plus épileptogènes se situent à la frontière entre le cortex hypométabolique et le cortex à métabolisme normal. L'absence d'un hypométabolisme inter-ictal permettrait d'anticiper les échecs de la chirurgie du lobe temporal (niveau 3).

? La TEP au 11C-flumazénil (FMZ) permet une étude quantitative des récepteurs aux benzodiazépines marqueurs de la densité neuronale ; elle pourrait démontrer des zones de perte neuronale ou de dysplasie corticale trop discrètes pour être objectivées en IRM. L'apport de cette technique, peu disponible en France, reste à évaluer dans cette indication.

? La TEP au 11C-a-méthyl-tryptophane (AMT) explore la synthèse de la sérotonine. Une augmentation de la captation de l'AMT est notée dans les tubers épileptogènes de la sclérose tubéreuse de Bourneville et permettrait ainsi l'exérèse de ces lésions en cas d'EPPR. L'apport de cette technique, peu disponible en France, reste également à évaluer.

? La TEP à la 11C-méthionine permettrait de différencier les tumeurs neuronales dysembryoplasiques (absence d'augmentation de la captation) d'autres types de tumeurs telles que les tumeurs gliales de bas grade ou les ganglio-gliomes (augmentation de la captation de méthionine).

- **La TEMPS (tomographie par émission de photons simples)**

La TEMPS étudie les débits sanguins cérébraux. La faible sensibilité et spécificité de la technique des examens effectués en intercritique rend cette méthode inutile pour le bilan d'une EPPR. L'examen réalisé en période ictale démontre une augmentation du débit dans la zone d'origine et/ou de propagation de la crise. La zone d'hypométabolisme identifiée en inter-ictal par la TEP au FDG est corrélée à la zone d'hyperperfusion identifiée par la TEMPS ictale.

- **La spectroscopie protonique (H-SRM)**

La diminution du rapport N-acétyl-aspartate (NAA)/créatine est l'anomalie la plus couramment notée et qui traduit la perte neuronale ou la perte de la fonction neuronale. La faible résolution spatiale de la méthode la rend actuellement peu utile pour la localisation précise des zones épileptogènes.

- **L'IRM fonctionnelle (IRMf)**

La cartographie fonctionnelle des aires motrices, des aires du langage et de la mémoire est possible par la mesure de l'effet BOLD qui traduit le découplage entre l'augmentation de la perfusion et de la consommation d'oxygène en réponse à une activation neuronale ; la qualité des activations cérébrales est liée, d'une part, à la nature du paradigme utilisé pour activer les fonctions du langage et de la mémoire et, d'autre part, à l'intensité du champ magnétique puisque la technique n'est possible qu'à partir d'une intensité de champ de 1,5 Tesla et apparaît clairement optimisée par l'utilisation d'IRM haut champ à 3 Tesla et plus.

Pour les épilepsies temporales, la mise en évidence d'une nette asymétrie des aires du langage en IRMf est un indice fiable de dominance hémisphérique ; en cas de doute le test de Wada doit être

réalisé. Il n'existe cependant pas de congruence spatiale entre les aires activées en IRMf et l'étendue des régions éloquentes au sein de l'hémisphère dominant. L'utilisation de l'IRMf pour l'évaluation du rôle de chacun des deux lobes temporaux dans le support des fonctions mnésiques n'est pas validée en clinique.

**Annexe 4.** Techniques chirurgicales et risques inhérents à la chirurgie de l'épilepsie (hors complications liées aux explorations invasives préopératoires).

## **1. Chirurgie à visée curative**

### **1.1. Les résections corticales**

#### **? Résections corticales temporales et temporo-mésiales**

Il s'agit de loin du type de chirurgie la plus pratiquée chez l'adulte. La question qui se pose est celle de l'étendue minimale de la résection, tant temporo-mésiale que néocorticale, nécessaire à l'obtention d'un résultat.

Le geste le plus couramment pratiqué reste la lobectomie temporale antérieure associée à une résection des formations temporales internes (amygdale, hippocampe, para-hippocampe, aire entorhinale), souvent retenue sous le nom de lobectomie type Spencer. L'affinement des bilans préchirurgicaux peut amener à la réalisation de lobectomie temporale sur mesure ou d'amygdalo-hippocampectomie sélective par voie transylvienne ou transcorticale.

#### **? Résections extra-temporales**

Il s'agit en grande majorité de lobectomie frontale «à façon» en tenant compte des données de la zone lésionnelle, irritative et épileptogène. Il peut s'agir d'une lobectomie frontale large, d'une résection de la région de l'aire motrice supplémentaire (AMS) et pré-AMS, plus ou moins étendue sur la région limbique, ou d'une résection fronto-orbitaire. Les résections périsylviennes, insulaires, du carrefour, pariétales ou occipitales restent l'exception.

#### **? Complications liées à la résection corticale**

Le jury a pu noter un très faible taux de mortalité, puisque considéré comme nul dans la plupart des séries. On distingue deux types de risques :

- les complications chirurgicales (infections dans 1 à 3 % des cas, hématomes, etc.) ;
- les complications neurologiques, parmi lesquelles des séquelles dites majeures (c'est-à-dire durant plus de 3 mois) estimées à un taux global de 3 % et des complications dites mineures (durant moins de 3 mois) estimées à un taux global de 9 %.

La complication la plus sévère de la chirurgie temporale est le déficit moteur controlatéral (1 à 2 % des cas) par atteinte de l'artère choroïdienne antérieure, voire de l'artère cérébrale moyenne.

Certaines complications revêtent un caractère inévitable. C'est le cas :

- de l'atteinte du champ visuel controlatéral après chirurgie du lobe temporal, qui est proportionnelle à l'étendue de résection ;
- du déficit moteur après résection de l'aire motrice supplémentaire, qui disparaît dans les 2 mois suivant la chirurgie.

Les complications cognitives ou neuropsychologiques sont les plus difficiles à quantifier précisément. Le risque de diminution des performances mnésiques verbales après chirurgie du lobe temporal dominant est nettement significatif puisque estimé à 51 % après amygdalo-hippocampectomie (32 % si la chirurgie est effectuée du côté non dominant). L'importance de cette détérioration est d'autant plus marquée que les performances préopératoires sont élevées ou que l'étendue de l'exérèse néocorticale du côté dominant est importante.

Les complications à caractère psychiatrique apparaissent assez fréquentes puisque les épisodes d'agitation et les dépressions postopératoires sont retrouvés chez 2/3 des patients, mais il faut noter la fréquence habituellement très importante des troubles psychiatriques préopératoires (supérieure à 50 %).

## **1.2. L'hémisphérotomie**

Geste de déconnexion d'un hémisphère, l'hémisphérotomie a remplacé l'hémisphérectomie qui était grevée de lourdes complications. Cette chirurgie peut être considérée comme curative puisqu'elle déconnecte totalement l'hémisphère épileptique. Les indications sont regroupées en 3 catégories :

- les anomalies hémisphériques de développement ;
- certaines pathologies hémisphériques acquises ;
- certaines pathologies progressives (encéphalite de Rasmussen, syndrome de Sturge-Weber).

Les courtes séries actuelles font apparaître peu de complications neurologiques, le plus souvent de faible importance (aggravation du déficit moteur controlatéral dans environ 3 % des cas), alors que les complications chirurgicales semblent plus nombreuses, surtout représentées par des problèmes d'infection (5 à 10 % des cas).

## **1.3. La radiochirurgie stéréotaxique (gamma-knife)**

Elle peut avoir pour cible :

- soit le complexe amygdalo-hippocampique antérieur et l'aire entorhinale ;
- soit un hamartome hypothalamique.

Elle a l'avantage d'être réalisable sous anesthésie locale et de ne pas imposer l'ouverture de la boîte crânienne. Les complications précoces sont exceptionnelles et le plus souvent transitoires. Le devenir à long terme est inconnu.

## **2. Chirurgie à visée palliative**

### **2.1. La callosotomie**

La plupart des auteurs s'accordent à retenir qu'une callosotomie des 2/3 antérieurs est suffisante pour obtenir les meilleurs résultats. Les indications pour crises partielles sont exceptionnelles dans l'épilepsie multifocale par dysplasies bilatérales par exemple.

Le taux de mortalité n'est pas nul. Le risque spécifique lié à cette intervention est la survenue éventuelle d'un syndrome de dysconnexion, en principe transitoire, dont la fréquence de survenue est diversement appréciée (25 à 50 % des cas). Les complications chirurgicales sont classiques, comprenant infection (5 % des cas) et hydrocéphalie (3 % des cas).

### **2.2. Les multiples transections sous-piales**

La technique est basée sur le principe de l'organisation colonnaire du cortex cérébral, qui rend possible l'interruption des fibres horizontales tout en maintenant la fonction dès lors que les fibres verticales restent intactes.

Chez l'adulte, l'indication principale est représentée par la situation du foyer épileptogène en zone éloquente. La seule indication spécifiquement pédiatrique est celle du syndrome de Landau-Kleffner.

Le risque de complications neurologiques globales est estimé à 1 patient sur 5. Elles sont définitives dans 7 % des cas (troubles du langage, troubles moteurs, troubles somesthésiques ou du champ visuel). La survenue d'hématomes intra-parenchymateux n'est pas exceptionnelle.

### **2.3. La stimulation vagale**

Elle est permise par implantation d'une électrode bipolaire sur le nerf pneumogastrique dans la région cervicale gauche. Un générateur sous-cutané sous-claviculaire stimule de façon intermittente 30 secondes toutes les 5 minutes à 30 cycles par seconde (chocs de 500 micro-secondes). Son mécanisme d'action reste inconnu.

Les effets secondaires (modifications de la voix, toux, paresthésies, dyspnée) fréquents pendant les premiers mois semblent s'atténuer avec le temps pour n'être retrouvés que dans 2 % des cas à 3 ans. Les complications postopératoires sont des infections (1,3 %), des parésies d'une corde vocale (1,1 %), des douleurs ou paralysies faciales (0,7 %).

**Annexe 5.** Catégorisation des niveaux de preuve des études et des grades des recommandations utilisée dans ce document (d'après la classification du *National Institute for Clinical Excellence* [NICE]).

- Catégorisation des niveaux de preuve des études

Niveau 1a : revue systématique ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés

Niveau 1b : un essai contrôlé au moins

Niveau 2a : au moins un essai contrôlé de bonne qualité, non randomisé

Niveau 2b : au moins une bonne étude quasi expérimentale, comme une étude de cohorte

Niveau 3 : études descriptives non expérimentales de bonne qualité, études cas-témoins, séries de cas

Niveau 4 : rapports de comités d'experts ou opinions d'experts reconnus

- Catégorisation des grades de recommandations

Grade A : recommandation fondée sur un niveau de preuve 1

Grade B : recommandation fondée sur un niveau de preuve 2 ou extrapolée d'un niveau de preuve 1

Grade C : recommandation fondée sur un niveau de preuve 3 ou extrapolée de niveaux de preuve 1 ou 2

Grade D : recommandation fondée sur un niveau de preuve 4 ou extrapolée de niveaux de preuve 1, 2 ou 3

Grade PBP (« point de bonne pratique ») : recommandation fondée sur l'expérience clinique.

En l'absence de précision sur le grade, les recommandations sont consensuelles et fondées sur l'expérience clinique (grade PBP).

Le texte de la version courte est disponible sur demande écrite auprès de :  
Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé  
Service communication  
2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
ou consultable sur le site de l'Anaes : [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr) - rubrique « Publications »